



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

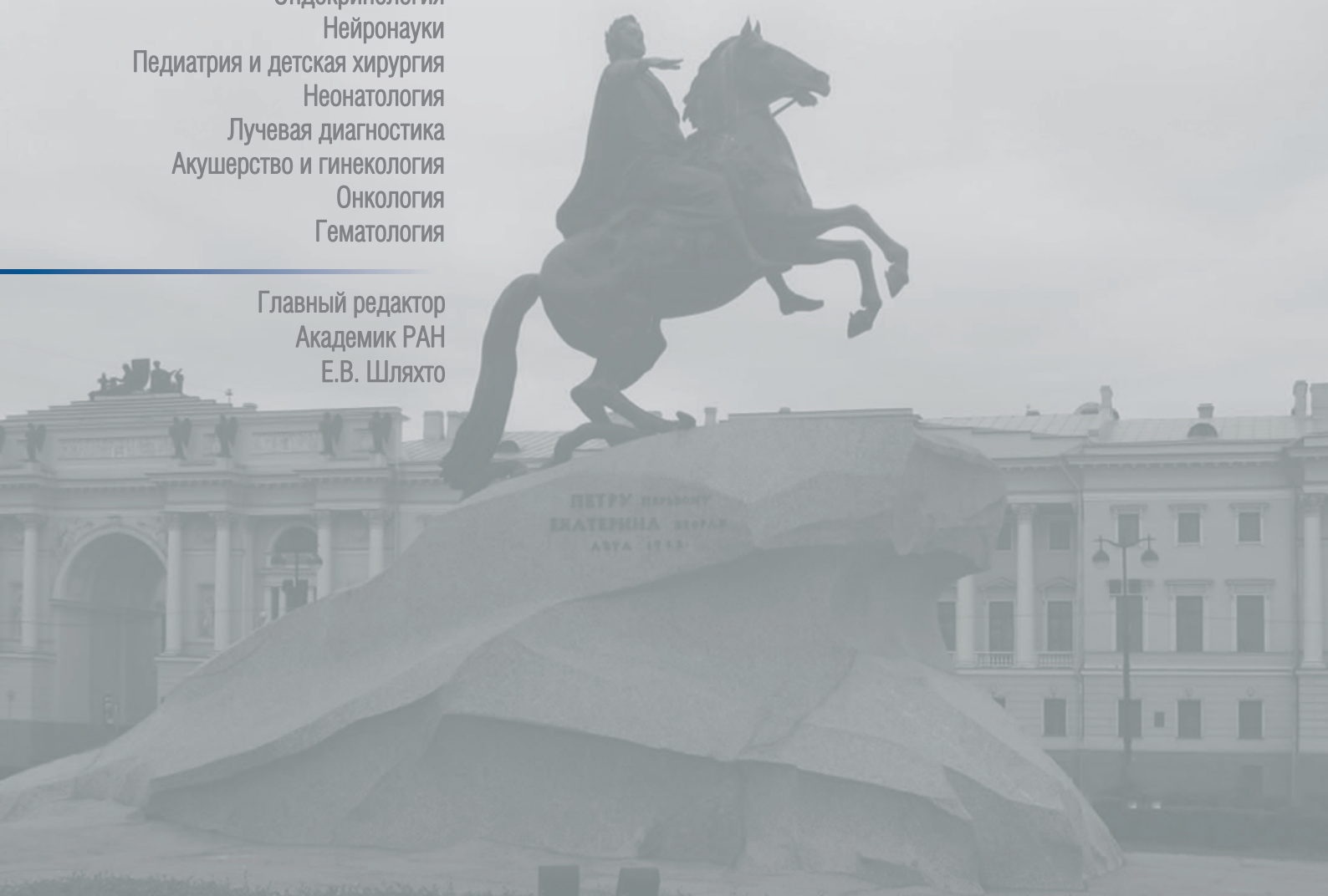
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №4 / 2018

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №4 / 2018

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский
(Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко
(Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич
(Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2018.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakheto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| S. Anisimov (Saint-Petersburg) | M. Karpenko (Saint-Petersburg) |
| E. Baranova (Saint-Petersburg) | E. Komlichenko (Saint-Petersburg) |
| E. Barancevich (Saint-Petersburg) | A. Kostareva (Saint-Petersburg) |
| T. Vavilova (Saint-Petersburg) | D. Lebedev (Saint-Petersburg) |
| A. Vasiliev (Moscow) | Yu. Lishmanov (Tomsk) |
| M. Gordeev (Saint-Petersburg) | O. Moiseeva (St. Petersburg) |
| E. Grineva (Saint-Petersburg) | A. Nedoshivin (Saint-Petersburg) |
| A. Zhloba (Saint-Petersburg) | I. Nikitina (Saint-Petersburg) |
| A. Zaritskiy (Saint-Petersburg) | E. Parmon (Saint-Petersburg) |
| E. Zvartau (Saint-Petersburg) | D. Ryzhkova (Saint-Petersburg) |
| D. Ivanov (Saint-Petersburg) | |

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

- J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.

Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2018.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 Чернявский М.А., Кудяев Ю.А., Чернов А.В., Жердев Н.Н., Чернова Д.В.
ЭНDOVАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

12 Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Долгих В.А., Малышев И.Ю., Барбараш О.Л.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL18RAP И IL18R1 АССОЦИИРОВАН С РИСКАМИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

23 Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А., Пармон Е.В.
ЭКГ — ПРИЗНАКИ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ (ФЕНОМЕН И СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ)

35 Артеева Н.В., Земсков И.А., Куриленко Т.А., Пармон Е.В.
ГЛОБАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ПРИ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

44 Земсков И.А., Пармон Е.В.
ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ/ ДИСПЛАЗИЕЙ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ФРАГМЕНТАЦИЯ И МАКСИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА QRS

53 Чернявский М.А., Гусев А.А., Данилов И.Н., Басек И.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АНЕВРИЗМАМИ ГРУДНОГО И БРЮШНОГО ОТДЕЛОВ АОРТЫ И АДЕНОКАРЦИНОМой ЖЕЛУДКА

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

60 Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю., Нездоровина В.Г., Чухловин А.А., Колотева А.В.
НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: АНАЛИЗ ПРИЧИН И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Chernyavskiy M.A., Kudaev Y.A., Chernov A.V., Zherdev N.N., Chernova D.V.
ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

12 Ponasenko A.V., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Dolgikh V.A., Malshev I.Yu., Barbarash O.L.
THE POLYMORPHISM OF IL18RAP AND IL18R1 GENES ASSOCIATED WITH RISKS OF THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

23 Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V.
EARLY REPOLARIZATION ON ECG (EARLY REPOLARIZATION PATTERN AND SYNDROME)

35 Artyeva N.V., Zemskov I.A., Kurilenko T.A., Parmon E.V.
GLOBAL CHANGES OF VENTRICULAR REPOLARIZATION IN ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA.

44 Zemskov I.A., Parmon E.V.
CHANGES IN DEPOLARIZATION PROCESSES OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLE IN PATIENTS WITH ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY/RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA: FRAGMENTATION AND MAXIMUM DURATION OF QRS COMPLEX

53 Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Danilov I.N., Basek I.V.
CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL STAGED TREATMENT OF PATIENTS WITH ANEURYSMS OF THE THORACIC AND ABDOMINAL AORTA AND ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

60 Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Ulitin A.U., Nezdorovina V.G., Chuchlovina A.A., Koloteva A.V.
UNSATISFACTORY RESULTS OF A DRUG RESISTANT EPILEPSY SURGICAL TREATMENT: REASONS ANALYSIS AND TREATMENT OPTIMIZATION WAY

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

**Чернявский М.А., Кудяев Ю.А., Чернов А.В., Жердев Н.Н.,
Чернова Д.В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Националь-
ный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Чернявский Михаил Александрович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: machern@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 17.08.2018
и принята к печати 01.09.2018.*

Резюме

Тромбоэмболия легочной артерии является жизнеугрожающим состоянием вследствие развития острой правожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока. Основным методом реперфузии при массивной легочной эмболии остается системный тромболизис, проведение которого сопряжено с риском фатальных геморрагических осложнений. В течение последних двух десятилетий наблюдается все больший интерес к использованию эндоваскулярных технологий, позволяющих восстановить кровоток по окклюзированным легочным артериям в сроки до трех недель от верифицированного эпизода эмболии и снизить риск больших кровотечений. Проводимые в настоящее время исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность интервенционных методов лечения, внедрение которых в клиническую практику позволит улучшить прогноз больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.

Ключевые слова: катетерная фрагментация, тромболизис, тромбоэмболия легочной артерии, эндоваскулярные методы лечения.

Для цитирования:

Чернявский М.А., Кудяев Ю.А., Чернов А.В., Жердев Н.Н., Чернова Д.В. Эндоваскулярные методы лечения при острой тромбоэмболии легочной артерии. Трансляционная медицина. 2018;5(4): 5–11.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Chernyavskiy M.A., Kudaev Y.A., Chernov A.V., Zherdev N.N., Chernova D.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail A. Chernyavskiy
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: machern@mail.ru

Received 17 August 2018; accepted 01 September 2018.

Abstract

Thromboembolism of pulmonary artery is life-threatening condition due to acute right ventricle failure and cardiogenic shock. System thrombolysis is the main way of reperfusion in massive pulmonary embolism with a very high risk of fatal hemorrhage complications. There is a popular revascularization method in two last decades such as endovascular treatment. It allows to recover the blood flow into occluded pulmonary arteries up to three weeks after confirmed embolism episode and to decrease major bleeding risks. Now trials corroborate the high efficacy and safety of interventional treatment the usage of which would allow to improve prognosis in massive pulmonary embolism.

Key words: catheter fragmentation, thrombolysis, pulmonary embolism, endovascular treatment.

For citation:

Chernyavskiy M.A., Kudaev Y.A., Chernov A.V., Zherdev N.N., Chernova D.V. Endovascular treatment of acute pulmonary embolism. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 5–11 pages. (In Russ.)

Список сокращений

ЛА — легочная артерия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в структуре летальности среди сердечно-сосудистых заболеваний. Ежегодно в России регистрируется около 240 тыс. случаев венозного тромбоза, при этом более чем в 100 тыс. из них развивается острая ТЭЛА [1]. Летальность при массивном характере поражения легочного артериального русла составляет около 50% и обусловлена развитием острой правожелудочковой недостаточности [2]. Высокая смертность связана с низким уровнем прижизненной диагностики ТЭЛА и отсутствием своевременной патогенетической терапии, применение которой позволя-

ет снизить этот показатель до 8% [3]. У 0,5–3,8% пациентов после перенесенной ТЭЛА развивается хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) [4, 5]. При этом 5-летняя выживаемость при ХТЭЛГ и величине среднего давления в легочной артерии (ЛА) выше 30 мм рт.ст. составляет 30%, а если давление превышает 50 мм рт.ст., то за этот же период времени умирает до 90% больных [6]. Представляется важным для улучшения выживаемости пациентов с ТЭЛА и первичной профилактики формирования ХТЭЛГ своевременная диагностика заболевания с применением оптимальных протоколов лечения и внедрением современных интервенционных технологий.

Выбор тактики лечения

Согласно классификации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), выделяют ТЭЛА с высоким, промежуточным и низким риском ранней смерти, на основании которого определяют оптимальную стратегию лечения

пациента. К категории высокого риска относятся больные с явлениями кардиогенного шока и артериальной гипотензии. При стабильной гемодинамике производят оценку маркеров дисфункции и повреждения правого желудочка (ПЖ). Признаки дисфункции ПЖ и повышение сердечных маркеров указывают на наличие у пациента промежуточного риска, а при их отсутствии риск считается низким. При ТЭЛА высокого и промежуточного риска решается вопрос о реперфузионном лечении, а больным низкого риска проводится только антикоагулянтная терапия.

Основным методом реперфузии у пациентов высокого риска является системный тромболизис, позволяющий быстро восстановить кровоток по окклюзированным ЛА [7]. Однако, проведение тромболитической терапии (ТЛТ) сопряжено с риском развития крупных кровотечений, частота возникновения которых по данным международного регистра ICOPER составляет 22% [8]. Кроме того, около 30% пациентов с массивной ТЭЛА имеют абсолютные противопоказания к выполнению тромболизиса, такие как перенесенная в недавнем прошлом операция, тяжелая травма или инсульт, прогрессирование онкологического заболевания [9]. В качестве альтернативного способа лечения при неэффективности или наличии противопоказаний к ТЛТ является хирургическая эмболектomia, проведение которой возможно только в условиях специализированных центров, так как операция сопряжена с высоким уровнем госпитальной летальности, достигающим 30% [10].

Перспективным методом, позволяющим восстановить кровоток в ЛА и спасти жизнь пациента с острой правожелудочковой недостаточностью, при наличии высокого риска кровотечения и отсутствии возможности выполнения хирургической эмболектомии, является интервенционное лечение, которое все чаще применяется в клинической практике. Высокую эффективность катетерной фрагментации с локальным введением тромболитических препаратов многие авторы объясняют тем, что механическое разрушение тромбозов улучшает проникновение фибринолитика в их толщу при окклюзирующем поражении ЛА. Так, Fava M., et al. (1997) наблюдали полное восстановление просвета ЛА после эндоваскулярного разрушения тромбов и селективного введения урокиназы у 14 (87,5%) из 16 больных с острой ТЭЛА [11]. Tajima H., et al. (2004) при использовании механической фрагментации с аспирацией тромбозов и локального тромболизиса у 25 пациентов с ТЭЛА отметили, что во всех случаях наступало клиническое улучшение, среднее давление в ЛА снижалось

с 36,2 до 22,4 мм рт.ст., периоперационная летальность отсутствовала [12]. Применение катетерной фрагментации с селективной ТЛТ у 110 больных с острой легочной эмболией в ФГБУ «НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина» сопровождалось стабилизацией клинического состояния в 98% случаев, при этом уровень летальности составил 1,8% [13].

Интересны результаты серии работ зарубежных врачей, посвященных локальному тромболизису с применением сниженных доз фибринолитиков у пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска. Так, в клиническом исследовании PERFECT положительный клинический эффект достигнут у 24 больных из 28 с ТЭЛА высокого (85,7%) и у 71 из 73 с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (97,3%), среднее давление в ЛА снизилось с $51,17 \pm 14,06$ мм рт.ст. до $37,23 \pm 15,81$ мм рт.ст., улучшение функции ПЖ по данным эхокардиографии наблюдалось в 89,1% случаев. При этом за счет снижения дозы тромболитического препарата зарегистрировано 0% больших и 12,9% малых кровотечений [14]. Похожие данные по эффективности селективной ТЛТ с использованием сниженных доз тканевого активатора плазминогена и ультразвука получены и в клиническом исследовании SEATTLE II, в которое были включены 150 больных с острой ТЭЛА. Количество крупных кровотечений составило 10%, а летальность — 2,7% [15].

По данным мета-анализа 35 нерандомизированных исследований, включавших 594 пациента, у которых применялись эндоваскулярные методы лечения массивной легочной эмболии, клинический успех, определяемый как стабилизация системной гемодинамики, снижение давления в ЛА и улучшение функции ПЖ, составил 87%, а число кровотечений не превышало 2,4%, что свидетельствует об их эффективности и безопасности [16].

Показания к эндоваскулярному лечению

Цель интервенционного лечения заключается в устранении обструкции ЛА, что приводит к снижению давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), восстановлению функции ПЖ, улучшению клинического состояния пациентов [17].

В 2014г. разработаны и внедрены в практику рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острой эмболией системы ЛА, согласно которым при ТЭЛА высокого риска и наличии соответствующих оснащенности и опыта возможно использование методик эндоваскулярной фрагментации и/или удаления тромбов в ЛА, в том числе сопряженных с локальным тромболизисом (класс рекомендации IIa, уровень

доказательности С). Также интервенционные вмешательства могут рассматриваться при промежуточно-высоком риске, если предполагаемый риск кровотечения после системного тромболизиса высокий (класс рекомендации IIb, уровень доказательности В) [7].

Выбор способа эндоваскулярной реперфузии основывается на наличии или отсутствии у больного абсолютных противопоказаний к ТЛТ. У пациентов с высоким риском кровотечения выполняют вмешательства без введения тромболитических препаратов. К таким методикам относятся катетерная фрагментация тромбов, реолитическая, аспирационная и ротационная тромбэктомия. Для лечения больных, у которых нет абсолютных противопоказаний к проведению ТЛТ, применяют катетерный или фармакомеханический тромболизис.

История интервенционных методов лечения

Впервые о применении у 10 пациентов с ТЭЛА устройства для катетерной эмболэктомии, состоящего из фиксированной к двухпросветной трубке (12 F) чашечки диаметром 12 мм и баллонного катетера, сообщили Greenfield L., et al в 1971 году. Данное аспирационное устройство они вводили в ЛА через бедренную вену. Чашечку устанавливали в окклюзированную главную ветвь ЛА, затем проводили баллонный катетер за область обструкции и раздували, чтобы исключить дистальное смещение тромба, далее аспирировали тромбозмболы в устройство, создавая разрежение шприцем. Непосредственный положительный клинический успех был достигнут у 8 из 10 больных. Двое пациентов умерли во время операции от правожелудочковой недостаточности. Еще в течение месяца после вмешательства один человек умер от пневмонии и двое от повторной легочной эмболии. Данное исследование показало, что использование эндоваскулярных технологий позволяет добиться положительного результата при лечении данной категории больных [18].

Дальнейшая активная разработка и внедрение малоинвазивных методик при ТЭЛА, направленных на восстановление проходимости ЛА, приходится на начало 90-х годов прошлого столетия. В 1996г. Uflacker R., et al применили тромбэктомическое устройство Amplatz у 5 больных с легочной эмболией и тяжелой сопутствующей патологией. После измерения давления в ЛА и ангиопульмографии, в окклюзированный участок вводили устройство Amplatz (8F) и выполняли тромбэктомию. В 4 случаях после операции наблюдался регресс клинической симптоматики, 1 больной умер в раннем послеоперационном периоде от правожелудочковой недостаточности [19].

Следующий этап развития связан с предложением Schmitz-Rode T. фрагментировать тромбоэмболы ЛА специальным вращающимся на проводнике катетером типа Pigtail. В 2000г. Schmitz-Rode T., et al представили результаты механической фрагментации тромбоэмболов ЛА у 20 больных с массивной ТЭЛА. В 16 случаях достигнут положительный клинический результат. После вмешательства среднее систолическое давление в ЛА снизилось с 31 ± 6 мм рт.ст. до 28 ± 8 мм рт.ст. Трое пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде от правожелудочковой недостаточности и один от сепсиса. Метод, по заявлению авторов, обеспечивал быстрое и безопасное улучшение гемодинамики при сравнительно невысокой стоимости расходных материалов [20]. Методика Schmitz-Rode остается актуальной и в наши дни.

К настоящему времени в арсенале ангиохирургов и интервенционных кардиологов появились современные системы для аспирационной, ротационной и реолитической тромбэктомии, которые при необходимости могут сочетаться с селективным тромболизисом [16].

Эндоваскулярные методы лечения без селективного тромболизиса

Применяются у пациентов с высоким риском кровотечения с целью снижения давления в ЛА и ЛСС путем механического разрушения тромбов на мелкие фрагменты, а при возможности и их удаления. К ним относятся катетерная фрагментация тромбов, реолитическая, аспирационная и ротационная тромбэктомия.

Для катетерной фрагментации тромбов могут быть использованы катетер Pigtail (5–6F), периферический баллонный катетер (6–7F) с диаметром баллона 5–10 мм. Основным недостатком методики является риск развития дистальной эмболии фрагментами неокклюзирующего тромба, способной ухудшить состояние больного [21]. Для снижения риска эмболии фрагментация тромбов в ряде случаев сочетается с их аспирацией.

Реолитическая тромбэктомия — метод удаления тромба из ветвей ЛА с использованием гидродинамических устройств типа AngioJet. Струя гепаринизированного физиологического раствора под высоким давлением создает эффект Вентури, за счет которого тромб одновременно разрушается и удаляется через катетер (AngioJet, Oasis, Hydrolyzer) [22].

Ротационная тромбэктомия — эндоваскулярная реканализация ветвей ЛА диаметром до 10 мм системой Aspirex (Straub Medical). Центральная часть катетера Aspirex представлена вращающейся с высокой скоростью винтовой осью, что приводит

к созданию отрицательного давления, под действием которого происходит разрушение и удаление тромба, при этом отсутствие открытой вращающейся головки минимизирует риск повреждения стенки сосуда.

Аспирационная тромбэктомия — удаление тромбоэмболов широкопросветным катетером 8–9F за счет отрицательного давления, создаваемого с помощью специального аспирационного шприца (Argon Medical Devices).

Эндоваскулярные методы лечения с локальным тромболизом

Катетерный тромболизис применяется у пациентов высокого и промежуточно-высокого риска при наличии относительных противопоказаний к системной ТЛТ, поскольку частота развития крупных кровотечений при селективном тромболизисе ниже, ввиду применения более низких доз тромболитиков [23]. Осуществляется путем длительной непрерывной инфузии фибринолитического препарата при помощи 5F катетера в тромб. Применяются различные схемы введения лекарственных препаратов, средняя терапевтическая доза тканевого активатора плазминогена составляет 0,5–2,0 мг в час и проводится в течение 12–24 ч.

Фармакомеханический тромболизис представляет собой сочетание одного из механических методов с селективной ТЛТ. Наиболее часто используют комбинацию механической фрагментации тромбов с локальным тромболизмом, так как у пациентов с нестабильной гемодинамикой отсутствует возможность длительного введения фибринолитика. С целью разрушения тромбов используют различные ангиографические катетеры, чаще всего катетер Schmitz-Rode (5–6F), а в качестве тромболитического препарата — альтеплазу, тенектеплазу, проурокиназу [13, 22]. Вмешательство выполняется под местной анестезией. Осуществляется пункция и катетеризация правой или левой подключичной вены. Проводится зондирование правых отделов сердца и легочного ствола с тензиометрией малого круга кровообращения, выполняется ангиопульмонография. После определения объема поражения сосудов малого круга кровообращения осуществляется фрагментация тромбоэмболов путем вращательного и поступательного перемещения кончика катетера Schmitz-Rode в дистальном и проксимальном направлениях по окклюзированной ЛА. Одновременно при выполнении фрагментации через катетер в толщу тромбов вводят тромболитический препарат. Введение фибринолитика проводится с паузами в течение 1–2 мин и продолжается в течение 20–30 минут. Тромболи-

зис завершается постоянным введением гепарина на протяжении 24 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. На 2 сутки антикоагулянтная терапия продолжается введением низкомолекулярного гепарина и при отсутствии противопоказаний назначают варфарин [24]. Парентеральное введение антикоагулянтов прекращают при достижении терапевтических значений международного нормализованного отношения (2,0–3,0). Терапия пероральными антикоагулянтами продолжается как минимум 3 месяца.

Высокая эффективность отмечена при использовании системы EkoSonic (EKOS Corporation, США), в которой применяется катетер для инфузии тромболитика с ультразвуковым сердечником. Ультразвук вызывает дезагрегацию фибриновых волокон и улучшает доставку фибринолитика вглубь тромба [25, 26].

Осложнения

Серьезными осложнениями интервенционных методов лечения при ТЭЛА являются перфорация или диссекция крупных ветвей ЛА, способные привести к массивному легочному кровотечению и гибели больного. Риск перфорации повышается при вмешательствах на ветвях ЛА диаметром менее 6 мм [27]. Чтобы минимизировать риск возникновения перфорации ЛА, тромбэктомии следует выполнять только из основных и долевого ветвей ЛА. Редким, но не менее грозным осложнением катетерной тромбэктомии служит тампонада перикарда вследствие повреждения миокарда ПЖ, поэтому от хирурга требуется повышенная осторожность и аккуратность во время вмешательства. К осложнениям, связанным с применением различных механических устройств для эндоваскулярной тромбэктомии, относится внутрисосудистый гемолиз [28, 29]. Кроме того, могут наблюдаться небольшие кровотечения на фоне проводимой антикоагулянтной терапии, контраст-индуцированная нефропатия, аллергические реакции на рентген-контрастные препараты. В месте сосудистого доступа встречается развитие гематом, псевдоаневризм или артерио-венозных фистул.

Заключение

Стремительное развитие эндоваскулярной хирургии в течение последних десятилетий позволило применить малоинвазивные методы при лечении пациентов с массивной легочной эмболией. Использование современных малотравматических методик способствует снижению смертности от острой ТЭЛА, уменьшению количества геморрагических осложнений вследствие использования более низ-

ких доз тромболитических препаратов и первичной профилактике ХТЭЛГ. В большинстве стран эндоваскулярные технологии продолжает набирать популярность при массивной ТЭЛА, а дальнейшее их развитие и теоретическая обоснованность применения позволят повысить класс и уровень рекомендаций, а возможно и персонализировано выбирать оптимальный метод реперфузии для каждого пациента, повышая эффективность лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Список литературы / References

1. Savelyev VS, Gologorsky VA, Kirienko AI. Phlebology: Guideline for doctors. M.: Medicine, 2001. p. 175. In Russian. [Савельев В. С., Гологорский В. А., Кириенко А. И. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. с. 175].
2. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006; 113: 577–582.
3. Le Gal G, Righini M, Roy P, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 165–171.
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257–2264.
5. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 564–567.
6. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81: 151–158.
7. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033–3073.
8. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386–1389.
9. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1165–1171.
10. Stein PD, Alnas M, Beemath A, et al. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 421–423.
11. Fava M, Loyola S, Flores P, et al. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 1997; 8(2): 261–266.
12. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. *Interventional Radiology AJR*. 2004; 183: 589–595.
13. Klevanets JE, Karpenko AA, Shilova AN. Use of local thrombolysis in patients with massive pulmonary thromboembolism and moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Angiology and vascular surgery*. 2017; 23(4): 7–11. In Russian. [Клеванец Ю. Е., Карпенко А. А., Шилова А. Н. Применение локального тромболитического при массивной тромбоэмболии легочной артерии с умеренной и выраженной легочной гипертензией. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23(4): 7–11].
14. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015; 148(3): 667–673.
15. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(10): 1382–1392.
16. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20: 1431–1440.
17. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 1788–1830.
18. Greenfield LJ, Bruce TA, Nichols NB. Transvenous pulmonary embolectomy by catheter device. *Ann Surg*. 1971; 174: 881–886.
19. Uflacker R, Strange C, Vujic I. Massive pulmonary embolism: preliminary results of treatment with the Amplatz thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol*. 1996; 7(4): 519–528.
20. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *JACC*. 2000; 36(2): 375–380.
21. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet*. 1991; 338: 1186–1189.
22. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011; 124: 2139–2144.
23. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, et al. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 415–420.
24. Karpenko AA, Klevanets JE, Mironenko SP, et al. Functional state of right ventricular myocardium in patients with acute pulmonary embolism before and after thrombolytic therapy. *Kardiologiya*. 2014; 5: 29–33. In Russian. [Карпенко А. А., Клеванец Ю. Е., МIRONENKO С. П. и др. Функциональное состояние миокарда правого желудочка у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии до и после тромболитической терапии. *Кардиология*. 2014; 5: 29–33].
25. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014; 35(12): 758–764.
26. Kucher N,

Boekstegers P, Muller O, et al. Randomized controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014; 129(4): 479-486.

27. Biederer J, Charalambous N, Paulsen F, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: local effects of three hydrodynamic thrombectomy devices in an ex vivo porcine model. *J Endovasc Ther*. 2006; 13: 549-560.

28. Danetz JS, McLafferty RB, Ayerdi J, et al. Pancreatitis caused by rheolytic thrombolysis: an unexpected complication. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15: 857-860.

29. Dukkipati R, Yang EH, Adler S, et al. Acute kidney injury caused by intravascular hemolysis after mechanical thrombectomy. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009; 5: 112-116.

Информация об авторах:

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н. руководитель научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Кудаев Юрий Анатольевич, врач-кардиолог отделения сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Чернов Артемий Владимирович, заведующий отделением сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Жердев Николай Николаевич, научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Чернова Дарья Викторовна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Author information:

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, PhD, head of research-department of vascular and intervention surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Yuri A. Kudaev, MD, cardiologist of department of vascular and hybrid surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Artemiy V. Chernov, MD, head of department of vascular and hybrid surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Nikolai N. Zherdev, MD, research assistant of research-department of vascular and intervention surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Chernova Darya Victorovna, research assistant of research-department of vascular and intervention surgery and intervention surgery. MD

vascular and intervention surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL18RAP И IL18R1 АССОЦИИРОВАН С РИСКАМИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Понасенко А.В.^{1,2}, Цепокина А.В.¹, Хуторная М.В.¹, Долгих В.А.³,
Малышев И.Ю.⁴, Барбараш О.Л.¹

Контактная информация:
Понасенко Анастасия Валериевна
ФГБНУ «НИИ КПССЗ»
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия,
650002
E-mail: ponaav@kemcardio.ru

Статья поступила в редакцию 08.08.2018
и принята к печати 28.08.2018.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Кемеровский государственный
университет», г. Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Новосибирский национальный
исследовательский государственный университет», Новосибирск,
Россия

⁴ Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Резюме

Цель: Оценить вероятность патогенетического влияния полиморфизма генов системы ИЛ-18 (IL18, IL18R1 и IL18RAP) на риск развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: Исследование выполнено с включением 260 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), жителей промышленного региона Западной Сибири. Проведено молекулярно-генетическое тестирование по девяти полиморфным сайтам генов IL18, IL18R1, IL18RAP.

Результаты: Определены ассоциации полиморфных сайтов rs13015714 IL18R1 и rs917997 IL18RAP с рисками развития инфаркта миокарда (ОШ =1,95 (95%ДИ =1,06-3,58), $p=0,029$ и ОШ =2,01 (95%ДИ =1,11-3,64), $p=0,018$).

Заключение: Для подтверждения роли полиморфизма IL18, IL18R1, IL18RAP в патогенезе атеросклероза необходимо проспективное наблюдение за этой группой пациентов с целью выявления случаев манифестации клинических признаков у лиц, имеющих неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, воспалительный ответ, ген, IL18, IL18R1, IL18RAP.

Для цитирования:

Понасенко А.В., Цепокина А.В., Хуторная М.В., Долгих В.А., Малышев И.Ю., Барбараш О.Л. полиморфизм генов IL18RAP и IL18R1 ассоциирован с рисками развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. Трансляционная медицина. 2018;5(4): 12–22.

THE POLYMORPHISM OF IL18RAP AND IL18R1 GENES ASSOCIATED WITH RISKS OF THE DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Ponassenko A.V.^{1,2}, Tsepokina A.V.¹, Khutornaya M.V.¹, Dolgikh V.A.³, Malshev I.Yu.⁴, Barbarash O.L.¹

Corresponding author:
Anastasia V. Ponassenko
Kemerovo Cardiology Dispensary
Sosnoviy blvd., 6
Kemerovo, Russia, 650002
E-mail: ponaav@kemcardio.ru

¹ Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Received 08 August 2018; accepted 28 August 2018.

Abstract

Objective: to assess the probability of pathogenic effects OF IL-18 (IL18, IL18R1 and IL18RAP) gene polymorphism on the risk of myocardial infarction in patients with stable coronary heart disease.

Materials and methods: the present study was performed with the inclusion of 260 patients with stable coronary heart disease (CHD), residents of the industrial region of Western Siberia. Molecular genetic testing was performed on nine polymorphic sites of il18, IL18R1, IL18RAP genes.

Results: associations of polymorphic sites rs13015714 IL18R1 and rs917997 IL18RAP with risks of myocardial infarction were Determined (OR =1.95 (95% CI =1.06-3.58), p=0.029 and OR =2.01 (95% CI =1.11-3.64), p=0.018).

Conclusion: to confirm the role of polymorphism IL18, IL18R1, IL18RAP in the pathogenesis of atherosclerosis, prospective monitoring of this group of patients is necessary to identify cases of manifestation of clinical signs in persons with adverse prognosis.

Key words: atherosclerosis, coronary heart disease, inflammatory response, gene, IL18, IL18R1, IL18RAP.

For citation: Ponassenko A.V., Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Dolgikh V.A., Malshev I.Yu., Barbarash O.L. The polymorphism of IL18RAP and IL18R1 genes associated with risks of the development of myocardial infarction in patients with stable coronary artery disease. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(4): 12–22 pages. (In Russ.)

Введение

В последние годы из экспериментальных и эпидемиологических данных появилось множество доказательств того, что интерлейкин-18 (ИЛ-18), участвующий как в врожденном, так и приобретенном иммунном ответе, играет ключевую роль в воспалительном ответе, который способствует развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [1,2]. Являясь плейотропным провоспалительным цитокином, ИЛ-18 стимулирует продукцию интерферона гамма (IFN γ), фактора некроза опухоли аль-

фа (TNF α), ИЛ-1, ИЛ-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность естественных киллеров (NK-клеток) [2]. Еще в 2002 году Gerdes N. с соавторами [3] показали, что повышенная экспрессия ИЛ-18 локализована в атеросклеротической бляшке человека и связана с нестабильностью бляшек. В это же время Blankenberg S. с соавторами показали [4], что базовый уровень циркулирующего ИЛ-18 является прогностическим в отношении увеличения риска сердечно-сосудистой

смерти в проспективном наблюдении за когортой пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (исследование Athero Gene). Эта прогностическая роль ИЛ-18 была подтверждена также в большой популяции когорты первоначально здоровых людей, включенных в эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда (PRIME) [5]. В работе коллектива российских ученых, Зыков М.В. с соавторами [6], выявлена важная роль ИЛ-18 в формировании мультифокального атеросклероза.

С другой стороны, установлено, что в опосредованном MyD88 сигнале, активирующем каскад воспалительной реакции, эффекты ИЛ-18 реализуются через взаимодействие с рецептором, состоящего из вспомогательного белка рецептора ИЛ-18 (IL-18RAP) и белка рецептора ИЛ-18 (IL-18R1) [7]. Рецепторный комплекс IL-18RAP/IL-18R1 образует сигнальную цепь и опосредуют сигнальную трансдукцию, инициированную ИЛ-18 [8]. Показано, что полиморфизм генов IL18RAP и IL-18R1 связан с множеством иммуно-опосредованных заболеваний [9], что позволяет предполагать чрезвычайную важность баланса сигнальных путей ИЛ-18 в связи с активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа.

Однако и на сегодняшний день остается неясным, является ли повышение концентрации ИЛ-18 обусловленным наследственностью или является следствием продолжающегося воспалительного процесса, связанного с прогрессированием атеросклероза. В том числе, нет достаточного объема информации о значимости полиморфизма генов, кодирующих ИЛ-18 и рецепторный комплекс IL-18RAP/IL-18R1, при развитии инфаркта миокарда (ИМ).

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилась оценка вероятности патогенетического влияния полиморфизма генов системы ИЛ-18 (IL18, IL18R1 и IL18RAP) на риск развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

Группа наблюдения

Исследование, проведенное на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, является ретроспективным, одноцентровым. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все обследуемые дали добровольное письменное подтверж-

дение на участие в исследовании, в том числе и на молекулярно-генетическое тестирование. Исследование проводилось по принципу сопоставления «случай-контроль». Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. При оценке функционального класса стенокардии применяли Канадскую классификацию, для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Группу исследования составили 260 пациентов с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца, подтвержденным клиническими, анамнестическими и инструментальными (коронарография, стеноз коронарных артерий более 50%) методами исследования. В качестве группы «случай» оценивались параметры, характеризующие фенотип пациентов со стабильной ИБС и наличием в анамнезе как минимум одного случая установленного ИМ. В качестве группы «контроль» использовали данные, характеризующие фенотип пациентов из общей выборки обследования, но без случаев ИМ в анамнезе. Все участники исследования принадлежали к русскому этносу и проживали на территории Западной Сибири (Кемеровская область, РФ) не менее чем в двух поколениях. Средний возраст пациентов составил 58 (54; 64) лет. Описательные данные группы наблюдения представлены в табл. 1.

В анамнезе ИМ установлен у 70% среди всех лиц обследуемой выборки. Определено, что в 83,5% случаев пациенты с постинфарктным кардиосклерозом принадлежали к мужскому полу (152 против 30 женщин). Тем не менее, статистической разницы в количестве лиц, перенесших ИМ, по половому признаку не определено (72,4% от всех мужчин и 60,0% от всех обследованных женщин, $p=0,12$).

В целом, не обнаружено статистически значимой разницы ($p=0,82$) в частоте встречаемости ИМ у лиц, принадлежащих к разным возрастным категориям. Так, у лиц моложе 60 лет ИМ диагностирован в 71,91% случаев (у 105 человек из 182 лиц, включенных в исследование), а у пациентов 60 лет и старше — в 67,15%.

Однако, в группе «случай» статистически значимо чаще ($p=0,006$) ИМ диагностирован у мужчин в возрастной категории «моложе 60 лет», тогда как в группе возраста «старше 60» преобладают женщины. Так, к возрастной категории моложе 60 лет с ИМ относились 95 (90,47%) мужчин и 10 (9,52%) женщин, а обследованных с ИМ возрасте 60 лет и старше встретилось 57 (74,03%) и 20 (25,97%) лиц соответственно.

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные группы наблюдения, n=260

Показатель	Абс. (%)
Мужчины	210 (80,77)
Женщины	50 (29,23)
Возраст старше 60 лет	114 (43,85)
Стенокардия ФК III/IV класса	133 (51,17)
ХСН ФК II	199 (76,54)
Инфаркт миокарда в анамнезе	182 (70,00)
Фибрилляция предсердий	23 (8,85)
Артериальная гипертензия в анамнезе	242 (93,08)
Изолированное поражение коронарных артерий	90 (34,62)
Мультифокальный атеросклероз	170 (65,38)
Желудочковая экстрасистолия III-IV класса градации по Луну	25 (9,62)
Стенозы брахиоцефальных артерий 50% и более	44 (16,92)
Стенозы артерий нижних конечностей	37 (14,23)
Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе	18 (6,92)
Сахарный диабет 2-го типа	36 (13,85)
Нарушение толерантности к глюкозе	38 (14,62)
Хроническая обструктивная болезнь легких	5 (1,92)
Хроническая почечная недостаточность (1 стадия)	11 (4,23)
Хронический пиелонефрит и/или мочекаменная болезнь	74 (28,46)

В группе «контроль» статистически значимой разницы в возрастном-половом составе не обнаружено ($p=0,10$): в возрасте моложе 60 лет не имели ИМ 34 (82,92%) мужчин и 7 (17,07%) женщин, а в возрасте 60 лет и старше — 23 (62,16%) и 13 (37,83%) лиц, соответственно.

Группы «случай» и «контроль» не имели статистически значимых различий по половому признаку и принадлежности к разным возрастным категориям ($p=0,32$ для лиц моложе 60 лет и $p=0,38$ для лиц 60 лет и старше). Сопоставимость двух групп по таким немодифицируемым факторам риска ИМ, как пол и возраст, позволило использовать выборку для проведения анализа ассоциаций генов-кандидатов и определения рисков развития заболевания.

Сбор биологического материала для исследования

У всех участников исследования для молекулярно-генетического тестирования в пластиковую пробирку типа VACUETTE® (Австрия) с антико-

агулянтом КЗЭДТА из кубитальной вены натошак собирали 5 мл крови. После поступления в лабораторию кровь немедленно, без предварительного центрифугирования, аликвотировали по 0,7 мл в пластиковые стерильные микропробирки с маркировкой «DNase-free» объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axygen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до даты проведения исследования.

Выбор полиморфных сайтов исследования

Критериями для отбора вариативных сайтов с однонуклеотидной заменой (SNP) послужили: локализация в генах, кодирующих ИЛ-18 и структурные единицы белков его рецептора, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным HarMap более 5%, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного SNP в развитии инфаркта миокарда. Для отбора SNP использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus.

Выбрано 9 полиморфных сайтов трех генов: IL18 (rs187238, rs360719, rs1946518), IL18R1 (rs1974675, rs6758936, rs3755276, rs13015714) и IL18RAP (rs917997, rs2058659), их характеристики представлены в табл. 2.

Генотипирование

Генотипирование проводили в 96 луночном формате по технологии TaqMan (Life Technologies, США) и детекцией результата в режиме реального времени с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (Life Technologies, США) в соответствии с инструкциями производителя. Итоговый объем реакционной смеси, содержащей 10 нг ДНК, 1,25 мкл каждого праймера, 2,5 mM MgCl_2 , 1 mM дНТФ и 1 ЕД Taq полимеразы (Life Technologies, США) составил 10 мкл. Настройка термоциклера осуществлялась в соответствии с рекомендованными производителем температурно-временными режимами: ферментативная активация — 1 цикл, 95°C , 10 мин; 40 циклов: денатурация — по 15 сек при 95°C и отжиг/продолжение по 1 мин при 60°C . Регистрация сигнала осуществлялась при каждом цикле отжига/продолжения.

Для контроля качества персонал, проводящий исследование, не был поставлен в известность о принадлежности каждого образца конкретному индивидууму, использовались контрольные образцы с известными генотипами и 10% случайно выбранных образцов генотипировано повторно.

Таблица 2. Описание полиморфных вариантов генов, используемых для исследования

SNP	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Локализация в гене
Ген IL18			
rs187238	C/G	11:112164265	nearGene-5
rs360719	A/G	11:112165426	nearGene-5
rs1946518	G/T	11:112164735	nearGene-5
Ген IL18R1			
rs1974675	C/T	2:102369915	Интрон
rs6758936	A/G	2:102374909	Интрон
rs3755276	A/G	2:102361999	Интрон
rs13015714	G/T	2:102355405	nearGene-5
Ген IL18RAP			
rs917997	A/G	2:102454108	UTR'3
rs2058659	C/T	2:102438096	Интрон

В некоторых случаях провести типирование отдельных образцов не представлялось возможным в силу отсутствия сигнала при проведении полимеразно-цепной реакции в нескольких последовательных тестах (вероятная причина — особенности молекулярного строения ДНК индивидуума в прилежащем регионе исследуемого сайта), такие образцы были исключены из анализа по конкретному сайту, но использованы для анализа всех других сайтов, прошедших этап генотипирования.

Методы статистической обработки

Статистический анализ результатов генотипирования — посредством программы SNPStats. Для исключения ложных ассоциативных связей между вариантными генотипами и рисками развития инфаркта миокарда при каждом расчете регрессионных моделей вводились поправки на факторы риска (далее — поправки на ФР), имеющие собственный рискованный потенциал и вероятность оказать значимое влияние на развитие инфаркта миокарда (возраст, пол, наличие/отсутствие следующих факторов: мультифокального атеросклероза, желудочковой экстрасистолии, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, варикозной болезни вен нижних конечностей, стеноза артерий нижних конечностей более 50%, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета 2 типа, хронического пиелонефрита и/или мочекаменной болезни, кист почек, хронической почечной недостаточности).

Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ по пяти моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитив-

ной). Наиболее вероятная для наследования каждого конкретного полиморфного сайта модель наследования определена по наименьшему значению информационного критерия Акаике (Akaike's information criterion — AIC).

Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу менее 0,05.

Результаты

Определены две статистически значимые ассоциации. Рисковые эффекты в отношении шансов развития ИМ демонстрируют наличие генотипа G/T rs13015714 IL18R1 (ОШ =1,95 (95% ДИ =1,06-3,58), $p=0,029$) и генотипа C/T rs917997 IL18RAP (ОШ =2,01 (95% ДИ =1,11-3,64), $p=0,029$). И в том, и в другом случаях наследование по сверх-доминантному типу (таблицы 3,4,5).

Иных статистически-значимых связей между вариabельным носительством аллелей в изучаемых полиморфных сайтах трех генов найдено не было. Не определено статистически значимых зависимостей и между носительством вариантных аллелей, включенных в исследование 9 полиморфных сайтов и возрастно-половыми характеристиками пациентов, перенесших ИМ.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что эффекты, связанные с увеличением риска развития ИМ (в среднем в два раза), имеют генотипы G/T rs13015714 IL18R1 и C/T rs917997 IL18RAP. Ассоциации между увеличением рисков развития ИМ и полиморфизмом в регуляторных участках генов IL18R1 и IL18RAP, расположенных во фланкирую-

Таблица 3. Данные по частоте встречаемости генотипов полиморфных сайтов IL18 у лиц обследованной когорты с поправками на ФР

Модель	Генотип	ИМ=нет	ИМ=да	ОШ (95% ДИ)	P	AIC
rs187238 (n=259)						
Кодоминантная	A/A	41 (53,2%)	91 (50,0%)	1,00	0,72	331,8
	A/G	31 (40,3%)	72 (39,6%)	1,19 (0,65-2,17)		
	G/G	5 (6,5%)	19 (10,4%)	1,47 (0,48-4,54)		
Доминантная	A/A	41 (53,2%)	91 (50,0%)	1,00	0,47	330,0
	A/G-G/G	36 (46,8%)	91 (50,0%)	1,23 (0,69-2,19)		
Рецессивная	A/A-A/G	72 (93,5%)	163 (89,6%)	1,00	0,58	330,2
	G/G	5 (6,5%)	19 (10,4%)	1,36 (0,46-4,06)		
Сверхдоминантная	A/A-G/G	46 (59,7%)	110 (60,4%)	1,00	0,67	330,3
	A/G	31 (40,3%)	72 (39,6%)	1,13 (0,63-2,03)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,20 (0,76-1,90)	0,42	329,8
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,55						
rs360719 (n=259)						
Кодоминантная	A/A	41 (53,2%)	91 (50,0%)	1,00	0,72	331,8
	A/G	31 (40,3%)	72 (39,6%)	1,19 (0,65-2,17)		
	G/G	5 (6,5%)	19 (10,4%)	1,47 (0,48-4,54)		
Доминантная	A/A	41 (53,2%)	91 (50,0%)	1,00	0,47	330,0
	A/G-G/G	36 (46,8%)	91 (50,0%)	1,23 (0,69-2,19)		
Рецессивная	A/A-A/G	72 (93,5%)	163 (89,6%)	1,00	0,58	330,2
	G/G	5 (6,5%)	19 (10,4%)	1,36 (0,46-4,06)		
Сверхдоминантная	A/A-G/G	46 (59,7%)	110 (60,4%)	1,00	0,67	330,3
	A/G	31 (40,3%)	72 (39,6%)	1,13 (0,63-2,03)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,20 (0,76-1,90)	0,42	329,8
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,55						
rs1946518 (n=259)						
Кодоминантная	G/G	27 (35,1%)	66 (36,3%)	1,00	0,81	332,0
	G/T	38 (49,4%)	79 (43,4%)	1,04 (0,55-1,96)		
	T/T	12 (15,6%)	37 (20,3%)	1,30 (0,57-2,99)		
Доминантная	G/G	27 (35,1%)	66 (36,3%)	1,00	0,73	330,4
	G/T-T/T	50 (64,9%)	116 (63,7%)	1,11 (0,61-2,01)		
Рецессивная	G/G-G/T	65 (84,4%)	145 (79,7%)	1,00	0,52	330,1
	T/T	12 (15,6%)	37 (20,3%)	1,28 (0,60-2,70)		
Сверхдоминантная	G/G-T/T	39 (50,6%)	103 (56,6%)	1,00	0,86	330,4
	G/T	38 (49,4%)	79 (43,4%)	0,95 (0,54-1,68)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,12 (0,75-1,68)	0,56	330,1
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,25						

щих регионах, могут быть связаны с правильностью работы этих генов. Изменение уровня экспрессии генов субъединиц рецептора ИЛ-18 может привести к нарушению в системе NF- κ B-сигналикации и повлиять на активность воспаления [8].

Известно, что IL18R1 вместе с четырьмя другими членами семейства рецепторов интерлейкина 1 (IL1R2, IL1R1, IL1RL2 и IL1RL1) образу-

ют кластер генов на длинном плече 2 хромосомы. В опубликованных данных мало фактов о вкладе полиморфизма IL18R1 и IL18RAP в формирование патологических состояний сердечно-сосудистой системы. Интерес представляет проспективное исследование Tietz L. с соавторами [10], выполненное на немецкой популяции пациентов с нестабильной стенокардией (исключая острый

Таблица 4. Данные по частоте встречаемости генотипов полиморфных сайтов IL18R1 у лиц обследованной когорты с поправками на ФР

Модель	Генотип	ИМ=нет	ИМ=да	ОШ (95% ДИ)	P	AIC
rs1974675 (n=259)						
Кодоминантная	G/G	29 (37,7%)	79 (43,4%)	1,00	0,68	331,7
	A/G	39 (50,6%)	82 (45,0%)	0,77 (0,42-1,41)		
	A/A	9 (11,7%)	21 (11,5%)	0,92 (0,36-2,37)		
Доминантная	G/G	29 (37,7%)	79 (43,4%)	1,00	0,44	329,9
	A/G-A/A	48 (62,3%)	103 (56,6%)	0,79 (0,45-1,42)		
Рецессивная	G/G-A/G	68 (88,3%)	161 (88,5%)	1,00	0,91	330,5
	A/A	9 (11,7%)	21 (11,5%)	1,05 (0,43-2,57)		
Сверхдоминантная	G/G-A/A	38 (49,4%)	100 (55,0%)	1,00	0,39	329,8
	A/G	39 (50,6%)	82 (45,0%)	0,78 (0,44-1,38)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,89 (0,59-1,36)	0,6	330,2
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,78						
rs6758936 (n=259)						
Кодоминантная	G/G	25 (32,5%)	58 (31,9%)	1,00	0,55	331,3
	A/G	34 (44,2%)	94 (51,6%)	1,15 (0,60-2,19)		
	A/A	18 (23,4%)	30 (16,5%)	0,75 (0,33-1,67)		
Доминантная	G/G	25 (32,5%)	58 (31,9%)	1,00	0,96	330,5
	A/G-A/A	52 (67,5%)	124 (68,1%)	1,01 (0,55-1,85)		
Рецессивная	G/G-A/G	59 (76,6%)	152 (83,5%)	1,00	0,31	329,5
	A/A	18 (23,4%)	30 (16,5%)	0,69 (0,34-1,41)		
Сверхдоминантная	G/G-A/A	43 (55,8%)	88 (48,4%)	1,00	0,40	329,8
	A/G	34 (44,2%)	94 (51,6%)	1,28 (0,72-2,26)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,90 (0,60-1,34)	0,59	330,2
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 1,0						
rs3755276 (n=225)						
Кодоминантная	C/C	27 (35,5%)	77 (43,0%)	1,00	0,58	328,2
	C/T	38 (50,0%)	83 (46,4%)	0,78 (0,42-1,45)		
	T/T	11 (14,5%)	19 (10,6%)	0,65 (0,26-1,62)		
Доминантная	C/C	27 (35,5%)	77 (43,0%)	1,00	0,33	326,4
	C/T-T/T	49 (64,5%)	102 (57,0%)	0,75 (0,42-1,35)		
Рецессивная	C/C-C/T	65 (85,5%)	160 (89,4%)	1,00	0,48	326,8
	T/T	11 (14,5%)	19 (10,6%)	0,73 (0,31-1,73)		
Сверхдоминантная	C/C-T/T	38 (50,0%)	96 (53,6%)	1,00	0,62	327,1
	C/T	38 (50,0%)	83 (46,4%)	0,86 (0,48-1,54)		
Лог-аддитивная	---	---	---	0,80 (0,52-1,22)	0,3	326,2
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,68						
rs13015714 (n=257)						
Кодоминантная	T/T	48 (62,3%)	85 (47,2%)	1,00	0,09	326,4
	G/T	21 (27,3%)	81 (45,0%)	1,97 (1,06-3,68)		
	G/G	8 (10,4%)	14 (7,8%)	1,11 (0,41-3,01)		
Доминантная	T/T	48 (62,3%)	85 (47,2%)	1,00	0,054	325,5
	G/T-G/G	29 (37,7%)	95 (52,8%)	1,74 (0,99-3,09)		
Рецессивная	T/T-G/T	69 (89,6%)	166 (92,2%)	1,00	0,77	329,1
	G/G	8 (10,4%)	14 (7,8%)	0,86 (0,32-2,30)		
Сверхдоминантная	T/T-G/G	56 (72,7%)	99 (55,0%)	1,00	0,029	324,4
	G/T	21 (27,3%)	81 (45,0%)	1,95 (1,06-3,58)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,35 (0,87-2,10)	0,18	327,4
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,76						

Таблица 5. Данные по частоте встречаемости генотипов полиморфных сайтов IL18 RAP у лиц обследованной когорты с поправками на ФР

Модель	Генотип	ИМ=нет	ИМ=да	ОШ (95% ДИ)	P	AIC
rs917997 (n=259)						
Кодоминантная	C/C	47 (61,0%)	82 (45,0%)	1,00	0,06	326,9
	C/T	23 (29,9%)	90 (49,5%)	1,98 (1,08-3,63)		
	T/T	7 (9,1%)	10 (5,5%)	0,87 (0,29-2,58)		
Доминантная	C/C	47 (61,0%)	82 (45,0%)	1,00	0,056	326,8
	C/T-T/T	30 (39,0%)	100 (55,0%)	1,73 (0,98-3,05)		
Рецессивная	C/C-C/T	70 (90,9%)	172 (94,5%)	1,00	0,45	329,9
	T/T	7 (9,1%)	10 (5,5%)	0,66 (0,23-1,92)		
Сверхдоминантная	C/C-T/T	54 (70,1%)	92 (50,5%)	1,00	0,018	324,9
	C/T	23 (29,9%)	90 (49,5%)	2,01 (1,11-3,64)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,33 (0,84-2,11)	0,22	329,0
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,29						
rs2058659 (n=257)						
Кодоминантная	G/G	25 (32,5%)	54 (30,0%)	1,00	0,72	329,3
	A/G	34 (44,2%)	92 (51,1%)	1,23 (0,64-2,35)		
	A/A	18 (23,4%)	34 (18,9%)	0,95 (0,42-2,12)		
Доминантная	G/G	25 (32,5%)	54 (30,0%)	1,00	0,67	327,7
	A/G-A/A	52 (67,5%)	126 (70,0%)	1,14 (0,62-2,09)		
Рецессивная	G/G-A/G	59 (76,6%)	146 (81,1%)	1,00	0,62	327,7
	A/A	18 (23,4%)	34 (18,9%)	0,83 (0,41-1,69)		
Сверхдоминантная	G/G-A/A	43 (55,8%)	88 (48,9%)	1,00	0,43	327,3
	A/G	34 (44,2%)	92 (51,1%)	1,26 (0,71-2,21)		
Лог-аддитивная	---	---	---	1,00 (0,67-1,50)	1,0	327,9
P для χ^2 (уравнение Харди -Вайнберга) = 0,9						

ИМ). Из 374 человек, включенных в исследование и наблюдаемых от 3 до 5 лет, 95 умерли по причинам, связанным с сердечно-сосудистой недостаточностью, а 43 — перенесли нефатальный ИМ. В этом исследовании установлено, что по результатам однолокусного анализа, полиморфизм IL-18 в полиморфных локусах +183A/G и + 533 T/ C статистически значимо связан с циркулирующими уровнями ИЛ-18 ($p = 0,002$ и $0,003$ соответственно). Установлено, что аллели + 183G и + 533T аддитивно связаны с уменьшением концентрации. Однако, ни каких связей с полиморфизмом генов IL18R1 и IL18RAP в этом исследовании обнаружено не было.

В другом, многоцентровом, исследовании Grisoni M.L. с соавторами [11] изучали вклад пяти полиморфных сайтов с однонуклеотидными заменами (SNP) в IL18R1, шести SNP в IL18RAP, и пяти SNP в IL18 и лиц, включенных в проект MORGAM с целью поиска вероятного взаимодействия между полиморфизмом генов комплекса сигнального

пути ИЛ-18 и развитием инсультов (ишемических и геморрагических) и ИБС (включая установленный и возможный острый ИМ, коронарную смерть, нестабильную стенокардию и сердечную реваскуляризацию). Проект MORGAM основан на выборке 48 когорт из четырех регионов Европы. Однако, авторы не нашли каких-либо значимых ассоциаций и резюмировали свое исследование заключением, что вклад полиморфизма IL18R1 и IL18RAP в модуляцию риска сердечно-сосудистых заболеваний маловероятен. Однако, в более позднем исследовании этого же коллектива авторов [12] показано, что ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеются, но лишь у курильщиков (ОШ = 1,25 (1,07-1,45), $p = 0,005$), тогда как обратная зависимость наблюдалась у некурящих (OR = 0,90 (0,78-1,02), $p = 0,111$). В заключении авторы резюмируют, что аллель -105T (rs360717 гена IL-18) демонстрирует связи с курением и может модулировать риск развития ССЗ у курящих лиц в европейской популяции.

Однако в нашем исследовании, выявлены ассоциативные связи с полиморфными сайтами рецепторного комплекса ИЛ-18, что может быть связано как с особенностью популяции, так и с сопутствующей патологией, потому как в исследованиях, изучающих заболевания связанных с особенностями иммунных [13] и аутоиммунных [9] заболеваний такие связи обнаружены были. Мы предполагаем, что существует вероятность связи изменчивости генов пути ИЛ-18 в связи с климатическими (длительный холодный период, длительная сезонная недостаточная инсоляция) и урбанизационными (промышленный угольный регион) характеристиками места проживания лиц обследованной нами когорты.

Другой составляющей нашего исследования был поиск ассоциаций с вариабельностью гена IL18, представляющего определенный интерес для исследования с позиции не только его влияния на воспалительную реакцию, но и со стороны высокого консерватизма в его структуре. Ген, кодирующий ИЛ18, расположен в 11 хромосоме, локус 1q22.2-q22.3. [14], имеет 6 экзонов, 5 интронов и один промотор. Несмотря на то, что экзоны и границы интрон-экзон IL18 были секвенированы неоднократно в различных популяциях, в структуре гена не обнаружено несинонимичных SNP [4]. Кроме того, не обнаружено и SNP, которые могли бы мешать сплайсированию мРНК. Это говорит о высоком консерватизме гена, вероятнее всего напрямую связанным с регуляцией воспалительного ответа. Однако существует вариация структуры гена в пределах 5'-нетранслируемого участка (UTR) и 3' UTR, что может вызывать различия в скорости трансляции и стабильности мРНК, а также изменения в проксимальном промоторе, что влияет на скорость транскрипции. Для проведения нашего исследования мы выбрали полиморфные сайты в нетранслируемой области nearGene-5, имеющие функциональную значимость и продемонстрировавшие ассоциативные связи с изменением концентраций ИЛ-18 в исследованиях других авторов [15]. Так в одном из последних исследований [15] показано, что полиморфизм в сайте -137 G>C (rs187238) IL-18 может быть связан с риском ИБС в подгруппе пациентов с гипертонической болезнью и у курильщиков. Авторы предположили также, что носительство минорного аллеля этого полиморфного сайта связано уменьшением уровня экспрессии гена IL-18 и снижает тяжесть ИБС, так как повышенный уровень экспрессии гена IL-18 является важным фактором риска развития коронарного атеросклероза. В более раннем исследовании Omer W. с соавторами [16] утверждают, что оценка полиморфизма генов цитокинов имеет значитель-

ную дискриминационную способность и потенциал в прогнозировании риска раннего развития ИБС, а частоты аллелей генов цитокинов значительно различаются между разными этническими группами. Авторы представили существенные различия в частоте аллелей генов риска между пакистанцами и европеоидами (Northwick Park Heart Study II [NPHSII]) для rs187238 (IL-18), rs1800795 (IL-6), rs1800629 (TNF-альфа) и rs1800871 (IL-10) ($p < 0,01$). Их исследование подтверждает необходимость разработки демографических показателей, специфичных для определенной популяции.

В еще более раннем исследовании Koch W. с соавторами [17] продемонстрировали, что полиморфизм IL18 связан с рисками развития ИМ, выраженными клиническими проявлениями атеросклероза и тромбоза коронарных артерий. Исследование проведено в европейской популяции с включением 2136 лиц с ИМ и 1211 лиц без ИМ в качестве контроля. Продemonстрировано, что rs1946519-G (5'-UTR), rs360717-C (экзон 1), rs 5744241-G (интрон 1), rs1834481-C (интрон 3) и rs3882891-A (интрон 5) ($P \leq 0,09$) и гаплотип (гаплотип GCGCAG, $P = 0,0028$), содержащий мотив GCGCA, полученный из этих аллелей, связаны с повышенным риском ИМ. Авторы утверждают, что ген IL18 является локусом восприимчивости к ИМ и представляет потенциальный интерес к дальнейшему использованию в клинической практике. В исследовании на словенской популяции с включением 495 европеоидов с диабетом типа 2, из которых 169 человек имели ИМ (группа наблюдения), и 326 индивидуумов без клинически выраженных заболеваний коронарных артерий (контроль) Kariž S. и Petrovič D. [18]), не выявили существенной разницы в распределении генотипов вариабельных сайтов области промотора гена IL18 rs187238 (-137 G>C) и rs1946518 (-607 C>A) между группой наблюдения и контролем. Авторы заключили, что эти полиморфные сайты в регионах промотора IL-18 не являются фактором риска для ИМ у европеоидов с диабетом типа 2.

На китайской популяции [19] было показано, что полиморфизм в сайтах rs187238 (G/C и аллель C), rs360719 (A/G и аллель G) и rs549908 (G/T и аллель G) связаны с уменьшением риска фибрилляции предсердий. В тоже время полиморфизм промотора IL-18 (-607C/A, rs1946518) связан с риском ишемического инсульта [20].

На российской популяции также были продемонстрированы ассоциативные связи полиморфизма гена IL18 с жизнеугрожающими событиями. В частности, в своей работе Иванова А.А. с соавторами [21] продемонстрировали связь полиморфного сайта rs187238 гена IL18 с внезапной сердечной

смертью (ВСС). Не смотря на схожесть популяций (в исследовании Ивановой А.А. выборка состояла из 379 человек, умерших от ВСС сердечно-сосудистого генеза — жителей территориально близкой к месту проведения нашего исследования Новосибирской области) в нашем исследовании, проведенном на популяции жителей Кемеровской области, ни каких статистически значимых ассоциаций с исследуемыми полиморфными сайтами и рисками развития ИМ, обнаружено не было.

Вероятным объяснением в нашем случае является не только этническая разница в популяциях (по отношению к пакистанцам, китайцами и т.д.), но и в нозологической форме заболевания. В тоже время, ранее в эпидемических исследованиях подчеркивали, что при сопоставлении фенотипических проявлений болезни могут возникнуть побочные ассоциации, если генетическая структура не учитывается должным образом [22]. В других работах показано [23], что воздействие средовых факторов может изменить влияние на риски развития сердечно-сосудистой патологии отдельно взятого региона. Возможно, существует вероятность изменения течения воспалительной реакции под действием регион-обусловленных факторов (Кемеровская область является не только регионом с развитой угольной промышленностью, но и имеет на своей территории ряд предприятий химической индустрии), а также может быть связано с тяжелыми климатическими условиями.

Заключение:

Таким образом, установлено, что полиморфизм генов комплекса рецептора к ИЛ-18 имеет значение при развитии клинических проявлений атеросклероза коронарных артерий. Носительство минорных аллелей в сайтах rs13015714 IL18R1 и rs917997 IL18RAP связано с большими рисками развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Однако, для дальнейшего определения роли этих полиморфных вариантов и значения вариаций сывороточных концентраций в патогенезе прогрессирования атеросклероза необходимо проспективное наблюдение как в целом за всей когортой пациентов со стабильной ИБС, так и за лицами, носителями рискованных генотипов, но не имеющих на момент обследования инфаркта миокарда.

Ограничения исследования

Несмотря на проведение исследования в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, имеется ряд ограничений, как: одноценность, ограниченность выборки и не возмож-

ность охватить используемыми лабораторными методами весь спектр вариаций исследуемых генов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири»

Список литературы / References

1. Godefroy T, Lubos E, Nicaud V, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease. *AtheroGene Investigators. Circulation.* 2005;112(5):643-650.
2. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:53-72.
3. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med.* 2002; 195: 245-257.
4. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin 18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002; 106: 24-30.
5. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, et al. on behalf of the PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation.* 2003; 108: 2453-2459.
6. Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Clinical and predictive value of serum interleukine-18 in ST elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;11(127): 70-74. In Russian [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И. С., и др. Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2015;11(127):70-74].
7. Zhu J, Liu C, Teng X, et al. Association of the interleukin-18 receptor 1 and interleukin-18 receptor accessory protein polymorphisms with the risk of esophageal cancer. *Biomedical reports.* 2016; 4(2): 227-235.
8. Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (5): e003031.
9. Boraschi D, Dinarello CA. IL-18 in autoimmunity: review. *Eur. Cytokine Netw.* 2006;17: 224-252.
10. Tiret L, Godefroy T, Lubos E, et al. Atherogene Investigators: Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in

cardiovascular disease. *Circulation*. 2005;112:643-650.

11. Grisoni M-L, Proust C, Alanne M, et al. Project: Haplotypic analysis of tag SNPs of the interleukin-18 gene in relation to cardiovascular disease events: The MORGAM Project. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 1512-1520.

12. Grisoni M-L, Proust C, Alanne M, et al. Lack of association between polymorphisms of the IL18R1 and IL18RAP genes and cardiovascular risk: the MORGAM Project *BMC Medical Genetics*. 2009;10: 44.

13. Hedl M, Zheng S, Abraham C. The IL18RAP Region Disease Polymorphism Decreases IL-18RAP/IL-18R1/IL-1R1 Expression and Signaling through Innate Receptor-Initiated Pathways. *J Immunol*. 2014;192 (12): 5924-5932.

14. Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H. The human interleukin 18 gene IL18 maps to 11q22.2-q22.3, closely linked to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci. *Genomics*. 1998; 51: 161-168.

15. Hoseini F, Mahmazi S, Mahmoodi K, et al. Evaluation of the Role of -137G/C Single Nucleotide Polymorphism (rs187238) and Gene Expression Levels of the IL-18 in Patients with Coronary Artery Disease. *Oman Med J*. 2018;33(2):118-125.

16. Omer W, Naveed AK, Khan OJ, et al. Role of Cytokine Gene Score in Risk Prediction of Premature Coronary Artery Disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(11): 685-691.

17. Koch W, Wolferstetter H, Schatke A, et al. Interleukin 18 gene variation and risk of acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2011; 3:786-791.

18. Kariž S, Petrovič D. Interleukin-18 Promoter Gene Polymorphisms are not associated with Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes in Slovenia. *Balkan J Med Genet*. 2011.14(1): 3-9.

19. Wang Y-H, Fu L, Wang B. et al. Genetic variants of interleukin-18 are associated with reduced risk of atrial fibrillation in a population from Northeast China. *Gene*. 2017; 626: 269-274

20. Lu JX, Lu ZQ, Zhang SL, et al. Correlation between interleukin-18 promoter -607C/A polymorphism and susceptibility to ischemic stroke. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(6):502-506.

21. Ivanova AA, Maksimov VN, Ivanoshchuk DE, et al. Association of the CCR2 gene RS1799864, IL18 gene RS187238, and the NOS3 gene RS1799983 with sudden cardiac death. *Forensic medicine journal*. 2016;3(5):20-25. In Russian. [Иванова А.А., Максимов В.Н., Иванощук Д.Е., и др. Исследование ассоциации rs1799864 гена CCR2, rs187238 гена IL18, rs1799983 гена NOS3 с внезапной сердечной смертью. Вестник судебной медицины. 2016; 3(5):20-25].

22. Novembre J, Johnson T, Bryc K, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature*. 2008;456(7218):98-101.

23. Tabakaev MV, Vlasenko AE, Naumova SA, Artamonova GV. Approaches to the evaluation of the environmental influence on cardiovascular pathology among urban population. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):61-66. In Russian. [Табакаев М.В., Власенко А.Е., Наумова С.А., Артамонова Г.В. Подходы к оценке влияния условий окружающей среды на сердечно-сосудистую патологию городского населения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):61-66].

Информация об авторах:

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»;

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»;

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»;

Долгих Владислав Андреевич, магистрант, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;

Малышев Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И. Евдокимова;

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»;

Author information:

Ponasenko Anastasia Valerievna, PhD, head of laboratory of genomic medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo Cardiology Dispensary;

Tsepokina Anna Viktorovna, junior researcher of laboratory of genomic medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo Cardiology Dispensary;

Khutornaya Mariya Vladimirovna, junior researcher of laboratory of genomic medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Kemerovo Cardiology Dispensary;

Dolgikh Vladislav Andreevich, graduate student, Novosibirsk State University;

Malyshev Igor Yurievich, MD, prof., head of the Department of Pathological Physiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;

Barbarash Olga Leonidovna, PhD, MD, prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, director of Kemerovo Cardiology Dispensary.

ЭКГ — ПРИЗНАКИ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ (ФЕНОМЕН И СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ)

Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А., Пармон Е.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Гордеева Мария Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: mariagord@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.08.2018
и принята к печати 06.09.2018.

Резюме

Цель: изучить феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) у пациентов с неишемическими заболеваниями миокарда (миокардитами и с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка (АК/ДПЖ)).

Материалы и методы: В исследование были включены две группы пациентов: 1 группа — 29 пациентов с диагнозом миокардит (21 мужчина, средний возраст $48,7 \pm 13,5$ лет); 2 группа — 51 пациент с уточнённым диагнозом АК/ДПЖ (27 мужчин, средний возраст 33 ± 7 лет). ФРРЖ оценивался по критериям 2015 г, также анализировались результаты эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ). Для статистического анализа использовалась SPSS Statistics 17.0, метод хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты: В 1-ой группе ФРРЖ обнаружен у 13,8% обследованных (4 пациента), во 2-ой группе ФРРЖ — у 17,6% пациентов (9 пациентов).

У всех пациентов с ФРРЖ из 1-ой группы по данным ЭМБ был выявлен активный миокардит, фиброз — у 25% (1 пациент). У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ зарегистрирован в 22,2% случаев (2 пациента) без структурных изменений по данным ЭМБ и у 78,8% (7 пациентов) с уменьшением количества кардиомиоцитов <60%.

Выводы: ФРРЖ зарегистрирован у 16,3% пациентов из всех обследованных. У пациентов с миокардитами ФРРЖ чаще встречался в стандартных отведениях в виде зазубрины, а у пациентов с АК/ДПЖ — в грудных отведениях и в виде сглаженности. У большинства пациентов (84,6%) были выявлены структурные изменения по данным ЭМБ.

Ключевые слова: феномен ранней реполяризации желудочков; синдром ранней реполяризации желудочков; аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

Для цитирования:

Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А., Пармон Е.В. ЭКГ — признаки ранней реполяризации желудочков (феномен и синдром ранней реполяризации желудочков). Трансляционная медицина. 2018; 5(4): 23–34.

EARLY REPOLARIZATION ON ECG (EARLY REPOLARIZATION PATTERN AND SYNDROME)

Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria S. Gordeeva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: mariagord@mail.ru

Received 22 August 2018; accepted 06 September 2018.

Abstract

Purpose To study the early repolarization pattern (ERP) in patient with nonischemic cardiomyopathies (acute myocarditis and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C)).

Materials and methods: We analyzed 2 groups of patients: The 1st group — 29 patients with acute myocarditis (21 male, age 48,7±13,5); the 2nd — 51 patients with confirmed diagnose of ARVD/C (27 male, age 33±7). We used the criteria by Macfarlane P.W. et al., 2015 to identify ERP. Also we analyzed the results of endomiocardial biopsy (EMB). **Results:** In the 1st group ERP was detected in 13,8% (4) patients), in the 2nd ERP was detected in 17,6% (9) patients. There was no significant difference between frequency of ERP in these groups ($p>0.05$). In the 1st group in all patients was detected inflammation by EMB, myocardial fibrosis was found in 25% (1) patients. In the 2nd group in 22,2% (2) patients with ERP there were no structural abnormalities detected by EMB, and other 78% patients had residual myocytes.

Conclusions. On the example of myocarditis and ARVD/C we demonstrated that the ERP was not studied for all diseases that have a pathogenetic basis for its occurrence. Further prospective studies are necessary to evaluate the relationship with the arrhythmias, including malignant ones.

Key words: early repolarization pattern, early repolarization syndrome, arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

For citation:

Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V. Early repolarization on ecg (early repolarization pattern and syndrome). *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 23–34 pages. (In Russ.)

Список сокращений

АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

ВСС — внезапная сердечная смерть

ЖТ — желудочковая тахикардия

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМ — инфаркт миокарда

ЛЖ — левый желудочек

СБ — синдром Бругада

СНВЖП — синдром нарушения внутрижелудочковой проводимости

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков

ФЖ — фибрилляция желудочков

ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков

ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ

ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия

Введение

Прежде всего стоит отметить, что до сих пор не существует единого определения феномена ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ). Отсутствует и консолидированное мнение о его природе и клинической значимости. Тем не менее,

результаты ряда исследований указывают на важность этого ЭКГ-феномена. Эта работа посвящена обобщению имеющейся информации о ФРРЖ, также, мы приведем собственные результаты изучения ФРРЖ у различных групп пациентов.

Подъем сегмента ST у здоровых людей впервые описали R. Shipley и W. Halleran в 1936 г. Для обозначения подобных изменений Grant R. в 1951 г. ввел термин «ранняя реполяризация». В 1953 г. Osborn J. выявил еще один ЭКГ-паттерн — J-волну, отражающую изменения реполяризации у пациентов с гипотермией. В течении длительного времени подобные нарушения реполяризации рассматривались как доброкачественные, но с момента публикации Otto C. и соавт. в 1984 г. отношение к данному ЭКГ-феномену изменилось. Этими исследователями впервые были описаны случаи фибрилляции

желудочков (ФЖ) у трех молодых людей с J-волной на ЭКГ без структурной патологии миокарда [1]. Многие исследователи стали рассматривать его как один из возможных предикторов развития жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС).

Споры о прогностической значимости этого ЭКГ-феномена, критериях его определения, механизмах его возникновения (в том числе на клеточном и молекулярном уровнях) привели к созданию двух важных согласительных документов: «Early repolarisation pattern: consensus paper», P.W. Macfarlane, C. Antzelevitch и соавт., 2014 г. [2], посвященный, в большей степени, методологическим моментам определения ранней реполяризации и «J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge»

Таблица 1. Шанхайская шкала для диагностики синдрома ранней реполяризации желудочков (адаптировано из [3])

I. Анамнез болезни	
A. Необъяснимый сердечный арест, документированная ФЖ или полиморфная ЖТ;	3
B. Синкопы, предположительно аритмического генеза;	2
C. Синкопы неясного генеза/неясной этиологии;	1
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
II. 12-канальная ЭКГ	
A. Ранняя реполяризация ≥ 0.2 mV в ≥ 2 нижних и/или боковых отведениях с горизонтальным/нисходящим ST сегментом;	2
B. Динамический подъем J-точки (≥ 0.1 mV) в ≥ 2 нижних и/или боковых отведениях;	1,5
C. Подъем J-точки ≥ 0.1 mV в как минимум 2 нижних и/или боковых отведениях;	1
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
III. Холтеровское мониторирование ЭКГ	
A. Желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления (R на T);	2
IV. Семейный анамнез	
A. Родственники с установленным СРРЖ;	2
B. ≥ 2 родственников первой линии с ЭКГ- признаками ФРРЖ;	2
C. Родственники первой линии с П.А. ЭКГ- признаками ФРРЖ;	1
D. Необъясненная внезапная смерть у лиц моложе 45 лет среди родственников первой или второй линии;	0,5
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
V. Результат генетического тестирования	
A. Вероятные патогенетические мутации ассоциированные с СРРЖ;	0,5
Подсчет баллов (в первую очередь, требуется обнаружение ЭКГ-феномена ранней реполяризации как минимум в одном ЭКГ отведении): ≥ 5 баллов: возможный/определенный СРРЖ 3–4,5 балла: возможный СРРЖ < 3 баллов: не диагностирован	

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика J-синдрома и нарушений внутрижелудочковой проводимости (Адаптировано из [3])

Признаки	J -синдром	Нарушения внутрижелудочковой проводимости
Преимущественно мужчины	Да	Нет
Средний возраст	Молодые	Пожилые
Наиболее частая морфология	Куполообразный, сглаженный подъем J — волна	Относительно «резкий» подъем J — зубрина
Зависимость от частоты сердечных сокращений	Увеличение амплитуды J-волны на фоне брадикардии, пауз, может сопровождаться инверсией зубца Т	Увеличение амплитуды зубрины на фоне тахикардии и экстрасистолии
Структурные заболевания сердца	Редко	Часто, в том числе при инфаркте миокарда или кардиомиопатиях

Таблица 3. Состояния, ассоциированные с появлением J-паттерна на ЭКГ (адаптировано из [3])

- Ювенильный ST паттерн
- Заболевания перикарда (перикардит, киста перикарда, опухоль перикарда)
- Гипотермия
- Гипертермия
- Опухоль миокарда (липома)
- Гипертоническая болезнь
- Спортивное сердце
- ИБС
- ИМ с подъемом ST
- Фрагментированный QRS (зубрина в конце комплекса QRS)
- Гипокальциемия
- Гиперкалиемия
- Тимома
- Расслоение аорты
- Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка
- Кардиомиопатия Такоцубо
- Неврологические причины (внутричерепное кровоотечение, острая ЧМТ)
- Миокардиты
- Болезнь Чагаса
- Употребление кокаина

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

2016 г., С. Antzelevitch, G.X. Yan, Michael J. и соавт, 2016 г. [3], в котором содержится мнение ведущих экспертов, в том числе членов Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма и др. о механизмах возникновения и прогностическом значении ФРРЖ.

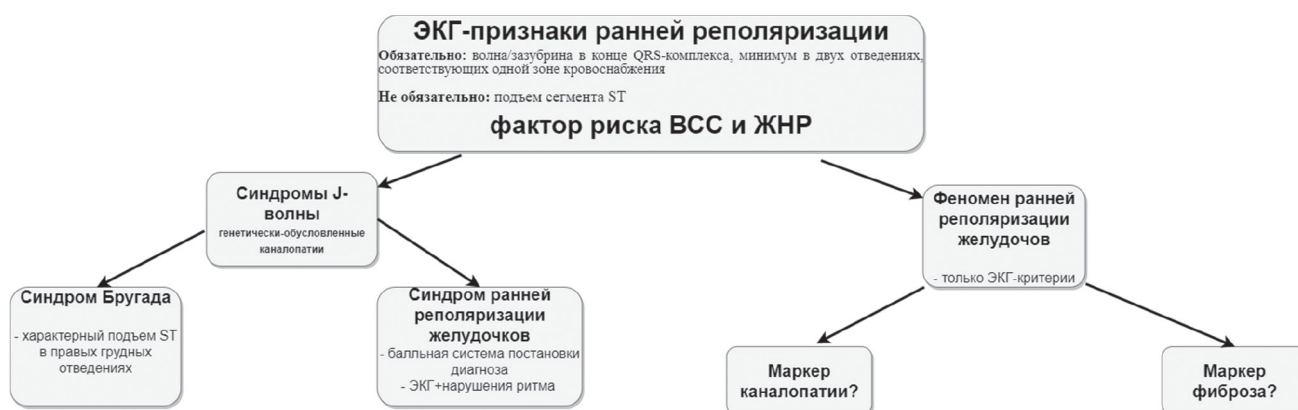
Терминология

Согласно имеющимся рекомендациям, следует различать феномен и синдром ранней реполяризации желудочков [2, 3]. Наличие только характерных элек-

трокардиографических изменений при отсутствии в анамнезе клинической смерти, ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) следует называть феноменом ранней реполяризации (ФРРЖ) (в англоязычной литературе встречаются такие термины, как J-паттерн (признак) и J-волна). J-признак может рассматриваться и как маркер нарушения проводимости вследствие фиброзных изменений миокарда, что трактуется при анализе ЭКГ как синдром нарушения внутрижелудочковой проводимости (СНВЖП).

Сочетание у пациентов ЭКГ-критериев ФРРЖ и жизнеугрожающих нарушений ритма или оста-

Рисунок 1. Классификация ЭКГ-признаков ранней реполяризации.



ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма

новки сердца без структурной патологии миокарда следует расценивать как СРРЖ [3]. Для диагностики СРРЖ в 2016 г. была предложена Шанхайская шкала диагностики СРРЖ (таб. №1). Не так давно был предложен термин «синдромы J-волны», объединяющий на основании ряда общих характеристик два синдрома — синдром Бругада (СБ) и СРРЖ. Для этих синдромов характерные ЭКГ-изменения, затрагивающие точку J, они имеют сходные патогенетические механизмы и связаны с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС у молодых людей без структурной патологии миокарда. Различия между двумя этими синдромами заключаются в локализации процесса (выходной тракт правого желудочка и нижняя стенка левого желудочка), присутствии структурных аномалий при СБ, но не при СРРЖ, регистрации поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ (СБ — 60%, СРРЖ 7%), более выраженном подъеме в точке J (элевация сегмента ST) в ответ на блокаторы натриевых каналов и превалирование фибрилляции предсердий при СБ [3]. Дифференциальная диагностика ФРРЖ, СРРЖ и СНВЖП представлена в таблицах 1, 2, 3.

Стоит отметить, что наличие J-волны на ЭКГ всегда следует рассматривать, как фактор риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма вне зависимости от его причины, как при врожденной каналопатии, так и при нарушении проведения на фоне фиброза миокарда. При обнаружении ранней реполяризации на ЭКГ необходимо исключить обратимые причины этого ЭКГ-феномена, и, в первую очередь, наличие ишемии. Также, риск развития ФЖ у пациентов с ранней реполяризацией на ЭКГ возрастает при наличии изменений QRS-комплекса, связанных с гипертрофией левого желудочка и/или блокадой ножек пучка Гиса [4].

На рисунке 1 представлена классификация ЭКГ-феномена ранней реполяризации.

Методология определения ЭКГ-признаков ранней реполяризации желудочков

Долгое время не существовало общепринятого определения ранней реполяризации: разными исследователями использовались отличные ЭКГ-критерии диагностики ранней реполяризации. Широкое применение получили критерии, опубликованные в 1976 г. Kambara H. и Phillips J., основанные на выводах Wasserburger R.H. и соавт. 1961 г., согласно которым ЭКГ-критериями ФРРЖ следует считать: 1) зубрину или сглаженность в конце QRS; 2) подъем сегмента ST; 3) восходящий наклон сегмента ST, за которым следуют высокие, симметричные зубцы T [5]. По результатам исследования Haissaguerre M. и соавт., в 2008 г. ранняя реполяризация была определена как "подъем точки перехода QRS в ST-сегмент (J-точки) по крайней мере в 2 отведениях» (в пределах одной области; например, в отведениях, соответствующих нижним или боковым стенкам левого желудочка) [6]. Следует отметить, что наличие только изолированного подъема сегмента ST, без подъема точки J не может быть отнесено к ранней реполяризации.

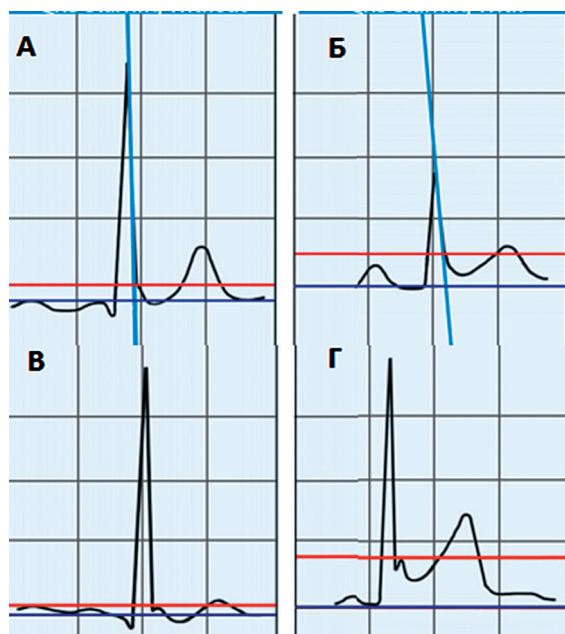
В 2015 г. были опубликованы новые критерии ФРРЖ (рис. №1), согласно которым ФРРЖ на ЭКГ следует считать: наличие зубрины или волны в конце QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J должен быть больше или равен 0.1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений с V_1 - V_3 . Важно отметить, что J-феномен можно оценивать только в комплексах продолжительностью менее 120 мс.

Отдельно рекомендуется оценивать изменения сегмента ST. Если он имеет косовосходящий наклон,

ЭКГ-феномен должен быть описан как «ранняя реполяризация с восходящим сегментом ST». Если сегмент ST имеет горизонтальную или косонисходящую депрессию, ЭКГ-феномен должен быть описан как «ранняя реполяризация с горизонтальной или нисходящей депрессией ST». Если подъем ST-сегмента наблюдается по крайней мере в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения, при этом так же есть горизонтальная или косонисходящая депрессия в одном отведении, то это должно быть описано, как подъем ST. Если ST-сегмент горизонтальный в нижних отведениях и восходящий в боковых отведениях, конечная интерпретация будет зависеть от того, где ранняя реполяризация наиболее выражена: больше отведений, наибольшая амплитуда волны или зазубрины.

Изолированный подъем сегмента ST без волны или зазубрины не следует считать ранней реполяризацией [2]. Таким образом, для диагностики ФРПЖ необходимо наличие волны или зазубрины в конце QRS-комплекса. При этом не имеет значения регистрируются ли изменения сегмента ST (депрессия, элевация) или нет (рис. 2).

Рисунок 2. Виды возможных вариантов ФРПЖ (адаптировано из [2])



А — Волна в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST; Б — Волна в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST; В — Зазубрина в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST; Г — Зазубрина в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST.

При анализе J-точки рекомендуется описывать следующие параметры: 1) Jo (J onset) — начало J; Jp (J peak) — пик J; Jt (J termination) — окончание J (рис. 3).

Для точного описания рекомендованы следующие измерения:

Зазубрина QRS комплекса.

1. Амплитуда Jo в начале зазубрины.
2. Амплитуда Jp на пике зазубрины
3. Амплитуда Jt в конце зазубрины.
4. Продолжительность D1 (рис. 3) от начала до пика J.
5. Продолжительность D2 (рис. 3) от начала до окончания J.

Волна в конце комплекса QRS

1. Амплитуда пика J как начало волны.
2. Амплитуда окончания J как конец волны.
3. Продолжительность D2 (рис. 3) от пика J до окончания J.

Наклон сегмента ST

1. Наклон сегмента ST следует измерять от окончания J.
2. Наклон сегмента ST следует рассматривать как горизонтальный или косонисходящий, если амплитуда сегмента ST через 100 мс после окончания J (интервал M, рис. №3) меньше или равна амплитуде окончания точки J. Наклон ST сегмента следует рассматривать как косовосходящий, если амплитуда ST-сегмента через 100 мс после окончания J (интервал M, рис. 4) больше, чем амплитуда окончания J.

3. Если при оценке J-признака на ЭКГ не использовалась точка Jt при измерении наклона, следует указать, использовался ли интервал в 100 мс в таких точках как K, L, M (рис. 4).

Именно эти подходы к оценке J-признака на сегодняшний день являются наиболее обоснованными и рекомендованными к применению [2, 3].

Генетические дефекты при синдроме ранней реполяризации желудочков

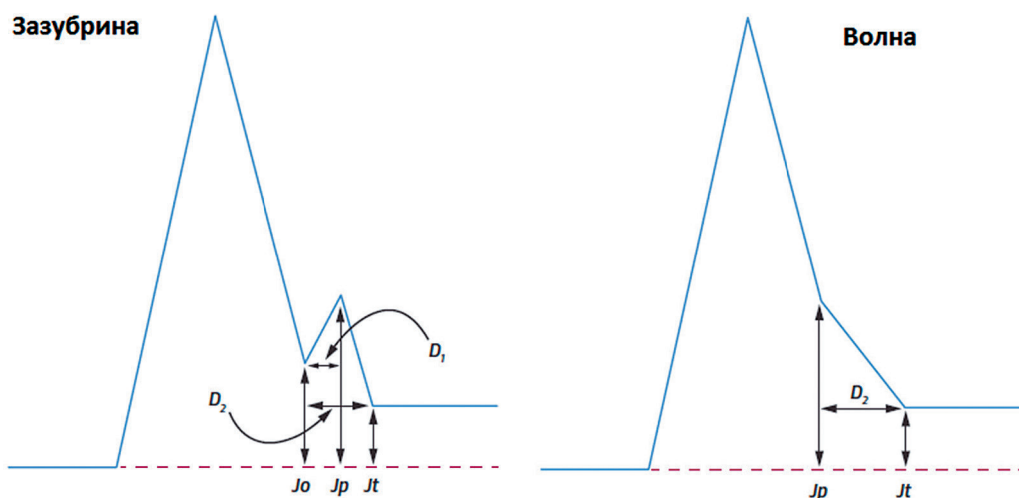
СРПЖ ассоциирован с мутациями в генах, кодирующих белки, образующие субъединицы ионных каналов. В настоящее время известно 7 таких генов (таб. 4).

Ряд этих генов сходен с генами, ассоциированными с СБ [3]. Важно отметить, что только небольшая часть известных генных вариаций была протестирована и изучена на различных биологических и компьютерных моделях, что является существенным ограничивающим фактором в использовании генетического тестирования. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов 2017 г. генетическое тестирование не рекомендовано для диагностики синдрома ранней реполяризации [4].

Ионные и клеточные механизмы

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что J-волна возникает в следствие трансму-

Рисунок 3. Схема определения параметров J-волны (адаптировано из [2])

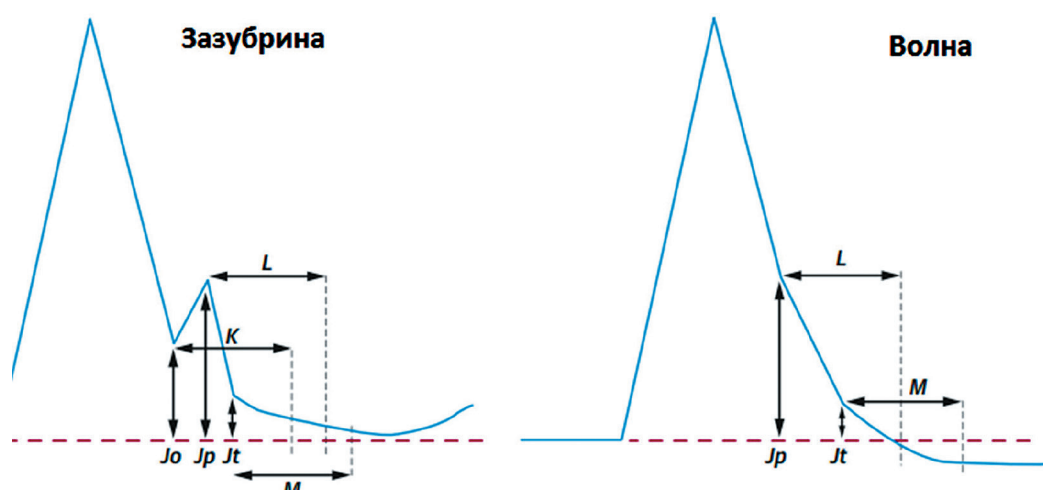


Jo (J onset) — начало J, Jp (J peak) — пик J, Jt (J termination) — окончание J

D1 — расстояние от начала до пика зазубрины (сегмент Jo- Jt)

D2 — расстояние от начала до окончания J-волны или зазубрины (сегмент Jp- Jt)

Рисунок 4. Схема определения наклона сегмента ST (адаптировано из [2])



Jo — J onset — начало J; Jp — J peak — пик J; Jt — J termination — окончание J;

L — интервал в 100 мс от Jp; K — интервал в 100 мс от Jo; M — интервал в 100 мс от Jt

рального градиента напряжения, вызванного изменениями потенциала действия в эпикарде из-за неоднородного трансмурального распределения каналов, обеспечивающих ток калия из клетки (Ito) [8]. Возможные клеточные механизмы, лежащие в основе синдромов J-волны являются предметом дискуссий [3, 10].

В случае с СБ существуют две принципиальные гипотезы. Согласно *гипотезе реполяризации* внешний сдвиг ионных токов в эпикарде правого желудочка может привести к нарушениям реполяризации, в результате чего создаются условия для фазы 2 ре-ентри, что тесно связано с механизмами

появления экстрасистол, которая может провоцировать ЖТ или ФЖ. *Гипотеза деполяризации* предполагает, что медленное проведение в выходном тракте правого желудочка вторично по отношению к фиброзу и снижению концентрации коннексина-43, приводит к нарушению непрерывности проведения, играя основную роль в появлении ЭКГ-феномена и развитии аритмий. Необходимо отметить, что теории реполяризации и деполяризации не являются взаимоисключающими и могут быть синергичными [3, 10].

Обе эти теории изначально относились к СБ, однако, позже, в экспериментах было доказано,

Таблица 4. Генетические дефекты, ассоциированные с СРРЖ (из [3])

	Локус	Ген/белок	Ионные каналы	Встречаемость
СРРЖ1	12p11.23	KCNJ8, Kir6.1	↑IK-ATP	Редко
СРРЖ2	12p13.3	CACNA1C, Cav1.2	↓ ICa	4.1%
СРРЖ3	10p12.33	CACNB2b, Cavβ2b	↓ ICa	8.3%
СРРЖ4	7q21.11	CACNA2D1, Cava2δ1	↓ ICa	4.1%
СРРЖ5	12p12.1	ABCC9, SUR2A	↑ IK-ATP	Редко
СРРЖ6	3p21	SCN5A, Nav1.5	↓ INa	Редко
СРРЖ7	3p22.2	SCN10A, Nav1.8	↓ INa	Редко

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков

что они так же применимы и к ФРРЖ в целом. Так, используя экспериментальную модель СРРЖ, Kocsz и соавт. доказали, что появление J-феномена обусловлено сходным с СБ патогенетическим механизмом и связано с наличием трансмурального градиента в стенке левого желудочка (ЛЖ) [11]. В более поздних исследованиях с использованием неинвазивного ЭКГ-картирования были выявлены аномально короткие интервалы активации-восстановления в нижних и боковых отделах ЛЖ и маркеры дисперсии реполяризации, что также подтверждает сходство патогенеза СРРЖ с СБ [12].

Существует еще одна теория, объясняющая патогенез ФРРЖ. Как известно, нарушения проводимости вследствие структурной неоднородности миокарда приводят к возникновению насечек или зазубрин на QRS-комплексе. Если зазубрина расположена на восходящем колене зубца R, это связано с нарушением проведения внутри желудочка. Если насечка располагается на конечной части QRS-комплекса, «маскируясь» под J-волну, это может быть проявлением как нарушений проведения, так и нарушений реполяризации [3, 13, 14]. Следовательно, J-волна имеет некоторые сходства с фрагментацией QRS-комплекса. J-волна у пожилых пациентов, как правило, обусловлена в большей степени нарушением проведения на фоне фиброзных изменений миокарда [14].

Риск-стратификация

Популяционные исследования. В целом, распространенность ФРРЖ в общей популяции оценивают от 2% до 31% [15].

В большинстве исследований, в которых использовались критерии Haissaguerre и соавт., было показано, что наличие ЭКГ-феномена ранней реполяризации, особенно в нижних отведениях, коррелирует с развитием ЖНР и ВСС [7, 11]. Так, в популяционном исследовании, выполненном Jani T. Tikkanen

и соавт., изучившими 10846 ЭКГ (без ограничения по наличию патологии миокарда) при долгосрочном наблюдении (30 лет), ФРРЖ был ассоциирован с высоким риском ВСС. Тогда же было продемонстрировано, что наибольшее предсказательное значение имеет ЭКГ-феномен ранней реполяризации в нижних и боковых отведениях [16]. В японском популяционном исследовании (7630 пациентов, длительность наблюдения — 15 лет) ФРРЖ был независимым предиктором риска смерти от сердечных причин у лиц среднего возраста [17]. Мало исследований, в которых прогностическая значимость ФРРЖ не была подтверждена, а их результаты можно объяснить иными использованными ЭКГ-критериями ФРРЖ, наличием критериев исключения (острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий и др.), а также включением в исследуемую группу африканцев или афроамериканцев, у которых ФРРЖ встречается значительно чаще, чем в общей популяции, но не связан с высоким риском ВСС [3].

Риск-стратификация у пациентов с ИБС

Результат ряда исследований показал прогностическое значение ФРРЖ у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) [18, 19]. Patel R. и соавт., проанализировав ЭКГ у пациентов с ИМ в анамнезе и с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, установили, что ФРРЖ в данной группе ассоциирован с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма независимо от фракции выброса левого желудочка [20]. Интересные данные получены в 2015 г. корейскими учеными, которые выявили взаимосвязь между ФРРЖ и наличием гемодинамически значимого асимптомного стеноза коронарных артерий [21].

Риск-стратификация у пациентов с неинфарктной структурной патологией миокарда. В мета-анализе, включившем 7268 пациентов с известной неинфарктной структурной патологией

Рисунок 5. ФРРЖ в виде зазубрины в отведениях II, aVF у пациента М., 29 лет с миокардитом, подтвержденным по данным ЭМБ и МРТ



миокарда, было установлено, что ФРРЖ ассоциирован с повышенным риском развития ЖТ/ВСС [22]. Naruse Y. и соавт. установили, что наличие ЭКГ-феномена ранней реполяризации у пациентов с неишемическими кардиомиопатиями является независимым предиктором срабатывания ИКД [23]. Так же была выявлена высокая, по сравнению с общей популяцией, распространенность ФРРЖ среди пациентов, перенесших остановку сердца, не связанную с ишемией миокарда [24]. ФРРЖ оказался предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов с катехоламинергической полиморфной тахикардией [25]. У пациентов с кардиомиопатией Такоцубо данный ЭКГ-феномен также ассоциирован с повышенным риском ВСС или ЖТ [26]. При аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (АК/ДПЖ) ФРРЖ встречается довольно часто, по разным данным его распространенность колеблется от 22% до 64% [27]. Доказана связь между ФРРЖ и развитием фатальных аритмий у пациентов с АК/ДПЖ особенно в начальный период заболевания [27]. Встречаемость ФРРЖ при миокардитах не изучена.

Собственные данные

Целью нашего исследования было изучить ФРРЖ у пациентов с неишемическими заболеваниями миокарда (миокардитами и с АК/ДПЖ).

Материалы и методы: В исследование включено две группы пациентов: 1 группа — 29 пациентов с диагнозом миокардит (21 мужчина, средний возраст $48,7 \pm 13,5$ лет); 2 группа — 51 пациент с уточненным диагнозом АК/ДПЖ (27 мужчин, средний возраст 33 ± 7 лет). Оценивалась ЭКГ при стандарт-

ных настройках (12-канальная запись ЭКГ: фильтр высоких частот: 0,05-20 Гц, фильтр низких частот: 100-150 Гц, скорость бумаги: 25-50 мм/с, напряжение: 1 мм/м. ФРРЖ оценивался по критериям 2015 года [2]. Также анализировались результаты эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и холтеровского мониторингирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

Во время проведения статистического анализа была сформирована база данных, для анализа использовалась SPSS Statistics 17.0 (для вычисления значений точного критерия Фишера). При анализе бинарных данных использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты: В 1-ой группе ФРРЖ обнаружен у 13,8% обследованных (4 пациента), во 2-ой группе ФРРЖ зарегистрирован у 17,6% пациентов (9 пациентов). При проведении статистического анализа разницы между частотой встречаемости ФРРЖ у пациентов с миокардитами и АК/ДПЖ выявлено не было ($p > 0,05$).

У всех пациентов из первой группы (с миокардитами) ФРРЖ зарегистрирован в виде зазубрины на нисходящем сегменте QRS-комплекса (рис. 5). Во 2-ой группе у 55,6% (5 пациентов) ФРРЖ наблюдался в виде сглаженности, у 44,4% (4 пациента) — зазубрины. В 1-ой группе у 75% (3 пациента) J-паттерн зарегистрирован в стандартных отведения (I, II, III, aVL, aVF), у 25% (1 пациента) — в отведениях V_1 - V_4 . Во 2-ой группе в стандартных отведениях (II, III, aVL, aVR, aVF) ФРРЖ выявлен у 44,4% (4 пациента), в грудных отведениях (V_4 - V_6) — у 55,6% (5 пациентов).

У всех пациентов с ФРРЖ из 1-ой группы по данным ЭМБ был выявлен активный миокардит,

фиброз — у 25% (1 пациент). У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ зарегистрирован в 22,2% случаев (2 пациента) без структурных изменений по данным ЭМБ и у 78,8% (7 пациентов) с уменьшением количества кардиомиоцитов <60%.

В 1-ой группе (у пациентов с миокардитами) желудочковые нарушения ритма по данным ЭКГ (ХМ-ЭКГ) выявлены у 86,2% (25 пациентов), более 500 желудочковых экстрасистол (ЖЭК) в сутки — 37,9% (у 11 обследованных). У 20,6% (6 обследованных) регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ. У всех пациентов с ФРРЖ регистрировались ЖЭК, только у 3,4% (1 пациент) — менее 500 ЖЭК в сутки. Пароксизмы ЖТ зарегистрированы у 11,1% (1 пациент) с ФРРЖ.

Во 2-ой группе (среди пациентов с АК/ДПЖ) у всех пациентов зарегистрированы желудочковые нарушения ритма (ЖЭК и/или ЖТ), более 500 ЖЭК выявлено у 96,1% (49 пациентов), ЖТ регистрировалась у 86,3% (44 пациентов). Среди пациентов с ФРРЖ в данной группе пароксизмы ЖТ выявлены у 88,9% (8 обследованных).

Таким образом, ФРРЖ зарегистрирован у 16,3% пациентов (13 обследованных из 80). У пациентов с миокардитами ФРРЖ чаще встречался в стандартных отведениях в виде зазубрины, в то время как у пациентов с АК/ДПЖ — в грудных отведениях и в виде сглаженности в конце QRS-комплекса. У большинства пациентов (84,6%) были выявлены структурные изменения по данным ЭМБ.

Обсуждение результатов

Морфологические изменения при миокардитах (фиброз и воспаление) приводят к возникновению электрической нестабильности миокарда и развитию желудочковых нарушений ритма. Однако, в настоящее время недостаточно методик, способных предсказать развитие жизнеугрожающих нарушений ритма у данной группы пациентов. ФРРЖ у пациентов с миокардитами практически не изучен. Тем не менее, и фиброз, и воспаление (в результате воздействия на ионные каналы) могут отражаться на ЭКГ в виде ФРРЖ. ФРРЖ у данной группы пациентов можно рассматривать в рамках синдрома нарушения внутрижелудочковой проводимости на фоне фиброза или, учитывая воздействие цитокинов и медиаторов воспаления на ионные каналы мембран кардиомиоцитов, как некую «приобретенную» каналопатию. В нашем исследовании мы выявили взаимосвязь между фиброзом и наличием активного воспаления, что подтверждает данное предположение. В данном случае мы можем провести аналогию с теориями возникновения ЖНР при миокардитах: одни авторы считают, что ЖНР

при миокардитах ассоциированы с фиброзными изменениями миокарда и чаще регистрируются на поздних стадиях заболевания [28], другие авторы именно воспалительными изменениями отдают ведущую роль в генезе ЖНР, объясняя, таким образом развитие нарушений ритма на ранних стадиях [29]. Исходя из этого, мы считаем, что ФРРЖ у пациентов в острую стадию миокардита может стать маркером развития жизнеугрожающих нарушений ритма, что требует дальнейшего изучения этого ЭКГ-феномена у данной группы пациентов.

У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ изучен лучше. Известно, что ФРРЖ ассоциирован с тяжестью симптомов и может использоваться, как маркер риска развития аритмий у данной группы пациентов. На поздних стадиях заболевания ФРРЖ можно объяснить наличием выраженных структурных изменений, также в рамках нарушения внутрижелудочковой проводимости. Однако, было доказано, что уже на ранних стадиях АК/ДПЖ, когда происходит нарушение функции десмосомальных белков, но морфологические изменения еще не выражены, возникает электрическая нестабильность миокарда, которая может отражаться в появлении ФРРЖ и обнаруживаться раньше, чем изменения миокарда по данным кардиовизуализирующих методик [26]. В нашем исследовании ФРРЖ значительно чаще регистрировался у пациентов со структурными изменениями по данным ЭМБ. Мы предполагаем, что именно эти пациенты могут иметь наибольший риск злокачественного течения заболевания в дальнейшем. Подтверждение данной теории требует дальнейших проспективных наблюдений. Регистрация ФРРЖ у пациентов с АК/ДПЖ преимущественно в грудных отведениях обусловлена локализацией патологического процесса.

В нашем исследовании не было выявлено различий в частоте встречаемости ФРРЖ у пациентов с миокардитами и АК/ДПЖ. Учитывая небольшой объем выборки, мы не можем сделать достоверных выводов, характеризующих частоту ФРРЖ в этих группах пациентов, требуется дальнейшее наблюдение.

Заключение

ФРРЖ известен довольно давно, однако, применение его в риск-стратификации ЖНР и ВСС ограничено. Вероятно, отсутствие стандарта определения этого ЭКГ-феномена стало причиной, по которой в различных исследованиях были получены противоречивые результаты о его риск-стратификационной значимости. Создание единого консенсуса, посвященного методологическим особенностям определения этого феномена, должно решить эту проблему и определить границы применения в практике.

Еще один вопрос, остающийся открытым на сегодняшний день, это — патогенез ФРРЖ. Существуют различные теории, не исключая друг друга. Но будет ли изменяться риск-стратификационная значимость ФРРЖ в зависимости от причин, которые привели к его возникновению? Однозначного ответа в настоящее время не существует. Однако большинство ученых склоняется к мнению, что и в рамках каналопатий, и как отражение фиброза, ФРРЖ может быть маркером высокого риска развития нарушений ритма.

На примере миокардитов и АК/ДПЖ мы продемонстрировали, что ФРРЖ изучен не при всех заболеваниях, имеющих патогенетическую основу для его возникновения. Необходимо проведение проспективного наблюдения за пациентами, чтобы оценить взаимосвязь с возникновением нарушений ритма, в том числе и злокачественных и понять, насколько ЭКГ-признаки ранней реполяризации желудочков являются проявлением электрической нестабильности миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Список литературы / References

1. Otto C, Tauxe R, Cobb L, et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med.* 1984;101:45-7.
2. Macfarlane P, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):470-7.
3. Antzelevitch C, Yan G, Ackerman M, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm.* 2016;13(10):e295-324.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2017. pii: S0735-1097(17)41306-41304.
5. Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RST-T segment elevation). *Am J Cardiol.* 1976;38: 157-61.
6. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;358:2016-2023.
7. Schwartz P, Ackerman M, George A, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62: 169-180.
8. Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996;93:372-379.
9. Antzelevitch C, Yan G. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm.* 2015;12:1852-1866.
10. Hoogendijk M, Opthof T, Postema P, et al. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:283-290.
11. Koncz I, Gurabi Z, Patocska B, et al. Mechanisms underlying the development of the electrocardio-graphic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;68C:20-28.
12. Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. History and clinical significance of early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2015;12:242-249.
13. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* 2013;46:510-518.
14. Huikuri H. Separation of benign from malignant J waves. *Heart Rhythm* 2015;12:384-385.
15. Maury P, Rollin A. Prevalence of early repolarization/ J wave patterns in the normal population. *J Electrocardiol* 2013;46:411-6.
16. Tikkanen J, Anttonen O, Junttila M, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529-2537.
17. Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, et al. NIPPON DATA90 Research Group. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease-15-year follow up of the NIPPON DATA90. *Circ J.* 2013;77(5):1260-1266.
18. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(3):506-513.
19. Rudic B, Veltmann C, Kuntz E, et al. Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2012; 9(8):1295-300.
20. Patel R, Ng J, Reddy V, et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3, 489-495.
21. Suh B, Park S, Shin D, et al. Early repolarization is associated with significant coronary artery stenosis in asymptomatic adults. *Atherosclerosis.* 2016(3);245-250.
22. Cheng Y, Li Z, Yao F, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. *Heart Rhythm.* 2017. pii: S1547-5271(17)30450-30452.
23. Naruse Y, Nogami A, Shinoda Y, et al. J Waves Are Associated With the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(12):1448-1453.
24. Holmström LTA, Haukilahti MA, Tikkanen JT, et al. Inferolateral early repolarization among non-ischaemic sudden cardiac death victims. *Europace.* 2018;20(F11):f93-f98.
25. Tülümen E, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, et al. Early repolarization pattern: a marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace.* 2016;18(10):1587-1592.
26. Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al. J Wave and Fragmented QRS Formation During the Hyperacute Phase in Takotsubo Cardiomyopathy — Possible Markers

for Severity of Myocardial Damage. Circulation Journal. 2014; 78(4):943-949.

27. Chan C, Lin Y, Chang S, et al. Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias. Int J Cardiol. 2015;197:300-305.

28. Okura Y, Dec G, Hare J, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2003;41(2):322-329.

29. Angelini A, Crosato M, Boffa G, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. Heart. 2002;87(3):210-215.

Информация об авторах:

Гордеева Мария Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Земосков Иван Александрович, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Алена Александровна, студентка ПСПБГМУ им. Акад И.П. Павлова;

Пармон Е.В., к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Maria S. Gordeeva, postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Ivan A. Zemskov postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Alena S. Sokolova, student, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Elena V. Parmon, MD, assistant professor, Almazov National Medical Research Centre.

ГЛОБАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ПРИ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Артеева Н.В.¹, Земсков И.А.², Куриленко Т.А.², Пармон Е.В.²

¹ Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Республика Коми, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куриленко Татьяна Анатольевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tatianakurilenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.08.2018
и принята к печати 06.09.2018.

Резюме

Актуальность. При аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) нарушения реполяризации предшествуют структурным изменениям в сердце. Цель работы — оценить изменения желудочковой реполяризации у пациентов с АДПЖ при разной степени выраженности электрокардиографических (ЭКГ) изменений.

Материалы и методы. Анализировали стандартные ЭКГ и векторкардиограммы (ВКГ) пациентов НМИЦ им. В. А. Алмазова (n=22, 13 мужчин 51±16 лет и 9 женщин 50±12 лет) с установленным диагнозом АДПЖ. Выраженность ЭКГ изменений оценивали по количеству грудных отведений с отрицательной Т-волной, глобальную дисперсию реполяризации — на основе максимального интервала между пиком и окончанием Т-волны, пространственную последовательность реполяризации — по направлению Т-вектора, длительность потенциалов действия (ДПД) приблизительно определяли по величине интервалов Q-Tpeak и Q-Tend.

Результаты. При отсутствии инверсии Т-волны в грудных отведениях наиболее поздняя реполяризация имела место в задних областях основания желудочков, при инверсии Т-волны только в правых грудных отведениях — в латеральной части правого желудочка, при инверсии Т-волны во всех грудных отведениях — в передне-верхушечных отделах желудочков. В зависимости от выраженности ЭКГ изменений длительность реполяризации увеличивалась, причем более короткие изначально ДПД увеличивались в большей степени, чем более длинные; глобальная дисперсия реполяризации при этом не возрастала.

Заключение. Нарастание ЭКГ изменений реполяризации при АДПЖ — результат неравномерного удлинения ДПД и существенного изменения (вплоть до инверсии) последовательности реполяризации желудочков, не сопровождающегося увеличением глобальной дисперсии реполяризации.

Ключевые слова: ЭКГ, ВКГ, Т-волна, аритмогенная дисплазия правого желудочка, длительность потенциалов действия, дисперсия реполяризации.

Для цитирования:

Артеева Н.В., Земсков И.А., Куриленко Т.А., Пармон Е.В. глобальные изменения желудочковой реполяризации при аритмогенной дисплазии правого желудочка. *Трансляционная медицина*. 2018;5(4): 35–43.

GLOBAL CHANGES OF VENTRICULAR REPOLARIZATION IN ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA

Arteyeva N.V.¹, Zemskov I.A.², Kurilenko T.A.², Parmon E.V.²

¹ Institute of physiology of Komi, Syktyvkar, Komi Republic, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana A. Kurilenko

Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341

E-mail: tatianakurilenko@gmail.com

Received 28 August 2018; accepted 06
September 2018.

Abstract

Background. In arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD), repolarization disorders precede structural heart changes.

Objective. The aim of this work was to evaluate repolarization changes in ARVD patients with various degree of electrocardiographic (ECG) changes.

Design and methods. The standard ECG and vectorcardiograms (VCG) of patients with a confirmed ARVD diagnosis (N = 22, 13 men 51 ± 16 years and 9 women 50 ± 12 years), observed in the Medical Centre of V.A. Almazov, were analyzed. The degree of ECG changes was assessed by the number of precordial leads with negative T-wave, the global dispersion of repolarization — on the basis of the maximum interval between the peak and the end of T-wave, the spatial repolarization sequence — by T-vector direction, the action potential duration (APD) — on the basis of Q-Tpeak and Q-Tend intervals.

Results. At no T-wave inversion in precordial leads, the latest repolarization took place in the posterior regions of ventricular base, at T-wave inversion only in the right precordial leads — in the lateral part of the right ventricle, at T-wave inversion in all precordial leads — in the antero-apical parts of the ventricles. Depending on the degree of ECG changes, the duration of repolarization increased in such a way that the shorter APD increased more than the longer ones; the global dispersion of repolarization was not increased.

Conclusion. In ARVD, the increase of repolarization ECG changes is a result of inhomogeneous APD prolongation and the changes in ventricular repolarization sequence (up to it's inversion), not accompanied with a growth of global dispersion of repolarization.

Key words: ECG, VCG, T-wave, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, action potential duration, dispersion of repolarization

For citation:

Arteyeva N.V., Zemskov I.A., Kurilenko T.A., Parmon E.V. Global changes of ventricular repolarization in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 35–43 pages. (In Russ.)

Список сокращений

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВКГ — векторкардиограмма, ДПД — длительность потенциалов действия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиография.

Введение

При аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) нарушения реполяризации предшествуют структурным изменениям в сердце [1]. В связи с этим, при электрокардиографическом обследовании пациентов актуален не просто поиск

инверсии Т-волны в грудных отведениях, что является ЭКГ — маркером АДПЖ, но анализ гетерогенности желудочковой реполяризации, определяющей изменения морфологии Т-волны.

Степень выраженности инверсии Т-волны при АДПЖ тесно связана с масштабом поражения правого желудочка (ПЖ), а также с вовлечением в патологический процесс левого желудочка (ЛЖ) [2]. Если у пациентов с впервые установленным диагнозом отрицательная Т-волна встречается лишь в 16% случаев [3], то в целом при АДПЖ она регистрируется в 83% случаев [4]. Инверсия Т-волны при АДПЖ говорит о нарушении общей последовательности реполяризации, связанном как с изменениями в длительности и последовательности деполяризации, так и с неоднородными изменениями в длительности потенциалов действия (ДПД) желудочковых кардиомиоцитов; последние на сегодняшний день изучены недостаточно.

Анализ эпикардиальных электрограмм, реконструированных на основе многоканального картирования потенциалов на поверхности тела, показал, что у пациентов с АДПЖ величина интервалов «активация-восстановление» (суррогат локальной ДПД) в среднем была больше, чем у здоровых людей; очаги желудочковых экстрасистол были зарегистрированы в обоих желудочках в областях с наиболее поздней реполяризацией [1]. В работе Naapalahti P. et al., 2008г градиент реполяризации между ПЖ и ЛЖ оценивали как разницу в длительности интервала QT между правыми и левыми грудными отве-

дениями; у пациентов с АДПЖ наиболее длинные интервалы QT регистрировали в правых отведениях, в то время как в норме ситуация была обратной. Таким образом, было показано, что при АДПЖ имеет место увеличение ДПД и инверсия межжелудочкового градиента реполяризации, а также то, что области с наиболее поздней реполяризацией являются возможными очагами возникновения желудочковых аритмий, вплоть до злокачественных [5]. Однако цельная картина изменений желудочковой реполяризации по мере развития АДПЖ отсутствует, также отсутствуют научно обоснованные ЭКГ-критерии для определения пространственной гетерогенности реполяризации.

Целью данной работы была комплексная оценка изменений в гетерогенности желудочковой реполяризации (временной и пространственной) у пациентов с разным количеством грудных отведений с отрицательной Т-волной (что ассоциируется с разной степенью выраженности АДПЖ) на основе ЭКГ-и ВКГ-анализа. Пространственную гетерогенность реполяризации оценивали на основе направления Т-вектора, исходя из следующих соображений. Поскольку суммарный электрический вектор реполяризации ориентирован от «плюса» (не полностью реполяризованные области миокарда) к «минусу» (области миокарда, где реполяризация уже завершилась, и потенциалы действия достигли уровня потенциала покоя), направление Т-вектора позволяет судить о локализации областей наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации.

Рисунок 1. Фронтальные (А) и трансверсальные (Б) проекции Т-вектора у пациентов с АДПЖ групп I — III в стандартной векторкардиографической системе координат X,Y,Z. Показаны фронтальная и трансверсальная проекции сердца и торса

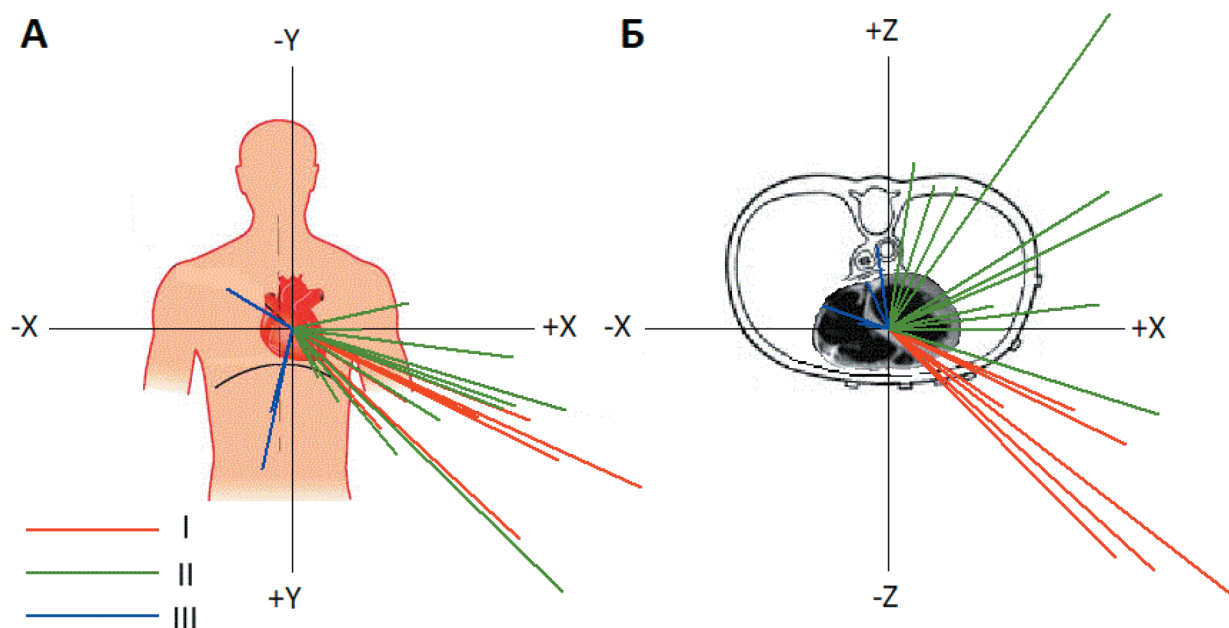
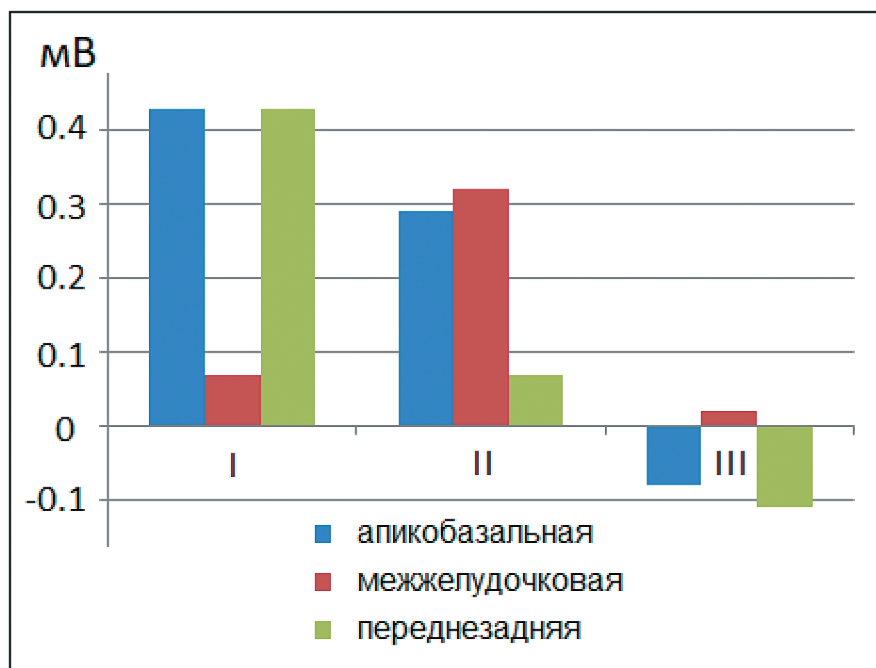


Рисунок 2. Относительная величина апикобазальной, межжелудочковой и переднезадней проекций Т-вектора у пациентов с АДПЖ групп I–III



Материалы и методы

Анализировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях (1 мВ/см, 25 мм/с) у пациентов НМИЦ им. В. А. Алмазова ($n=22$, 13 мужчин 51 ± 16 лет и 9 женщин 50 ± 12 лет) с уточнённым диагнозом АДПЖ [6]. ЭКГ оцифровывали, фильтровали и обрабатывали с помощью самостоятельно разработанной компьютерной программы. ВКГ вычисляли на основе отведений I, II и V_1-V_6 с помощью матрицы Корса [7].

Степень выраженности ЭКГ изменений оценивали по количеству грудных отведений с отрицательной Т-волной. Пациенты были разделены на три группы: в группе I ($n=7$) Т-волна во всех грудных отведениях была положительной; в группе II ($n=11$) Т-волна в правых отведениях (от V_1 до V_3) была отрицательной, в левых — положительной; в группе III ($n=4$) Т-волна была отрицательной во всех грудных отведениях.

Временную гетерогенность реполяризации (глобальную дисперсию реполяризации) оценивали на основе интервала между пиком и окончанием Т-волны — $T_{peak} - T_{end}$ [8; 9]. Моменты начала, пика и окончания Т-волны определяли тангенциальным методом [10], при анализе данных использовали максимальное значение интервала $T_{peak} - T_{end}$.

Пространственную гетерогенность реполяризации оценивали на основе Т-вектора, исходя из того, что он направлен от областей наиболее поздней реполяризации к областям наиболее ран-

ней реполяризации. При анализе направления Т-вектора стандартная векторкардиографическая система координат была наложена на фронтальные и трансверсальные проекции сердца и торса (рис. 1). Для приближенной оценки величины градиентов реполяризации в переднезаднем, апикобазальном и межжелудочковом направлениях, вычисляли проекции Т-вектора (усредненного для каждой группы) на соответствующие оси.

Длительность потенциалов действия приближенно оценивали на основе интервалов Q — T_{peak} и Q — T_{end} : в экспериментальном исследовании на свиньях было показано, что в момент пика Т-волны было реполяризовано около 25% миокарда желудочков, а момент окончания Т-волны практически не отличался от полного завершения реполяризации [11]. Чтобы исключить вклад удлинения деполяризации, которое имеет место при АДПЖ, анализировали также длительность интервалов S — T_{peak} и S — T_{end} .

Амплитудные характеристики кардиоэлектрического поля оценивали на основе амплитуды Т-вектора — интегральной характеристики электрического генератора сердца.

Результаты

Направление Т-вектора и последовательность реполяризации. В группе I Т-вектор был направлен влево, вниз и вперед (рис. 1), что соответствует

Рисунок 3. Длительность скорректированных интервалов Q — Tpeak, Q — Tend, S — Tpeak и S — Tend у пациентов с АПЖ групп I—III. Показаны медианы, 25-й и 75-й проценти, минимальные и максимальные значения.

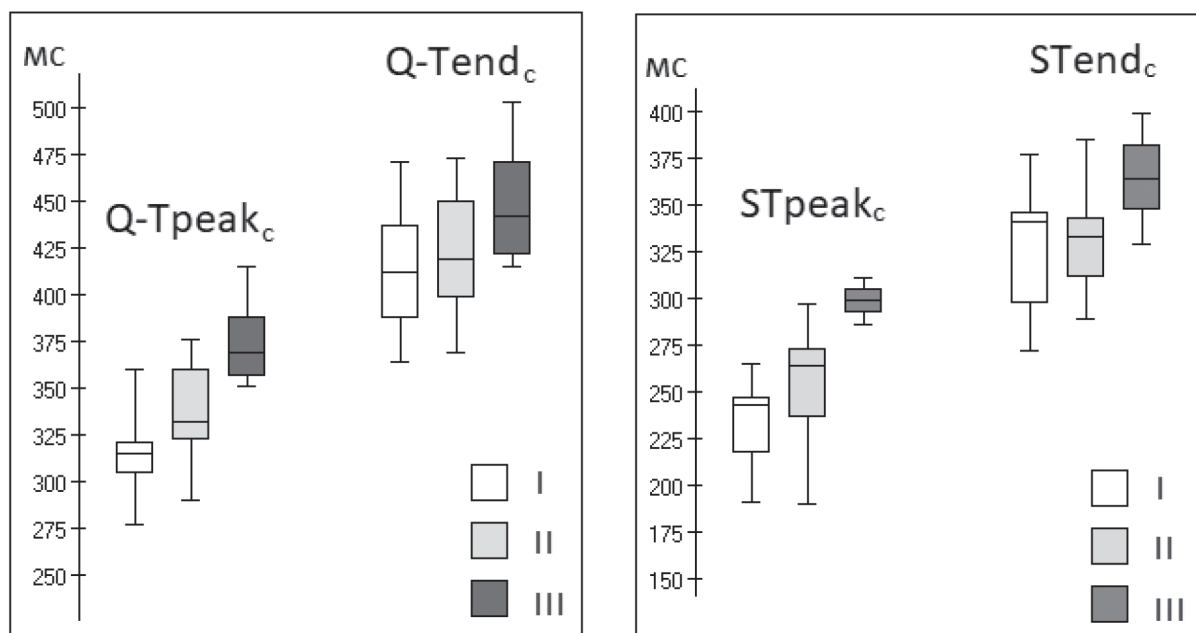
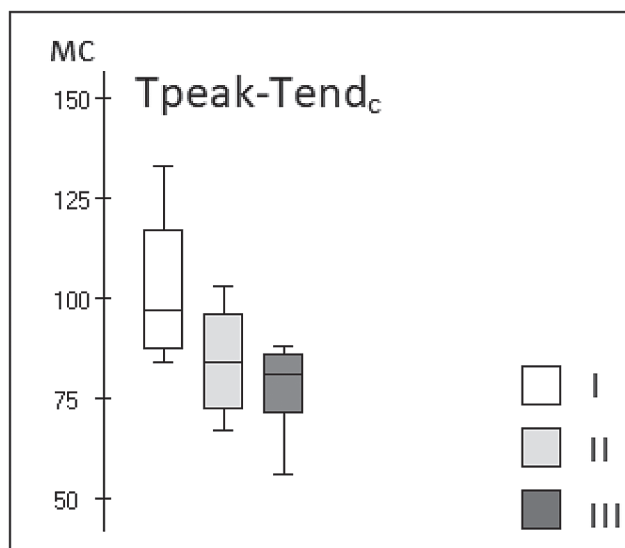


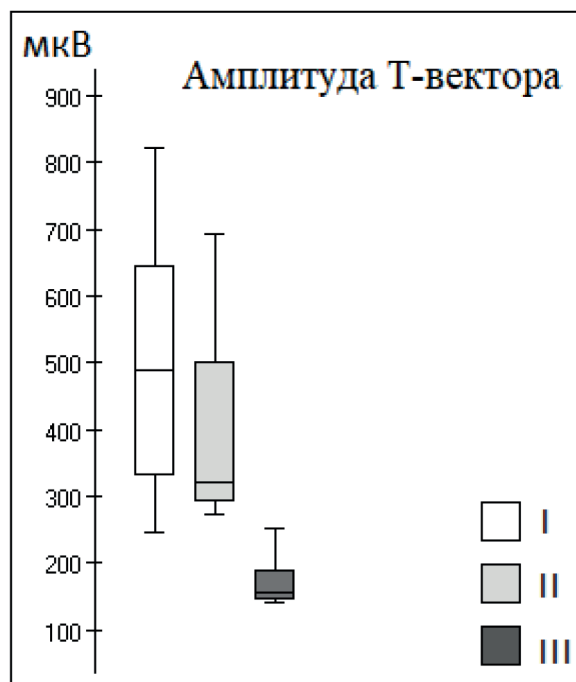
Рисунок 4. Длительность скорректированного интервала Tpeak — Tend у пациентов с АПЖ групп I—III. Показаны медианы, 25-й и 75-й проценти, минимальные и максимальные значения



его нормальному направлению [12]. Относительно желудочков сердца, это направление от задней поверхности желудочков к передней, и от основания к вершине. Данное направление Т-вектора говорит о том, что наиболее ранняя реполяризация — в передних и верхушечных областях желудочков, наиболее поздняя — в задних и базальных областях. Соответственно, основными градиентами реполяризации были переднезадний и апикобазальный (рис. 2).

В группе II Т-вектор был направлен влево, вниз и назад (рис. 2), по отношению к желудочкам — от правого желудочка к левому, и от основания к вершине. Соответственно, наиболее поздняя реполяризация имела место в ПЖ, в особенности в его базальных областях. По сравнению с группой I, в группе II направление Т-вектора в трансверсальной плоскости существенно изменилось: он совершил поворот против часовой стрелки, и чем больше было количество грудных отведений с от-

Рисунок 5. Максимальная амплитуда Т-вектора у пациентов с АДПЖ групп I–III. Показаны медианы, 25-й и 75-й проценти́ли, минимальные и максимальные значения



рицательной Т-волной, тем больше был угол этого поворота (рис. 1). Значительно изменилась пропорция между градиентами реполяризации: если в группе I основными градиентами были апикобазальный и переднезадний, то в группе II — апикобазальный и межжелудочковый (рис. 2).

В группе III Т-вектор был направлен вправо, назад и вверх, относительно желудочков — от передней поверхности желудочков к их задней поверхности, и от верхушки к основанию (рис. 1). Судя по направлению Т-вектора, наиболее поздняя реполяризация в данной группе имела место в передних и верхушечных областях ЛЖ. Основными градиентами реполяризации стали переднезадний и апикобазальный, но их направление (как и направление Т-вектора) по сравнению с группой I изменилось на противоположное (рис. 2).

Изменения ДПД. Минимальную и максимальную величину ДПД приблизительно оценивали на основе длительности скорректированных интервалов Q — Tpeak и Q — Tend, соответственно [11]. Длительность обоих интервалов последовательно увеличивалась от группы I к группе III, причем Q — Tpeak (суррогат наиболее коротких ДПД) увеличивался в большей степени, чем Q — Tend (суррогат наиболее длинных ДПД) (рис. 3). Анализ длительности интервалов S — Tpeak и S — Tend показал аналогичную динамику (рис. 3).

Дисперсия реполяризации и амплитуда Т-вектора. От группы I к группе III наблюдалось последователь-

ное снижение дисперсии реполяризации, оцениваемой на основе длительности интервала Tpeak — Tend (рис. 4), и еще более выраженное снижение максимальной амплитуды Т-вектора (рис. 5).

Обсуждение

Анализ изменений глобальной гетерогенности желудочковой реполяризации (временной и пространственной) при разной степени выраженности ЭКГ критериев реполяризации у пациентов с АДПЖ показал следующее:

(1) При отсутствии инверсии Т-волны в грудных отведениях наиболее поздняя реполяризация имеет место в задних областях основания желудочков, при частичной инверсии Т-волны (только в правых отведениях) область наиболее поздней реполяризации смещается в латеральную часть ПЖ, а при инверсии всех грудных отведений область наиболее поздней реполяризации смещается в передне — верхушечные отделы обоих желудочков. Таким образом, в зависимости от степени ЭКГ изменений имеет место значительное (вплоть до полной инверсии) нарушение пространственной последовательности реполяризации: области наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации практически меняются местами.

(2) Длительность реполяризации увеличивается за счет неоднородного увеличения ДПД, причем более короткие изначально ДПД увеличиваются в большей степени, чем более длинные; удлине-

ние ДПД происходит преимущественно в областях ПЖ, соответствующих ЭКГ изменениям;

(3) Глобальная дисперсия реполяризации уменьшается;

(4) Амплитуда Т вектора и Т волны существенно снижается.

Увеличение ДПД и перераспределение градиентов реполяризации. Анализ длительности интервалов Q — Tpeak и Q — Tend (а также S — Tpeak и S — Tend) показал последовательное увеличение величины ДПД по мере развития АДПЖ, что согласуется с данными других исследований [1]. Тот факт, что наиболее короткие ДПД увеличивались в большей степени, чем наиболее длинные, дает основания предположить, что при АДПЖ более короткие эпикардиальные ДПД увеличиваются в большей степени, чем эндокардиальные (что было обнаружено *in vitro* [13]), а также то, что преимущественное увеличение ДПД происходит в областях желудочков с изначально более короткими ДПД. Данные выводы подтверждаются динамикой изменения в направлении Т-вектора: по мере появления всё большего количества грудных отведений с отрицательной Т-волной, происходит последовательный поворот Т-вектора в трансверсальной плоскости, и в конечном итоге (когда Т-волна отрицательна во всех грудных отведениях) он меняет свое направление на противоположное по сравнению с ситуацией, когда Т-волна во всех грудных отведениях положительна). Данные результаты согласуются с ранее обнаруженной инверсией межжелудочкового градиента реполяризации при АДПЖ [14].

Неравномерное удлинение ДПД, в результате которого области наиболее ранней и наиболее поздней реполяризации меняются местами, а градиенты реполяризации инвертируются, характерно и для других ситуаций изменения реполяризации, в частности, для гипотермии [15] и сахарного диабета [16]. Можно предположить, что такое неравномерное удлинение ДПД — характерный «ответ» миокардиальных клеток на патологию или воздействие, а временной диапазон ДПД — важный, но не специфический диагностический критерий. Это подтверждается тем, что во множестве клинических исследований показана связь между увеличением длительности интервала QT и возникновением аритмий [17]. Однако механизм увеличения ДПД может быть разным: либо за счет увеличения фазы 2, либо за счет увеличения фазы 3 [18], то есть у пациентов с АДПЖ, возможно, присутствуют индивидуальные различия в электрофизиологическом ремоделировании сердца.

Уменьшение глобальной дисперсии реполяризации. Мы не обнаружили тенденции к увеличению

глобальной дисперсии реполяризации у пациентов с АДПЖ, в отличие от других исследователей [19; 20]. Напротив, при высокой степени развития АДПЖ (когда Т-волна была отрицательной во всех грудных отведениях) мы наблюдали уменьшение дисперсии реполяризации. Различия в выводах относительно динамики изменения дисперсии реполяризации при АДПЖ могут быть вызваны, во-первых, разной методикой определения интервала Tpeak — Tend, и, во-вторых, разными исходными данными — ЭКГ пациентов с разной степенью развития АДПЖ отличаются очень существенно. В нашем исследовании у отдельных пациентов (в основном у тех, у кого отрицательная Т-волна отсутствовала, или количество грудных отведений с отрицательной Т-волной было минимальным) также наблюдались достаточно высокие значения дисперсии реполяризации.

Обнаруженное нами уменьшение глобальной дисперсии реполяризации по мере развития АДПЖ можно объяснить тем, что из-за неравномерного удлинения ДПД, когда преимущественно удлиняются изначально более короткие ДПД, разница во времени реполяризации между желудочками и между эпи- и эндокардом частично нивелируется. Однако АДПЖ предполагает аритмогенность, которую принято связывать с увеличением дисперсии реполяризации [21]. Можно предположить, что АДПЖ присуще увеличение не глобальной, а локальной дисперсии реполяризации. Измерения дисперсии реполяризации при сердечной недостаточности на сегментах стенок желудочков *in vitro* [18] свидетельствуют об увеличении локальной, а не глобальной дисперсии реполяризации.

Уменьшение амплитуды Т-волны. Наиболее ожидаемым и объяснимым фактом является уменьшение амплитуды Т-волны, которое может быть вызвано совокупным действием нескольких факторов. Прежде всего, по мере замещения миокардиальной ткани фиброзно — жировой, в желудочках уменьшается количество элементарных клеточных электрических генераторов — кардиомиоцитов. Кроме того, было показано, что при сердечной недостаточности из-за преимущественного удлинения эпикардиальных ДПД имеет место уменьшение трансмурального градиента реполяризации [13], что также может способствовать уменьшению амплитуды Т-волны. Увеличение ДПД также уменьшает амплитуду Т-волны [22, 15].

Выводы

В зависимости от степени выраженности ЭКГ изменений при АДПЖ (увеличение количества грудных отведений с отрицательной Т волной) в желудочках сердца имеет место неравномерное

увеличение длительности потенциалов действия. В результате существенно изменяется (вплоть до инверсии) последовательность реполяризации желудочков; глобальная дисперсия реполяризации при этом не увеличивается.

Ограничения работы. (1) Поскольку Т-вектор является интегральной характеристикой реполяризации, он дает представление об общей картине реполяризации, не включающей локальные особенности.

(2) В данной работе мы использовали усредненные анатомические параметры, однако векторные характеристики кардиоэлектрического поля зависят от положения и ориентации сердца в грудной клетке, которые могут различаться у разных пациентов. (3) По мере развития АДПЖ в результате дисплазии ПЖ изменяется геометрия желудочков, что также может влиять на векторкардиограмму.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований (№ ГР ААА-А-А17-117012310154-6) на 2013-2020 гг

Список литературы / References

1. Parmon EV. Peculiarities of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Bulletin of Federal Almazov Heart Blood and Endocrinology Centre. 2011; 5-14. In Russian. [Пармон, Е.В. Особенности аритмогенной дисплазии правого желудочка. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 5-14].
2. Nunes de Alencar Neto J, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review. *Europace*. 2018;20(F11):f3-f12.
3. Arteyeva NV, Azarov JE. Effect of action potential duration on T(peak)-T(end) interval, T-wave area and T-wave amplitude as indices of dispersion of repolarization: Theoretical and simulation study in the rabbit heart. *J Electrocardiol*. 2017;50(6):919-924.
4. Smetana P, Schmidt A, Zabel M, et al. Assessment of repolarization heterogeneity for prediction of mortality in cardiovascular disease: peak to the end of the T wave interval and nondipolar repolarization components. *J Electrocardiol*. 2014;44(3):301-308.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-814.
6. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, et al. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):341-348.
7. Andrews CM, Srinivasan NT, Rosmini S, et al. Electrical and Structural Substrate of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Determined Using Noninvasive Electrocardiographic Imaging and Late Gadolinium Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(7). pii: e005105.
8. Meijborg VM, Conrath CE, Opthof T, et al. Electrocardiographic T wave and its relation with ventricular repolarization along major anatomical axes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):524-531.
9. Haapalahti P, Viitasalo M, Kaartinen M, et al. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(6):375-382.
10. Alizade E, Yesin M, Yazicioğlu MV, et al. Evaluation of Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio, and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Asymptomatic Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(1).
11. Ovechkin AO, Vaykshnorayte MA, Sedova K, et al. Functional role of myocardial electrical remodeling in diabetic rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93(4):245-252.
12. Man S, Algra AM, Schreurs CA, Borleffs CJ, et al. Influence of the vectorcardiogram synthesis matrix on the power of the electrocardiogram-derived spatial QRS-T angle to predict arrhythmias in patients with ischemic heart disease and systolic left ventricular dysfunction. *J Electrocardiol*. 2011;44(4):410-415.
13. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, et al. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol*. 2009; 42(4):348-352.
14. Marcus FI, Zareba W. The electrocardiogram in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? *J Electrocardiol*. 2009;42(2):136.e1-5.
15. Lou Q, Janks DL, Holzem KM, et al. Right ventricular arrhythmogenesis in failing human heart: the role of conduction and repolarization remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(12):H1426-34.
16. Vandal E, Vandenberk B, Vandenbergh J, et al. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(1):16-25.
17. Pérez Riera AR, Uchida AH, Filho CF, et al. Significance of vectorcardiogram in the cardiologic diagnosis of the 21st century. *Clin Cardiol*. 2007; 30(7):319-323.
18. Zorio E, Arnau MA, Rueda J, et al. The presence of epsilon waves in a patient with acute right ventricular infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Mar;28(3):245-247.
19. Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q, et al. Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle. *Circ Res*. 2010;106(5):981-91.
20. Golcuk E, Yalin K, Kaya Bilge A, et al. Usefulness of T(peak) -T(end) interval to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37(12):1665-1670.
21. Azarov JE, Shmakov DN, Vityazev VA, et al. Ventricular repolarization pattern under heart cooling in the rabbit. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;193(2):129-138.

22. Artyeva NV, Goshka SL, Sedova KA, et al. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. J Electrocardiol. 2013;46(4):296.e1-8.

Информация об авторах:

Артеева Наталья Викторовна, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук;

Земсков Иван Александрович, аспирант; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»;

Куриленко Татьяна Анатольевна, младший научный сотрудник НИЛ электрокардиологии; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»;

Пармон Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»;

Author information:

Natalia V. Artyeva, Dr. Sci., senior researcher, laboratory of Heart Physiology, Institute of Physiology of Komi;

Ivan A. Zemskov, MD, PhD student, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana A. Kurilenko, MD, researcher at laboratory of electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Parmon, MD, PhD, director of Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre.

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ / ДИСПЛАЗИЕЙ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ФРАГМЕНТАЦИЯ И МАКСИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА QRS

Земсков И.А., Пармон Е.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Земсков Иван Александрович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: medic73@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.08.2018
и принята к печати 06.09.2018.

Резюме

Актуальность: Помимо известных риск-стратификационных маркеров желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), таких как частота и морфология, имеются ее новые характеристики: максимальная продолжительность интервала QRS (VEQSI max.) ЖЭ и ее фрагментация (fQRS), которые недостаточно изучены у пациентов с АК/ДПЖ.

Цель: Проанализировать VEQSI max. и fQRS у пациентов с АК/ДПЖ и определить их взаимосвязь с частотой ВСС, синкопами, имплантацией и срабатыванием ИКД.

Материалы и методы: Включено 83 пациента (41 м., 30.3±4.1 года): 55 (27 м.) с уточненным диагнозом АК/ДПЖ, 13 (5 м.) — пограничным, 15 (9 м.) — возможным.

Результаты: Синкопы возникали у 34 пациентов (41,0%, 19 м.): преимущественно (70,5%) при уточненном диагнозе (УД). ВСС — у 5 пациентов (2,4%, 4 м.), из них у 4-х (80,0%) с УД. ИКД имплантирован 31 пациенту (37,3%, 21 м.), среди них 27 (87,1%, 18 м.) — с УД, срабатывание ИКД произошло у 15 пациентов (48,4%, 11 м.) с УД. VEQSI max. при УД оказался достоверно выше, чем при других вариантах ($p<0,05$), и выше у мужчин ($p<0,05$). FQRS наиболее часто выявлялся при уточненном (0,8%) и возможном (13,3%) диагнозе, в отведениях II, III, V₅-V₆.

Заключение: Синкопы, ВСС, имплантация и срабатывание ИКД возникали чаще у пациентов с уточненным диагнозом АК/ДПЖ, у таких пациентов был выше показатель VEQSI max.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, дисплазия правого желудочка, максимальная продолжительность интервала QRS ЖЭ, фрагментированный комплекс.

Для цитирования:

Земсков И.А., Пармон Е.В. Изменения процессов деполяризации желудочковой экстрасистолы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/ дисплазией правого желудочка: фрагментация и максимальная продолжительность экстрасистолического комплекса QRS. Трансляционная медицина. 2018;5(4): 44–52.

CHANGES IN DEPOLARIZATION PROCESSES OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLE IN PATIENTS WITH ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY/RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA: FRAGMENTATION AND MAXIMUM DURATION OF QRS COMPLEX

Zemskov I.A., Parmon E.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivan. A. Zemskov

Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341

E-mail: medic73@yandex.ru

Received 29 August 2018; accepted 06 September 2018.

Abstract

Background: There are new characteristics of ventricular extrasystole (VE): the QRS interval maximum duration (VEQSI max.) and its fragmentation (fQRS), which are insufficiently studied in patients with ARVD/C.

Objective: To analyze VEQSI max. and fQRS of VE depending on frequency of SCD, syncope, ICD and ICD-shocks in patients with ARVD/C.

Materials and methods: Included 83 patients: (41 m, 30.3±4.1 years): 55 (27 m) with the established (ED), 13 (5 m) — borderline, 15 (9 m) — possible diagnosis of ARVD/C [Marcus F.I., 2010].

Results: Syncope were in 34 patients (41,0%, 19 m): mostly (70,5%, 15 m) in the ED. SCD — in 5 patients (2,4%, 4 m): 80,0% with the ED. ICD was implanted to 31 patients (37,3%, 21 m) in 87,1% ED. ICDshocks- in 15 patients (48,4%, 11 m) with the ED. The average VEQSI max was 168,1±23,1ms, significantly higher in ED (p<0,05), and in men (p<0,05). FQRS was discovered in ED (10,8%) and possible diagnosis (13,3%), in the leads II, III, V5-V6.

Conclusions: Syncope, SCD, ICD implanting and shocks were occurred more often in patients with the established diagnosis of ARVD/C. VEQSI max. was higher in that group.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cardiomyopathy, sudden cardiac death, the maximum duration of QRS complex, the fragmented QRS complex;

For citation:

Zemskov I.A., Parmon E.V. Changes in depolarization processes of ventricular extrasystole in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia: fragmentation and maximum duration of QRS complex. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 44–52 pages. (In Russ.)

Список сокращений

АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/ дисплазия правого желудочка, Бкр. — большой критерий, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистола, ИКД — имплантация кардиовертер-дефибриллятора, Мкр. — малый критерий, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ХМ-ЭКГ — холтеровское мо-

нитирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХО-КГ — эхокардиография.

Введение

Аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка (АК/ДПЖ) — наследственное заболевание, при котором происходит фиброзно — жировая инфильтрация преимущественно правого желудочка (ПЖ), что приводит к желудочковым нарушениям ритма (ЖНР) и сердечной недоста-

точности (СН). Его распространенность составляет от 1:2000 до 1:5000 в общей популяции [1]. АК/ДПЖ манифестирует чаще у физически активных лиц молодого возраста и является одной из главных причин внезапной сердечной смерти (ВСС) среди молодых спортсменов [2].

Клинически АК/ДПЖ обычно дебютирует ЖНР: желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) различных градаций, короткими или устойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляцией желудочков (ФЖ), хотя ВСС может быть первым и единственным проявлением заболевания [3]. Хочется подчеркнуть, что стратификация риска при АК/ДПЖ затруднительна, и ВСС является первым проявлением заболевания в более чем в 30% случаев, пациенты часто умирают во время ранней фазы заболевания [4]. Ранее перенесенная клиническая смерть, гемодинамически значимая ЖТ и синкопы неясного генеза являются факторами риска и требуют имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

С 2010 года используют критерии диагностики АК/ДПЖ предложенные группой международных исследователей во главе с профессором Marcus F.I. [5]. Электрические изменения миокарда при АК/ДПЖ возникают раньше структурных, и наиболее часто их проявлениями являются желудочковые аритмии [6]. Регистрация на электрокардиограмме (ЭКГ) ЖТ с морфологией блокады левой нож-

ки пучка Гиса (БЛНПГ) и направлением электрической оси сердца (ЭОС) вверх является одним из больших критериев, относящимся к разделу «Аритмии», но её не удается зарегистрировать у большей части пациентов, в отличие от ЖЭ, которая чаще регистрируется с помощью ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ), и в количестве > 500 ЖЭ/сутки относится к малым критериям [7].

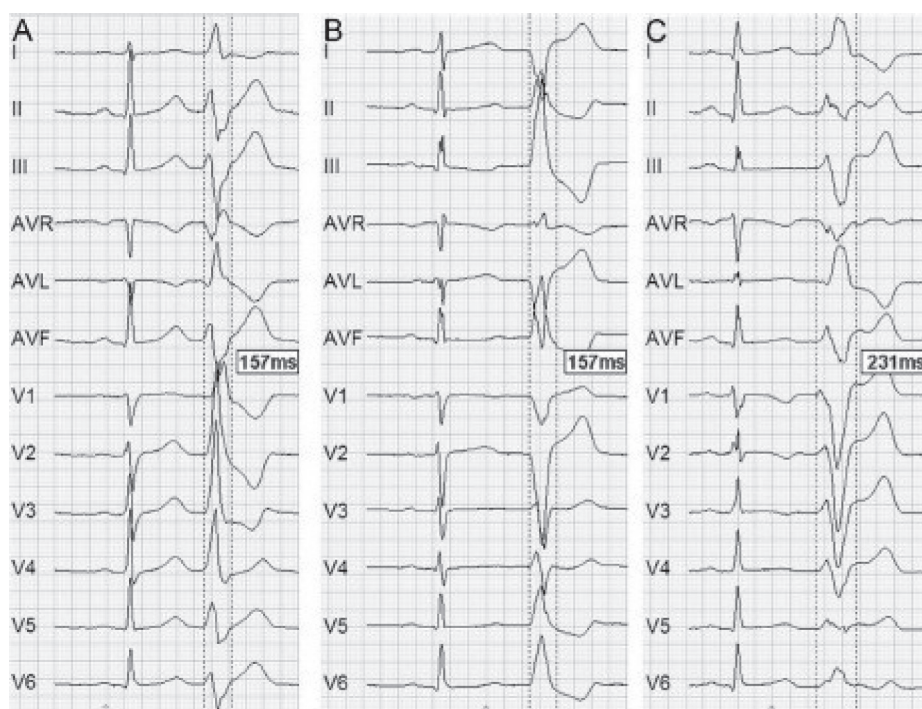
Согласно исследованию, проведенному в 2016 г, у пациентов, имеющих диагноз АК/ДПЖ, такие показатели ЖЭ: как максимальная продолжительность комплекса QRS и максимальная фрагментация комплекса QRS отличаются от таковых у пациентов, не имеющих диагноза АК/ДПЖ [7], именно эти показатели являются наименее изученными.

Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ

Электрические изменения в миокарде при АК/ДПЖ (наиболее часто ими являются ЖЭ) возникают раньше структурных, которые можно выявить с помощью визуализирующих методов диагностики. Известно, что ЖЭ обычно проводятся по миокарду с ограниченным участием специализированной проводящей ткани; таким образом, комплекс QRS ЖЭ может косвенно указывать на состояние миокарда [7].

Ещё в 1990г Moulton K. et al., высказали предположение, что за порогом QRS ЖЭ >160 мсек. скры-

Рисунок 1. Продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы А – ЭКГ пациента из контрольной группы здоровых людей; В — ЭКГ пациента с ЖЭ из ВПЖ; С – ЭКГ пациента с АК/ДПЖ [7]



ваются изменения в структуре миокарда. Было установлено, что синкопе неясного генеза и максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ более 160 мсек. являются независимыми маркерами — предикторами жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС [8].

В ретроспективном исследовании, проведенном в 2007 г при анализе ХМ-ЭКГ пациентов с कोरोногенными заболеваниями сердца такими как: миокардиты, кардиомиопатии, синдром Бругада и врожденные пороки сердца было показано, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ >170 мсек. ассоциируется с тяжелыми структурными поражениями сердца и ВСС [7]. В исследование было включено 2332 человека, которым было выполнено ХМ-ЭКГ по клиническим показаниям. Были проанализированы следующие параметры ХМ-ЭКГ: максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, интервал QS, средняя, минимальная и максимальная ЧСС, желудочковая эктопия (частота ЖЭК, количество морфологий ЖЭК, количество эпизодов ЖТ и максимальная частота во время ЖТ). Согласно результатам исследования, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ и максимальная частота сердечных сокращений ассоциируются с ВСС. Удалось установить, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ имела сильную зависимость от наличия выраженных структурных изменений миокарда, и из всех исследуемых параметров ХМ-ЭКГ, именно она демонстрировала наибольшую перспективу, так как являлась мощным, независимым электрокардиографическим маркером наличия структурной патологии сердца и коррелировала с функцией ЛЖ [9].

В исследование Gallagher M., 2016 г были включены 30 пациентов с уточненным диагнозом, 40 пациентов с возможным диагнозом АК/ДПЖ, 116 пациентов без структурных изменений сердца по результатам ЭХО-КГ (I-ая контрольная группа), без патологических изменений на ЭКГ и 26 пациентов с ЖЭ из ВТПЖ, без патологических изменений на ЭКГ и ЭХО-КГ (II-ая контрольная группа). По результатам исследования комплекс QRS ЖЭ был более продолжительным у пациентов с установленным и возможным диагнозом АК/ДПЖ, чем у пациентов из обеих контрольных групп (209 ± 18 мсек., 200 ± 12 мсек., 159 ± 16 мсек. и 165 ± 14 мсек. соответственно) [7] (рис. 1).

Количество морфологий ЖЭ было больше у пациентов с АК/ДПЖ, чем в обеих контрольных группах, также как и максимальная фрагментация ЖЭ, однако только максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ позволила эффективно дифференцировать пациентов с возможным диагнозом АК/ДПЖ от па-

циентов из обеих контрольных групп с оптимальным порогом 180 мсек. У пациентов с АК/ДПЖ максимальная длительность комплекса QRS была продолжительнее при наличии ЖНР по сравнению с бессимптомными лицами. Было выявлено, что синкопы неясного генеза и максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ являются независимыми маркерами — предикторами ЖНР, при этом максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ являлся наиболее важным из них [7]. Таким образом максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была предложена в качестве нового показателя, который может быть полезен для диагностики АК/ДПЖ и стратификации риска, однако необходимы новые дополнительные исследования данного показателя при АК/ДПЖ, особенно в динамике заболевания.

Фрагментированный комплекс QRS (fQRS) — электрокардиографический феномен, отражающий неравномерность желудочковой проводимости вокруг зоны повреждения или фиброза миокарда [10].

FQRS широко распространена среди пациентов с АК/ДПЖ [11]. Mithilesh K. Das, et al. 2009 г проанализировали 360 пациентов с АК/ДПЖ, и fQRS был обнаружен у 85% пациентов [12]. Canpolat U. et al. 2013 г из 78 пациентов с АК/ДПЖ, fQRS выявили у 46 больных (59%), и он был неотъемлемо связан с наличием ЖТ. Также есть данные, что FQRS выявляется у 85% пациентов с АК/ДПЖ [4]. FQRS встречается чаще, у пациентов с диагнозом АК/ДПЖ, чем у контрольной группы и пациентов с эктопией из ВТПЖ [14]. FQRS у пациентов с АК/ДПЖ имеет высокую диагностическую ценность, схожую с таковой у с эпсилон волны. Параметр ассоциирован с возрастом, но не с полом или продолжительностью QRS [7]. Некоторые авторы считают, что fQRS является маркером скрининга ВСС у пациентов с АК/ДПЖ [13].

Количество отведений, в которых регистрируется fQRS у пациентов с АК/ДПЖ связано с тяжестью заболевания, включая вовлеченность ЛЖ в патологический процесс [11]. Наличие комплекса fQRS в правых грудных отведениях, является важным маркером скрининга для оценки ЭКГ с подозрением на АК/ДПЖ [13]. У 106 пациентов с АК/ДПЖ без изменений по данным ЭХО-КГ, fQRS была выявлена в 1-ом грудном отведении. Пациенты с наличием fQRS в 2х отведениях (грудных или нижних) имели в большинстве случаев патологические изменения ЛЖ (fQRS отмечался в нижних и боковых отведениях). При fQRS- в 3,4 и 6-и отведениях, изменения обнаруживались во всем ЛЖ. При выявлении fQRS в 5 отведениях, у пациентов обнаруживалась тяжелая дилатация и гипокинезия

Рисунок 2. Гендерные различия количества желудочковых экстрасистол за 24 часа у пациентов с АК/ДПЖ

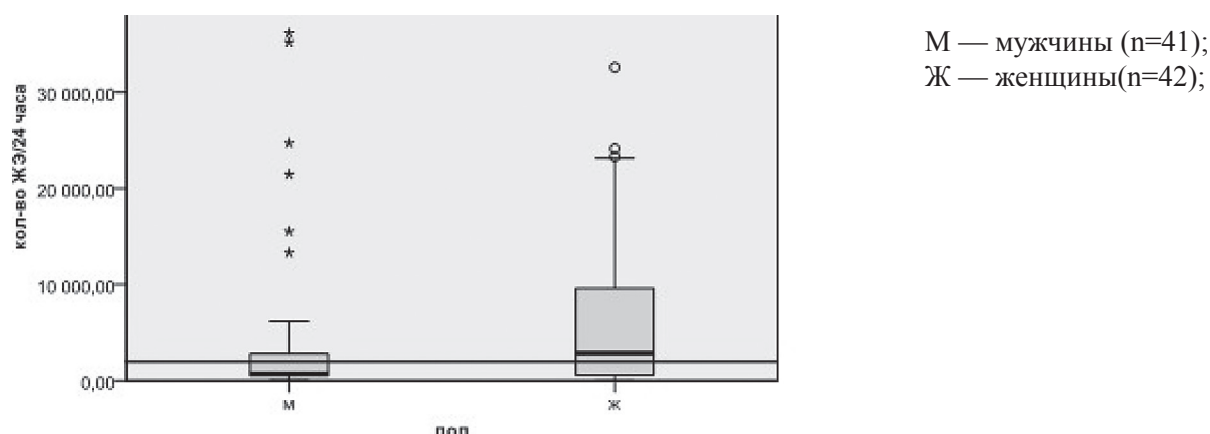
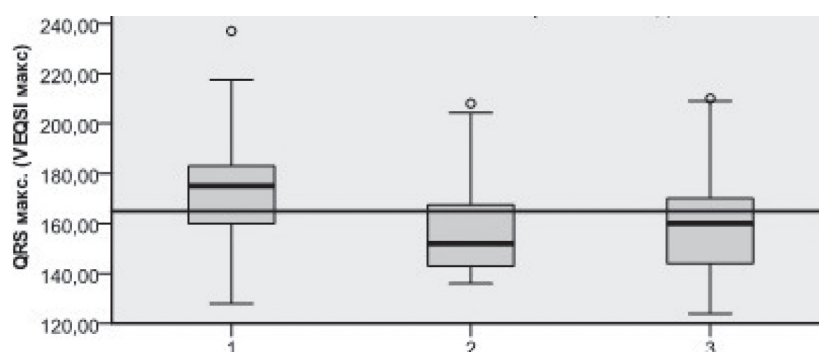


Рисунок 3. Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы у пациентов с различными вариантами диагноза АК/ДПЖ.



Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ;

1 — пациенты с установленным диагнозом АК/ДПЖ, n=55;

2 — пациенты с пограничным диагнозом АК/ДПЖ, n=13;

3 — пациенты с возможным диагнозом АК/ДПЖ, n=15;

стенки ПЖ. Был сделан вывод, что чем чаще встречается fQRS в стандартных и грудных отведениях, тем выраженнее структурные изменения миокарда обоих желудочков, и тем чаще возникают ЖА [4].

fQRS комплекс может предсказывать фатальные и нефатальные аритмии у пациентов с АК/ДПЖ [15]. Была доказана роль fQRS в аритмогенных механизмах и считается, что показатель упрощает ЭКГ диагностику АК/ДПЖ, будет полезным при выборе хирургического лечения, и определении факторов риска ВСС [16]; возможно он имеет значение в стратификации пациентов с высоким риском аритмий у пациентов с АК/ДПЖ.

Собственные данные:

Цель:

Проанализировать максимальную продолжительность комплекса QRSЖЭ и fQRS желудочковых экстрасистол у пациентов с различными

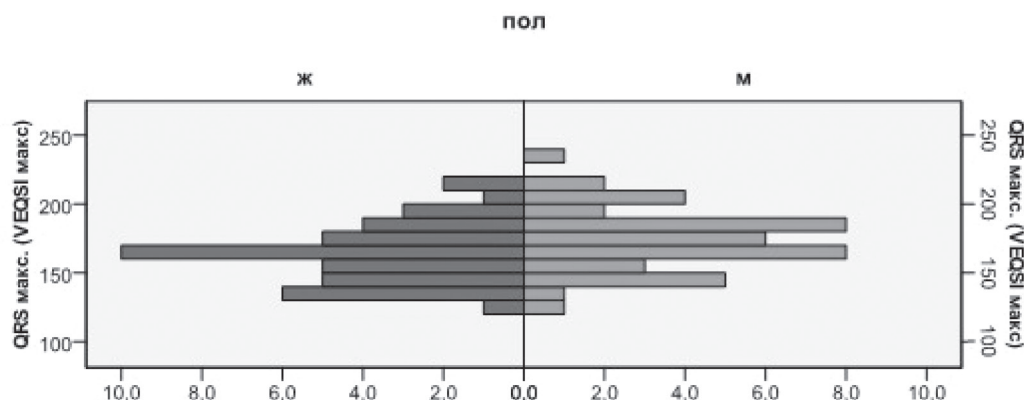
вариантами диагнозами АК/ДПЖ и выявить их взаимосвязь с такими событиями как: внезапная сердечная смерть, синкопальные состояния, имплантация и срабатывание ИКД у пациентов с АК/ДПЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 83 пациента с различными вариантами диагноза АК/ДПЖ, которые проходили обследование и/или лечение в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Из них 41 мужчина и 42 женщины, средний возраст которых был 30.3 ± 4.1 года (от 17 до 69 лет) имели следующий вариант диагноза АК/ДПЖ: 55 пациентов (27 м.) с уточненным диагнозом АК/ДПЖ, 13 (5 м.) — пограничный, 15 (9 м.) — возможный.

У всех пациентов были проанализированы анамнестические данные за 2 года: наличие синкопальных состояний и ВСС, имплантация ИКД

Рисунок 4. Гендерные различия максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ у пациентов с АК/ДПЖ.



и его срабатывание. Также всем пациентам было выполнено ХМ-ЭКГ, где были оценены следующие параметры: количество ЖЭК за 24 часа, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, наличие «пробежек» и устойчивых пароксизмов ЖТ, морфология ЖТ.

У каждого пациента была оценена максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ каждой из морфологий ЖЭ, измерения показателя проводились вручную, двумя независимыми исследователями. Для анализа были выбраны по данным ХМ-ЭКГ комплексы QRS шириной >120 мсек с четким его началом и окончанием во всех 12 отведениях. Измерение ширины комплекса QRS ЖЭ одновременно проводилось во всех отведениях, учитывалась максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ с самым ранним его началом и поздним окончанием. Наибольший комплекс QRS ЖЭ был определен, как максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ.

Наличие fQRS оценивалось вручную при анализе ЭКГ в 12 отведениях на скорости 50 мм/сек и при анализе ХМ-ЭКГ двумя независимыми исследователями. При оценке фрагментированного QRS были использованы критерии Das [17]: различные паттерны RSR $\gg$ с зубцами Q или без них с наличием > 2 зубцов R (R $\gg$); или > 2 зазубрин на зубцах R; или > 2 зазубрин на вершине или нисходящем колене зубца S в 2 отведениях [18].

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS с использованием непараметрических критериев для независимых выборок (Манна-Уитни и Медианный критерий для независимых выборок).

Результаты

По данным ХМ-ЭКГ у подавляющего числа больных (76 пациентов, 92,7%, 38 м.) зарегистрирована ЖЭ >500 /сут, что является малым критерием

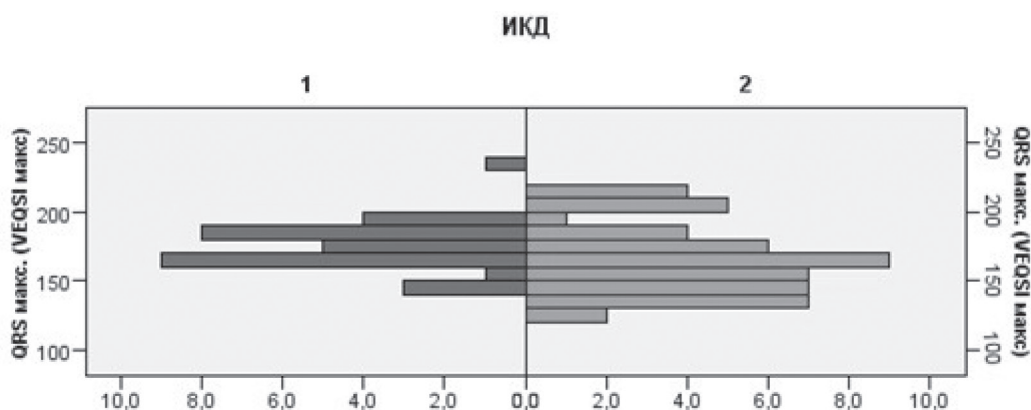
АК/ДПЖ. Среднее количество ЖЭ/сут. составило 8527 ± 5631 . Не было выявлено различия количества ЖЭ/сут. у пациентов с различными вариантами АК/ДПЖ, однако, при статистическом анализе удалось установить, что количество ЖЭ/сут. было больше у лиц женского пола ($p < 0,05$) (рис. 2).

Также была проанализирована частота возникновения пароксизмов устойчивой и неустойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ и различным направлением электрической оси сердца (большой или малый критерий АК/ДПЖ) у пациентов с АК/ДПЖ. ЖТ регистрировалась у 76 пациентов (91,6%, 41 м.), неустойчивая ЖТ — у 47 пациентов (61,8%, 31 м.), устойчивая ЖТ — у 29 пациентов (38,2%, 18 м.). При уточненном диагнозе ЖТ встретилась у 55 пац. (100,0%, 27 м.), при пограничном — у 10 пац. (76,9%, 5 м.), а при возможном у 11 пац. (73,3%, 9 м.) во всех возрастных группах. Большой критерий ЖТ (Бкр.) выявлен у 15 пац. (27,3%, 9 м.), а малый критерий ЖТ (Мкр.) у 41 пац. (74,5%, 21 м.) при уточненном диагнозе; Бкр. у — 1 пац. (7,7%, 1 ж.), а Мкр. у — 9 пац. (69,2%, 3 м.) при пограничном диагнозе; а при возможном диагнозе Бкр. встретился у 1 пац. (6,7%, 1 м.), а Мкр. у 10 пац. (66,7%, 7 м.). Встречаемость ЖТ ($p = 0,36$) не зависела от пола и варианта диагноза.

Среднее значение максимальной продолжительностью комплекса QRS ЖЭ составило 168,1 мсек. Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ у пациентов с уточненным диагнозом АК/ДПЖ (порог составил >172 мсек.) оказался достоверно выше, чем у пациентов с пограничным (порог составил <160 мсек.) и вероятным диагнозом (порог также составил >160 мсек.) АК/ДПЖ ($p < 0,05$) (рис. 3). Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ зависела от количества ЖЭК ($p < 0,05$).

Кроме того, при статистическом анализе с помощью критерия Манна-Уитни удалось установить,

Рисунок 5. Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ у пациентов с имплантированным кардиовертером — дефибриллятором и без него



что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ достоверно больше у лиц мужского пола ($p < 0,05$) (рис. 4).

У пациентов с установленным диагнозом АК/ДПЖ продолжительность максимального комплекса QRS ЖЭ была связана со структурными изменениями миокарда, выполненные при помощи ЭХО-КГ и МРТ ($p < 0,05$) [19].

Таким образом, наблюдалась положительная взаимосвязь продолжительности QRS с количеством ЖНР и структурными изменениями миокарда; максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ больше у пациентов мужского пола с уточненным диагнозом АК/ДПЖ.

Согласно данным анамнеза синкопальные состояния возникали у 34 пациентов (41%, 19 м.), в большинстве случаев — при установленном диагнозе АК/ДПЖ — у 24 пациентов (70,5%, 15 м.), у 6 пац. (17,6%, 1 м.) с пограничным диагнозом АК/ДПЖ, у 4х пац. (11,7%, 3 м.) с возможным диагнозом АК/ДПЖ [23].

ВСС зарегистрирована у 5 пациентов (2,4%, 4 м.), из них у 4х пац. (80%, 3 м.) с уточненным диагнозом АК/ДПЖ и 1-ого пац. (20%, 1 м.) с возможным диагнозом АК/ДПЖ. ИКД имплантирован 31 пациенту (37,3%, 21 м.), среди них 27 пац. (87,1%, 18 м.) с установленным диагнозом АК/ДПЖ, 1 пац. (3,4%, 1 ж.) с пограничным диагнозом АК/ДПЖ, 3 пац. (10,3%, 3 м.) с возможным. Срабатывание ИКД произошло всего у 16 человек (51,6%, 13 м.): у 15-ти (48,4%, 12 м.) с установленным диагнозом АК/ДПЖ, у 1-го (3,4%, 1 м.) с возможным диагнозом. Следует отметить, что ВСС, синкопальные состояния, имплантация и срабатывание ИКД возникали чаще у пациентов мужского пола с установленным диагнозом АК/ДПЖ ($p < 0,05$).

Установлено, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была достоверно выше

у пациентов с установленным ИКД ($p < 0,05$) (рис. 5), и у пациентов со срабатыванием ИКД ($p < 0,05$).

Также была проанализирована fQRS экстрасистолического комплекса; исходно по данным поверхностной ЭКГ она встретилась у 9 пац. (10,8%, 5 м.): при уточненном диагнозе у 6 пац. (10,9%, 2 м.), при пограничном диагнозе у 1 пац. (7,7%, 1 м.), а при возможном диагнозе у 2 пац. (13,3%, 2 м.) вне зависимости от возраста. Этот показатель наиболее часто выявлялся при уточненном и возможном диагнозах ($p = 0,89$). По данным ХМ-ЭКГ fQRS встретилась у 6 пац. (7,2%, 3 м.) при уточненном диагнозе (10,9%, 3 м.). Отдельно были проанализированы ЭКГ пациентов, у которых никаких особенностей fQRS выявлено не было по данным ХМ-ЭКГ. Статистическая выборка была слишком мала для его оценки ($p = 0,64$) и влияния на другие параметры.

За период наблюдения наиболее часто fQRS по данным ЭКГ наблюдалась во II, III, avL, V₅ — V₆, а по данным ХМ-ЭКГ в II, III, V₃, взаимосвязи между fQRS и максимальной продолжительностью комплекса QRS ЖЭ выявлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов

В основе заболевания АК/ДПЖ лежит фиброзно — жировое замещение миокарда ПЖ, которое создает субстрат для возникновения электрической нестабильности миокарда, и чаще всего — ЖА. Было показано, что помимо её количественной характеристики следует оценивать такие маркеры изменений процессов деполяризации, как максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ и fQRS. Нами было выявлено, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ напрямую связана с тяжестью симптомов заболевания, срабатыванием ИКД и может использоваться, как маркер риска развития аритмий у пациентов с различными вариантами диагноза АК/ДПЖ.

Увеличение параметра максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ можно объяснить наличием структурных изменений, и нарушением внутрижелудочковой проводимости, в пораженной области, особенно в области ПЖ. Нельзя исключить это на скрытой стадии АК/ДПЖ, когда морфологические изменения не выражены, возникает электрическая нестабильность миокарда, которая может отражаться в появлении максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ и даже обнаруживаться раньше, чем изменения миокарда по данным ЭХО-КГ и МРТ. В нашем исследовании, несмотря на то, что ЖЭК было выявлено больше у женщин, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ значительно чаще регистрировалась у пациентов мужского пола при уточнённом диагнозе АК/ДПЖ со структурными изменениями по данным ЭХО-КГ; а именно мужской пол был ассоциирован с большей частью ВСС при АК/ДПЖ. Также данный показатель в нашем исследовании был взаимосвязан с частотой срабатывания ИКД, развитием ВСС и синкопальных состояний.

Исходно по данным ЭКГ fQRS встретился у 10,8%, хотя все пациенты имели ЖНР разных градаций, а также нарушения структурных изменений по данным ЭХО-КГ. Хотя по данным других авторов [12] показатель встречался чаще (в 59-85%) случаях, но в тех же отведениях, что и у наших пациентов. При анализе отведений, соответствующих боковой и нижней стенки ЛЖ, взаимосвязь между fQRS и максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ не была выявлена.

Уточнённый диагноз АК/ДПЖ был сопряжен с наличием ЖТ в виде большого критерия, максимальной продолжительностью желудочкового экстрасистолического комплекса, имплантацией и срабатыванием ИКД, синкопальными состояниями и ВСС. Именно этот вариант диагноза с большей степенью подтверждает наличие АК/ДПЖ.

Мы предполагаем, что пациенты с максимальной продолжительностью комплекса QRS ЖЭ в дальнейшем могут иметь наибольший риск злокачественного течения заболевания, для доказательства этого предположения необходимы дальнейшие проспективные наблюдения большей когорты пациентов с уточнённым диагнозом АК/ДПЖ.

Заключение:

Показатели максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ известны недавно, и fQRS широкого комплекса ЖЭ, однако в риск — стратификации ЖНР и ВСС они используются мало. Нами было выявлено, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ выше у пациентов с уточ-

нённым диагнозом, особенно у лиц мужского пола и у пациентов с высоким риском ВСС, которым был имплантированным ИКД, что подтверждает данные других исследователей. Необходимо проведение дальнейших длительных проспективных исследований за пациентами с различными вариантами АК/ДПЖ, чтобы проанализировать взаимосвязь с возникновением нарушений ритма, в том числе и ЖНР и понять, насколько ЭКГ — признаки максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ и fQRS являются проявлением электрической нестабильности миокарда и могут быть надёжны в диагностике заболевания и стратификации риска ВСС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982; 65(2): 384–398.
2. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996; 94(5): 983–991.
3. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2017. pii: S0735-1097(17)41306-41304.
4. Parmon EV. Peculiarities of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Bulleten of Federal Almazov Heart Blood and Endocrinology Centre*. 2011; 5-14. In Russian. [Пармон, Е.В. Особенности аритмогенной дисплазии правого желудочка. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2011; 5-14].
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-814.
6. Nunes de Alencar Neto J, Baranchuk A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review. *Europace*. 2018;20(FI1):f3-f12.
7. Bastiaenen R, Pantazis A, Gonna H, et al. The ventricular ectopic QRS interval (VEQSI): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with incomplete disease expression. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1504-1512.
8. Moulton KP, Medcalf T, Lazzara R. Premature ventricular complex morphology. A marker for left ventricular structure and function. *Circulation*. 1990; 81(4): 1245–1251.
9. Batchvarov VN, Bastiaenen R, Postema PG, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016; 18(9): 1420–1426.
10. Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GH. The Electrocardiographic Manifestations of Arrhythmogenic

Right Ventricular Dysplasia. *Current Cardiology Reviews*. 2014; 10(3): 237–245.

11. Take Y, Morita H. Fragmented QRS: What Is The Meaning? *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2012; 5: 213–225.

12. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2009;6(3 Suppl):S8-14.

13. Pietrasik G, Zaręba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J*. 2012;19(2):114-21.

14. Canpolat U, Kabakçi G, Aytemir K, et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(11):1260-1266.

15. Chan CS, Lin YJ, Chang SL, et al. Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol*. 2015; 197:300-305.

16. Gotschy A, Saguner AM, Niemann M, et al. Right ventricular outflow tract dimensions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-a multicentre study comparing echocardiography and cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):516-523.

17. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(4):258-268.

18. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):1417-1421.

19. te Riele AS, Bhonsale A, James CA, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1761-1769.

20. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(10):e385-484.

Информация об авторах:

Земсков Иван Александрович, аспирант, НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова»;

Пармон Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, НИЛ электрокардиологии, директор института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова»;

Author information:

Ivan A. Zemskov, postgraduate student, electrocardiology research department Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Parmon, PhD, Associate Professor, electrocardiology research department, director of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АНЕВРИЗМАМИ ГРУДНОГО И БРЮШНОГО ОТДЕЛОВ АОРТЫ И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА

Чернявский М.А., Гусев А.А., Данилов И.Н., Басек И.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чернявский Михаил Александрович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: machern@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.07.2018
и принята к печати 25.08.2018.

Резюме

Представлен клинический случай лечения пациента с изолированными мешотчатой аневризмой дуги аорты и аневризмой инфраренального отдела аорты больших размеров. В качестве конкурирующей патологии выявлена аденокарцинома желудка. Проведено многоэтапное хирургическое лечение. Первым этапом выполнено левостороннее сонно-подключичное шунтирование, вторым — эндопротезирование аневризмы дуги аорты, третьим — эндопротезирование аневризмы инфраренальной аорты. Заключительным этапом выполнена расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией. Осложнений в ходе лечения не выявлено. Описана методика операций, даны объяснения по выбранной тактике лечения. Делается вывод о преимуществе эндоваскулярных методик в лечении патологии аорты у пациентов с онкопатологией.

Ключевые слова: рак желудка, аневризма аорты, эндопротезирование аорты.

Для цитирования:

Чернявский М.А., Гусев А.А., Данилов И.Н., Басек И.В. Клинический случай успешного этапного лечения пациента с аневризмами грудного и брюшного отделов аорты и аденокарциномой желудка. Трансляционная медицина. 2018;5(4): 53–59.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL STAGED TREATMENT OF PATIENTS WITH ANEURYSMS OF THE THORACIC AND ABDOMINAL AORTA AND ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH

Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Danilov I.N., Basek I.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail A. Chernyavskiy
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: machern@mail.ru

Received 05 July 2018; accepted 25 August 2018.

Abstract

A clinical case of treatment of a patient with isolated saccular aneurysm of the aortic arch and aneurysm of the infrarenal aorta of large size is presented. As a concomitant pathology, gastric adenocarcinoma was revealed. Multi-stage surgical treatment was performed. The first stage included left-sided carotid-subclavian bypass, the second — TEVAR, the third — EVAR. The final stage was an extended gastrectomy with lymphodissection. No complications were found during the treatment. The technique of operations is described, explanations on the chosen tactics of treatment are given. The conclusion is made about the advantage of endovascular techniques in the treatment of aortic pathology in patients with oncological pathology.

Key words: gastric cancer, aortic aneurysm, endovascular aortic repair

For citation:

Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Danilov I.N., Basek I.V. Clinical case of successful staged treatment of patients with aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and adenocarcinoma of the stomach. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 53–59 pages. (In Russ.)

Список сокращений:

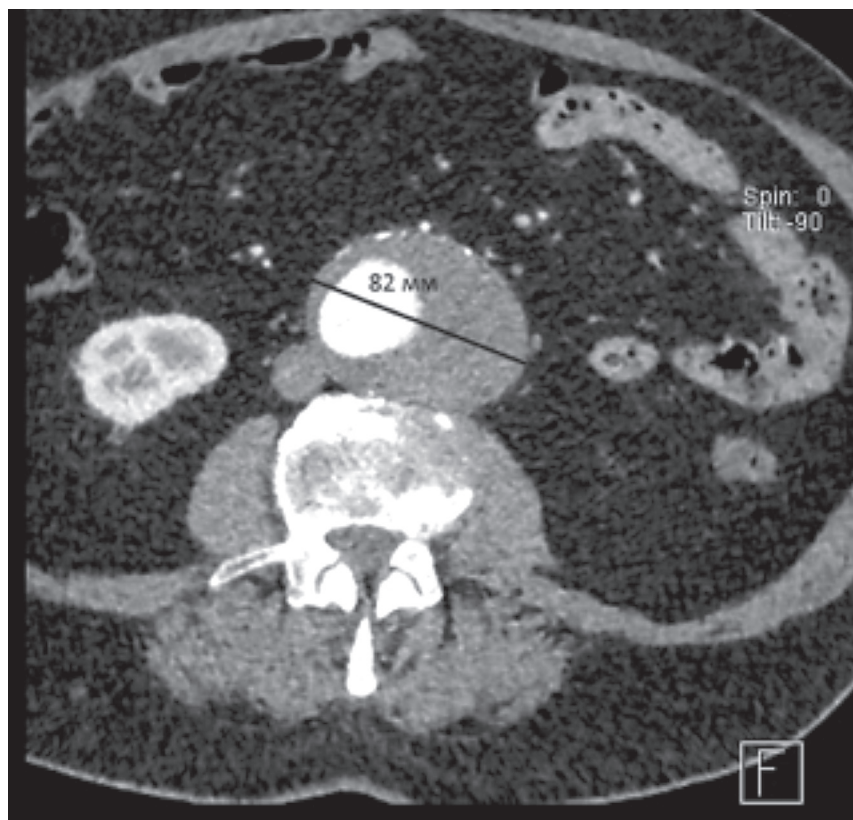
АА — аневризма аорты, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Введение

Аневризма аорты (АА) является тяжёлым сосудистым заболеванием, естественное течение которого всегда заканчивается разрывом с развитием в большинстве случаев фатального кровотечения. Установлена прямая корреляция между риском разрыва и размерами аневризмы. Так, применительно к абдоминальной аорте, 12-месячный риск разрыва при аневризме до 59 мм. в диаметре составляет не более 11%, а при диаметре более 70 мм — риск разрыва в течение года уже превышает 30% [1,2]. Ещё одним важным фактором риска разрыва является мешковидная форма аневризмы. Это обуславливает исключительно хирургический подход к лечению аневризм. В течение многих лет «золотым

стандартом» является открытая операция резекции АА и протезирования аорты синтетическим протезом. Данная методика детально разработана и позволяет радикально решать проблему, однако высокая травматичность данных операций (особенно на грудной аорте), их техническая сложность, а также сопутствующие заболевания и, зачастую, старческий возраст пациента обуславливают достаточно высокую летальность и частоту осложнений. Особенно это справедливо при наличии у пациентов значимого поражения иных сосудистых бассейнов: коронарных, брахиоцефальных и почечных артерий. Наличие онкологической патологии ставит перед хирургами сложную задачу выбора очередности вмешательств. Бурное развитие эндоваскулярных технологий в последние 2 десятилетия привело к возможности менее инвазивного лечения заболеваний аорты у данных тяжёлых категорий пациентов. Сравнительные исследования открытых и эндоваскулярных вмешательств при

Рисунок 1. МСКТ-ангиография брюшного отдела аорты. Определяется частично тромбированная аневризма инфраренальной аорты с максимальным диаметром 82 мм



АА показали значительное снижение 30-дневной летальности во второй группе при сопоставимых отдалённых результатах [3-6]. Таким образом, в настоящее время в арсенале хирургов имеется надёжный метод лечения, позволяющий сравнительно безопасно оперировать наиболее сложных по коморбидному фону пациентов.

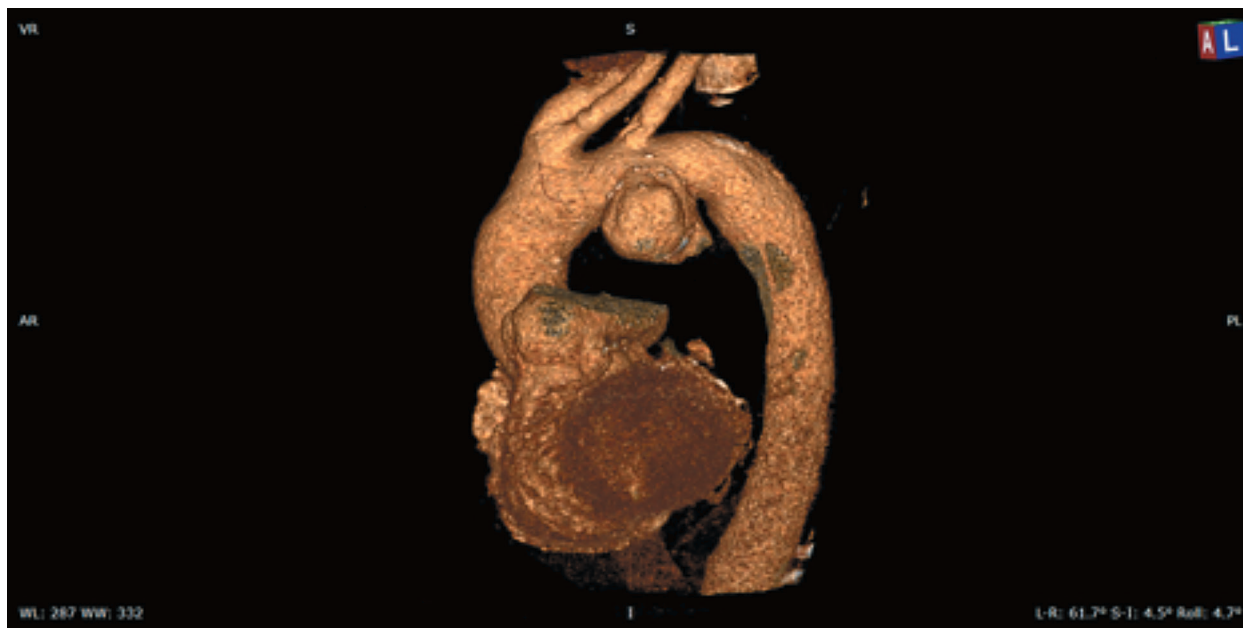
Клинический случай

Пациент Г. 69 лет. Впервые поступил в клинику Национального Медицинского Исследовательского Центра им. В.А.Алмазова в июне 2017 года. Из анамнеза известно, что в сентябре 2016 года при плановом ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлено расширение брюшного отдела аорты, была рекомендована Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)-аортография, которая была выполнена лишь в январе 2017 года. По итогам обследования была диагностирована веретенообразная аневризма инфраренального отдела аорты с максимальным диаметром до 82 мм (рис. 1). Определены показания к оперативному лечению. В ходе подготовки к вмешательству пациент проходил амбулаторное обследование. По данным эхокардиографии заподозрена аневризма грудного отдела аорты. Выполнена МСКТ-ангиография грудного отдела аорты, которая подтверди-

ла наличие мешковидной аневризмы дистального отдела дуги аорты 56x34 мм (рис.2). Также на фиброгастроскопии диагностирована инфильтративно-язвенная форма рака тела желудка. По итогам биопсии установлен диагноз аденокарциномы. Решение о дальнейшем ведении принималось мультидисциплинарной бригадой в составе сердечно-сосудистых, абдоминальных и эндоваскулярных хирургов. Решено в первую очередь выполнить коррекцию мешотчатой аневризмы дуги аорты, как наиболее опасной в плане риска разрыва, затем устранение большой аневризмы инфраренального отдела аорты. От выполнения открытых вмешательств на аорте было решено отказаться в пользу эндопротезирования. После устранения угрозы разрыва аорты возможно хирургическое лечение аденокарциномы.

По итогам дополнительного обследования, в том числе коронарографии иной значимой сопутствующей патологии не выявлено. Анатомически аневризма грудного отдела аорты располагалась по нижней стенке дуги аорты напротив устья левой подключичной артерии (ПкЛА), таким образом имплантация стент-графта должна быть осуществлена с фиксацией эндопротеза во 2-й посадочной зоне по Ishimaru [7]. При этом неизбежно перекрывается устье левой ПкЛА. Во избежание ише-

Рисунок 2. МСКТ-аортография. Трёхмерная реконструкция дуги аорты. Определяется мешковидная аневризма по нижней стенке дуги аорты напротив отхождения левой подключичной артерии



мии левой верхней конечности и развития синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания первым этапом выполнено сонно-подключичное шунтирование синтетическим ПТФЭ-протезом диаметром 8 мм. с перевязкой ПкЛА в 1-м сегменте, проксимальнее отхождения позвоночной артерии для профилактики эндоликов 2-го типа. Операция выполнена надключичным доступом под эндотрахеальным наркозом. Послеоперационный период протекал без особенностей. Далее пациенту было выполнено эндопротезирование дуги аорты. Операция проводилась в условиях гибридной операционной под местной инфильтрационной анестезией. Через открытый доступ к правой общей бедренной артерии под рентген-контролем в область аневризмы дуги на сверх-жестком проводнике был заведён и имплантирован один модуль грудного стент-графта Medtronic Valiant. Анатомической особенностью пациента явилось отхождение левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола, поэтому стент-графт был имплантирован таким образом, что покрытая часть стент-графта раскрыта сразу дистальнее устья брахиоцефального ствола. Послеоперационный период без особенностей. На контрольной МСКТ-ангиографии отмечается оптимальная позиция стент-графта, аневризматический мешок полностью тромбирован (рис. 3).

Следующим этапом пациенту выполнено бифуркационное эндопротезирование аневризмы интравенальной области аорты. Данная операция также была выполнена в гибридной операцион-

ной под местной инфильтрационной анестезией. Через открытые доступы к общим бедренным артериям справа и слева в интравенальную аорту последовательно имплантированы основное тело, контрлатеральная и ипсилатеральная бранши бифуркационного эндографта Medtronic Endurant II. Проксимальная фиксация стент-графта осуществлена ниже устьев почечных артерий, дистальная — в левой и правой общих подвздошных артериях. Послеоперационный период протекал без особенностей. На контрольной МСКТ-ангиографии (5-е послеоперационные сутки) отмечено полное тромбирование полости аневризмы интравенальной области аорты. Эндографты проходимы, дислокации нет (рис. 4).

Исключение таким образом возможности разрыва аневризм аорты позволило выполнить радикальную операцию на желудке. На предварительно выполненной МСКТ грудной, брюшной полостей и малого таза отдалённого метастазирования не выявлено, и на 24-е сутки после окончания сосудистых этапов была выполнена открытая операция: гастрэктомия с наложением аппаратного эзофаго-энтероанастомоза по Ру и лимфодиссекцией в объёме D2. По данным гистологического исследования опухоль представлена умеренно дифференцированной муцинозной аденокарциномой, прорастающей подслизистый и мышечный слои и распространяющейся по подслизистому слою в виде тонкого тяжа по задней стенке по направлению к малой кривизне. В регионарных лимфоузлах опухолевых

Рисунок 3. МСКТ-аортография после сонно-подключичного переключения и эндопротезирования аневризмы дуги аорты. Определяется оптимальное положение стент-графта, эндоликов нет



клеток не обнаружено (G2, pT2N0). Послеоперационный период протекал без особенностей, и на 10-е послеоперационные сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Рекомендовано выполнение МСКТ-аортографии ежегодно, наблюдение онкологом.

Обсуждение

Сочетание рака желудка и АА не является частой ситуацией. Так в серии наблюдений авторов из Японии, где, как известно высокая заболеваемость онкологической патологией ЖКТ, рак желудка был выявлен только у 3,3% пациентов с АА [8]. По причине невысокой частоты встречаемости на данный момент не проведено крупных исследований, позволяющих составить чёткие рекомендации по ведению таких пациентов. Большинство хирургов склоняются к разделению вмешательства на несколько этапов, что позволяет избежать контаминации сосудистого протеза и снизить травматичность операции, но есть сообщения и об успешных симультанных вмешательствах. [9]. По поводу очередности операций вопрос в каждом случае ре-

шается индивидуально на основании клинической значимости и риска для жизни каждой из патологий [1,10,11].

Проведённые крупные многоцентровые исследования EVAR, DREAM и OVER показывают убедительное преимущество эндопротезирования в краткосрочной перспективе в отношении выживаемости и сравнимые с открытой хирургией отдалённые результаты [3-5]. Разумеется, что в отношении пациентов с такой тяжёлой сопутствующей патологией, как рак желудка стоит ожидать ещё более лучших результатов эндопротезирования за счёт снижения травматичности, риска контаминации сосудистого протеза и возможности сокращения временного интервала между этапами лечения. В проведённом в 2016 году мета-анализе были учтены результаты лечения 543 пациентов с аневризмой абдоминальной аорты и онкологической патологией ЖКТ. В большинстве случаев лечение проходило в 2 этапа, где первым этапом выполнялось открытое или эндоваскулярное протезирование аорты. В группе эндопротезирования не зарегистрировано 30-дневной летальности,

Рисунок 4. МСКТ-аортография после эндопротезирования аневризмы абдоминального отдела аорты. Определяется оптимальное положение стент-графта, эндоликов нет



в отдалённом периоде (24-64 мес.) летальность составила 4,6%. В то время как в группе открытой хирургии результаты оказались значительно хуже: 30-дневная летальность 11%, и в отдалённом периоде (4-73 мес.) — 10,6%. [12]. Данные результаты позволили сделать вывод о предпочтительном применении эндопротезирования в качестве первого этапа в лечении пациентов с сопутствующим онкологическим заболеванием ЖКТ.

В описанном клиническом случае мы придерживались именно такой тактики лечения. Было определено, что мешотчатая аневризма дуги аорты и аневризма инфраренальной аорты больших размеров представляют большую опасность для жизни пациента чем аденокарцинома, поэтому сосудистая патология корригировалась в первую очередь. Превентивное переключение левой ПкЛА позволило избежать ишемических осложнений в вертебро-базиллярном бассейне и в левой верхней конечности. Стоит отметить, что в настоящее время имеется техническая возможность коррекции аневризмы дуги аорты в один этап, используя браншированные стент-графты или методику

«параллельных графтов» («chimney»). Широкое их применение ограничено во многом высокой стоимостью данных устройств. Также отмечаем хорошие технические условия для эндопротезирования аневризмы инфраренальной аорты у данного пациента: достаточной длины проксимальная шейка, и отсутствие значимой ангуляции. В противном случае необходимо было бы рассмотреть применение браншированных эндографтов либо сделать выбор в сторону открытой резекции аневризмы забрюшинным доступом. В дальнейшем необходимо регулярное наблюдение за данным пациентом с использованием ультразвукового исследования и МСКТ в сосудистом режиме.

Выводы:

1. При сочетании онкопатологии и АА необходимо индивидуальное определение этапности хирургического лечения на основании клинической значимости и риска для жизни каждой из патологий.
2. Эндопротезирование АА предпочтительнее открытой операции у онкологических пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. National guidelines for a management of patients with aneurysms of the abdominal aorta. Moscow. 2013: p.72. In Russian. [Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. Москва. 2013: с.72]
2. Zvereva ED, Zverev DA, Gordeev ML. Modern aspects of abdominal aortic aneurysm surgery (review). *Translyatsionnaya meditsina* =Translational Medicine. 2017; 4 (4): 14–22. In Russian [Зверева Е.Д., Зверев Д.А., Гордеев М.Л. Современные аспекты хирургии аневризм интрааренального отдела аорты. Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 14–22.]
3. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2398 — 2405.
4. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 2179 — 2186.
5. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302: 1535 — 1542.
6. Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):986-1001.
7. Mitchell RS, Ishimaru S, Ehrlich MP, et al. First International Summit on Thoracic Aortic Endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting. *J Endovasc Ther*. 2002; 9 Suppl 2:II98-105.
8. Komori K, Okadome K, Funahashi S, et al. Surgical strategy of concomitant abdominal aortic aneurysm and gastric cancer. *J. Vasc. Surg*. 1994; 19:573-576.
9. Matsumoto K, Murayama T, Nagasaki K, et al. One-stage Surgical Management of Concomitant Abdominal Aortic Aneurysm and Gastric or Colorectal Cancer. *World J. Surg*. 2002; 26: 434–437.
10. Jibawi A, Ahmed I, El-Sakka K, Yusuf SW. Management of concomitant cancer and abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011:516146.
11. Mohandas S, Malik HT, Syed I. Concomitant abdominal aortic aneurysm and gastrointestinal malignancy: evolution of treatment paradigm in the endovascular era — review article. *Int J Surg*. 2013;11(2):112-115.
12. Kumar R, Dattani N, Asaad O, et al. Meta-analysis of Outcomes Following Aneurysm Repair in Patients with Synchronous Intra-abdominal Malignancy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):747-756.

Информация об авторах:

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н. руководитель научно-исследовательского отдела сосуди-

стой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Гусев Александр Александрович, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Данилов Иван Николаевич, к.м.н., заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных;

Басек Илона Владимировна, к.м.н., заведующий отделением рентгеновской компьютерной томографии;

Author information:

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, Dr.Sci., head of research-department of vascular and intervention surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandr A. Gusev, MD, vascular surgeon of department of vascular and hybrid surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Ivan N. Danilov, MD, PhD, head of the Department of surgical treatment of oncological patients, Almazov National Medical Research Centre;

Iлона V. Basek, MD, PhD, head of the Department of computed tomography, Almazov National Medical Research Centre.

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: АНАЛИЗ ПРИЧИН И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю.,
Нездоровина В.Г., Чухловин А.А., Колотева А.В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический инсти-
тут имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «НМИЦ
им В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Одинцова Галина Вячеславовна
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиал
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014
E-mail: ajo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.08.2018
и принята к печати 28.08.2018.

Резюме

Актуальность исследуемой проблемы обусловлена высокой распространенностью фармакорезистентной эпилепсии, увеличением выявляемости структурных поражений в ее этиологии и расширением показаний к хирургическому лечению.

Цель статьи заключается в исследовании причин неудовлетворительной эффективности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии во взрослой популяции с позиции междисциплинарного подхода с целью определения путей комплексной оптимизации результатов лечения.

Материал и методы. Ведущим подходом к изучению данной проблемы является ретроспективное открытое когортное исследование исходов оперативного лечения 36 пациентов с анализом факторов неблагоприятного исхода у 14 человек.

Результаты. Выявлено, что неудовлетворительные исходы хирургического лечения эпилепсии обусловлены комплексом причин. Особенности заболевания являлись основной причиной неблагоприятного исхода в 100 % случаев, дополнительно осложняли течение заболевания нерациональная фармакотерапия — в 86% случаев, хирургические причины — в 36% случаев.

Выводы. Неудовлетворительные исходы хирургического лечения эпилепсии обусловлены комплексом причин. Требуется междисциплинарный подход к проблеме, совершенствование организации эпилептологической помощи, дальнейшие исследования предикторов исходов хирургического лечения эпилепсии.

Материалы статьи могут быть полезными для разработки персонифицированного подхода при хирургическом лечении эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, хирургическое лечение, исходы, причины неудовлетворительного результата.

Для цитирования:

Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю., и соавт. Неудовлетворительные исходы хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии: анализ причин и пути оптимизации лечения. Трансляционная медицина. 2018;5(4): 60–68.

UNSATISFACTORY RESULTS OF A DRUG RESISTANT EPILEPSY SURGICAL TREATMENT: REASONS ANALYSIS AND TREATMENT OPTIMIZATION WAY

Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Ulitin A.U., Nezdorovina V.G., Chuchlovina A.A., Koloteva A.V.

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina V. Odintsova
Polenov Neurosurgical Institute
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014
E-mail: ajo@mail.ru

Received 07 August 2018; accepted 28 August 2018.

Abstract

The relevance of the studied problem was caused by high prevalence of drug resistant epilepsy, an increased structural epilepsy detection and extension indications for a surgical treatment.

The purpose of article consisted in a research of the reasons of low efficiency of epilepsy surgical treatment in adult population with a cross-disciplinary approach position.

Material and methods. The leading approach was the retrospective open research of the failure factors at 14 patients.

Results. It was revealed unsatisfactory result of epilepsy surgical treatment was caused by a complex of the reasons. The disease features have been the main reason for a failure in 100% of cases, additional reasons: irrational pharmacotherapy - in 86%, the surgical reasons — in 36% of cases.

Conclusions. The unsatisfactory result of epilepsy surgical treatment was caused by a complex of the reasons. Cross-disciplinary approach to a problem, improvement of the epilepsy management, further researches are required.

Materials of article can be useful for the personified approach at surgical treatment of epilepsy.

Key words: epilepsy, surgical treatment, outcomes, reasons of unsatisfactory result

For citation: Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Ulitin A.U., et al. Unsatisfactory results of a drug resistant epilepsy surgical treatment: reasons analysis and treatment optimization way. Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine. 2018;5(4): 60–68 pages. (In Russ.)

Актуальность. По данным ВОЗ около 65 миллионов человек страдают эпилепсией и доля общего населения с активной формой эпилепсии (то есть с продолжающимися припадками или потребностью в лечении) на данный момент времени составляет от 4 до 10 на 1000 человек. Медикаментозное лечение эпилепсии в настоящее время эффективно в 70-80% случаев. В остальных 20-30% случаев врачи сталкиваются с фармако-резистентной формой эпилепсии, при которой тяжесть, частота приступов, неврологических и психических симптомов, а также побочные действия лекарств не поддаются удовлетворительной коррекции и непереносимы для больного и (или) его

близких [1]. В этих случаях методом выбора становится оперативное лечение эпилепсии. Хирургическое лечение эпилепсии приносит значительное улучшение в 65-80 % случаев [2].

Однако не менее чем в 15 % случаев исходы хирургического лечения неудовлетворительны: частота и тяжесть приступов остаются на предоперационном уровне или нарастают [3]. Специалисты выделяют несколько предикторов благоприятного исхода хирургического лечения: меньшая продолжительность неэффективного терапевтического лечения, более тщательное прехирургическое обследование пациентов [4]. При длительности заболевания более 30 лет вероятность полного

контроля приступов после оперативного лечения уменьшается до 60—62% [5, 6]. Важную роль играет назначение рациональной фармакотерапии до и после оперативного вмешательства.

Лечение эпилепсии — междисциплинарная проблема, которой занимаются неврологи, психиатры и нейрохирурги при участии нейрофизиологов, следовательно, и разбор случаев неудовлетворительного хирургического лечения эпилепсии должен вестись командой специалистов. Поиск причин неудовлетворительных исходов хирургического лечения и их коррекция позволит: улучшить качество жизни пациентов с эпилепсией, снизить у пациентов частоту возникновения и прогрессирования сопутствующих соматических заболеваний, когнитивных и психических расстройств, риск травматизации, риск «неожиданной, внезапной смерти у больного эпилепсией» (SUDEP) [3], так же уменьшить экономические затраты семьи и государства на содержание пациента с прогрессирующей инвалидизацией [7, 8]. Однако комплексному анализу причин недостаточной эффективности хирургического лечения уделяется мало внимания в научной литературе [3], недостаточно исследуются гендерные аспекты фармакорезистентности в нейрохирургии [8]. В таких условиях поиск путей оптимизации хирургического лечения эпилепсии недостаточно разработан.

Цель работы — исследование причин низкой эффективности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии во взрослой популяции с позиции междисциплинарного подхода с целью определения путей комплексной оптимизации результатов лечения.

Материал и методы

Проведенное исследование является ретроспективным открытым, аналитическим. Для обеспечения репрезентативности выборки применен метод направленного отбора. На первом этапе проанализирован первичный материал базы данных больных эпилепсией, прооперированных в РНХИ им. А.Л. Поленова в период 2012 — 2017 год. Изучены данные 91 истории болезни пациентов, поступивших в РНХИ им. А.Л. Поленова с диагнозом эпилепсия в качестве основного диагноза. Исследование одобрено Этическим комитетом. Пациентами подписаны информированные согласия.

Критериями включения в исследование явились:

- Возраст старше 18 лет
- Лезиональные и нелезиональные формы эпилепсии длительностью более 3 лет;
- Фокальные эпилепсии

– Фармакорезистентные эпилепсии (ФРЭ) соответственно критериям Международной противозепилептической лиги;

– Проведенное в РНХИ им. А.Л. Поленова оперативное вмешательство.

Критерии исключения:

– Структурная эпилепсия, обусловленная объемным образованием головного мозга (опухоль, сосудистые мальформации) при доминировании симптоматики объемного процесса.

Детский возраст до 18 лет

На втором этапе для изучения исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсией и оценки динамики заболевания после операции было проведено интервьюирование и анкетирование пациентов. Анкетирование проводилось среди пациентов, оперированных не менее 1 года назад. Условия анкетирования: пациент или его близкий родственник отвечали на вопросы специально разработанной анкеты «Исходы хирургического лечения эпилепсии», касающиеся физического и психологического состояния пациента, количества, качества и характера изменения эпилептических приступов в настоящее время и схемы принимаемой противосудорожной терапии. Чаще всего опрос принимал форму телефонного интервью с одновременным заполнением анкеты врачом-исследователем, так как многие пациенты проживали в других регионах России и ближнего зарубежья. Для верификации состояния использовались дополнительно данные последних выполненных электроэнцефалографических исследований (ЭЭГ)\ видео ЭЭГ мониторинга (ВЭМ) и магнитно-резонансных томограмм (МРТ) головного мозга. Оценка исходов оперативного лечения проводилась по классификации исходов хирургического лечения эпилепсии Международной противозепилептической лиги (ILAE). К неблагоприятным исходам относятся 5 и 6 классы шкалы. Проведен комплексный междисциплинарный анализ причин неудачного оперативного лечения с включением в работу специалистов нейрохирургов, неврологов, нейрофизиологов. В ходе междисциплинарного анализа в каждом клиническом случае выделены основная и дополнительные причины неэффективности хирургического лечения эпилепсии.

Методы описательной статистики использованы для сбора информации и представления результатов.

Результаты. Итоговая выборка первого этапа составила 91 историю болезни пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. По гендерному признаку преобладали мужчины — 59,3% (54/91; 59,3%),

женщин прооперировано меньше- 40,7% (37/91; 40,7%). Соотношение мужчины: женщины составило 1,5:1. В пилотном исследовании второго этапа проинтервьюированы пациенты / их родственники. Выбыли двое (у родственников выяснено, что пациенты погибли: в одном случае завершённый суицид, другой пациент погиб в результате ДТП).

Результаты оперативного лечения оценены в соответствии с классификацией исходов ILAE (табл. 1).

Проанализированы неблагоприятные исходы оперативного лечения у 14 человек. У данных пациентов отмечались классы 5 и 6 по шкале ILAE. Оценка исходов оперативного лечения по шкале ILAE проведена в большинстве случаев через 2-3 года после оперативного вмешательства-10 человек (10/14; 71%), только у 4 человек (4/14; 29%) через 1 год после хирургического вмешательства. При анализе распределения по полу выявлялось преобладание мужчин (9/14; 64%) над женщинами (5/14; 36%). Возраст пациентов был в диапазоне от 20 до 68 лет, преобладали пациенты в возрасте 20-30 лет. Средний возраст составил 34 года.

Анализ причин неудачного оперативного лечения проводился междисциплинарной бригадой по параметрам:

1. Особенности клинического течения эпилепсии:

- a. Этиология заболевания
- b. Длительность заболевания
- c. Тип и течение эпилепсии
- d. Наличие полиморфных и билатеральных (вторичногенерализованных) приступов
- e. Типология и распространенность изменений при клинико-инструментальных исследованиях

2. Особенности хирургического лечения

- a. Неполное удаление эпилептического очага
- b. Паллиативная операция при эпилепсии
- c. Повторные операции при эпилепсии

3. Особенности антиэпилептической терапии

- a. Рациональная и адекватная терапия
- b. Монотерапия при фармакорезистентной эпилепсии
- c. Низкие дозировки АЭП
- d. Нерациональная политерапия

В каждом клиническом случае проанализированы и выделены причины неудовлетворительных исходов (табл. 2).

В каждом случае выделены основная и дополнительные причины неудовлетворительного исхода. В группе основных причин преобладали особенности клинической картины эпилепсии. Реже основной причиной были хирургические причины, в единичных случаях — нерациональная антиэпилептическая терапия. Электроэнцефалографические изменения не являлись основными причинами неудачных исходов операции, однако служили дополнительными причинами низкой эффективности лечения. Среди дополнительных причин превалировала нерациональная антиэпилептическая терапия. Особенности заболевания являлись основной причиной неблагоприятного исхода в 100 % случаев, дополнительно осложняли течение заболевания нерациональная фармакотерапия — в 86% случаев, хирургические причины — в 36% случаев. При оценке латерализации эпилептического очага было выявлено доминирование негативных исходов при операциях на пра-

Таблица 1. Классификация исходов хирургического лечения эпилепсии (ILAE, 2001)

Класс	Определение
1	Полное отсутствие приступов; отсутствие аур
2	Только ауры, другие приступы отсутствуют
3	Не более 3х дней (1-3 дня) с приступами за год; ауры возникают или отсутствуют
4	От 4 дней с приступами за год до уменьшения исходной частоты дней с приступами более чем на 50%; ауры возникают или отсутствуют
5	От менее чем на 50% уменьшение исходной частоты дней с приступами до более 100% повышения исходной частоты дней с приступами; ауры возникают или отсутствуют
6	Более чем на 100% увеличение исходной частоты дней с приступами; ауры возникают или отсутствуют

Таблица 2. Причины неудовлетворительных исходов нейрохирургического лечения эпилепсии

Пациенты	Длительность заболевания/ возраст	Частота приступов при поступлении	Тип эпилептических приступов	Катамениальность	АЭП	Этиология
1	3 / 68	Несколько раз в неделю	Вторичногенерализованные	Нет	монотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	Посттравматическая
2	5 / 21	Ежедневно	Полиморфные	Не применимо	нерациональная политерапия	Перинатальная
3	9 / 20	Несколько раз в сутки	Полиморфные	Нет	низкие дозировки 2 препаратов	Фебрильные судороги в анамнезе
4	14 / 27	Несколько раз в сутки	Полиморфные	Не применимо	нерациональная политерапия	Посттравматическая
5	17 / 31	Несколько раз в сутки	Полиморфные	Не применимо	низкие дозировки 2 препаратов	Менингоэнцефалит + абсцесс левой лобной доли
6	19 / 22	Несколько раз в сутки	Полиморфные	Нет	монотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	ФКД правой височной доли
7	23 / 31	Несколько раз в сутки	Сложные парциальные приступы	Не применимо	нерациональная политерапия —	Перисильварная полимикрогирия справа
8	24 / 26	Еженедельно	Сложные парциальные приступы	Не применимо	монотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	Посттравматическая
9	27 / 30	Несколько раз в неделю	Вторичногенерализованные	Не применимо	монотерапия при фармакорезистентной эпилепсии	Посттравматическая
10	29 / 30	Ежедневно	Полиморфные	Не применимо	низкие дозировки 2 препаратов	Менингоэнцефалит на первом году жизни
11	30 / 44	Еженедельно	Полиморфные	Катамениальная эпилепсия	Рациональная фармакотерапия в адекватных дозировках	Полимикрогирия правых височной, затылочной долей
12	31 / 38	Еженедельно	Сложные парциальные приступы	Не применимо	низкие дозировки 4 препаратов	Не выяснено
13	31 / 36	Еженедельно	Сложные парциальные приступы	Не уточнена	Рациональная фармакотерапия в адекватных дозировках	Посттравматическая
14	33 / 45	Несколько раз в неделю	Полиморфные	Катамениальная эпилепсия	низкие дозировки 2 препаратов	Структурное поражение правой височной доли неясной этиологии

видеоЭЭГ-мониторинг	MPT	Вид операции
Очаг в левой височной области	Многокамерная киста левой височно-теменной области	Удаление шунтирующей системы, опорожнение и частичное иссечение стенок кисты, кистовентрикулостомия. Удаление части эпилептических очагов.
Битемпоральная эпилептиформная активность	Киста левой лобной доли. Послеоперационный дефект в области передних отделов мозолистого тела	Вскрытие и иссечение стенок кисты левой лобной доли, Удаление части эпилептических очагов, краниопластика титановой сеткой.
Очаг в левой височной доле с билатеральным распространением	Кистозно-атрофические изменения левой височной доли	Транскортикальная амигдалогиппокампотомия.
Два независимых височных очага, D>S	Ликворная киста правой височной доли, корковая атрофия мозжечка.	Опорожнения кисты правой височной доли. Резекция передней 1/3 полюса правой височной доли.
Разряды в левой височной области с диффузным распространением	Склеротические изменения левого гиппокампа	Удаление протакрилового имплата лобной области справа. Менинго-энцефалолиз. Пластика кости титановым имплантом.
Билатеральная эпилептиформная активность	Без структурных изменений	Резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдало-гиппокампальным комплексом. Частичная резекция средней извилины.
Очаг в правой височной области	Перисивальная полимикрогирия с элементами ФКД с поражением оперкулярного отдела правой лобной доли	Субпиальная резекция эпилептического очага и деструкция корковых эпилептических очагов правых лобной и височной долей.
Два независимых височных очага, D<S	Без структурных изменений	Рассечение спаек левой височной доли. Удаление коркового эпилептического очага левой височной доли
Очаг в правой височной доле	Арахноидальная киста полюса правой височной доли. Склеротические изменения правого гиппокампа	Резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдало-гиппокампальным комплексом.
Билатеральная неспецифическая патологическая активность	Без структурных изменений	Резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдало-гиппокампальным комплексом.
Диффузные разряды эпилептиформной активности	Пахигирия, полимикрогирия правой височной и затылочной долей, склеротические изменения левого гиппокампа	Удаление эпилептического очага правой височной доли.
Билатеральные разряды эпилептиформной активности с вовлечением стволовых структур	Склеротические изменения правого гиппокампа	Удаление эпиочага в правой височной доле.
Очаг в височной и лобной области слева	Без структурных изменений	Резекция передней 1/3 левой височной доли.
Два независимых височных очага, D>S	Кистозно-глиозные изменения в области вершины правой височной доли. Истончение правого гиппокампа	Резекция передней 2/3 правой височной доли с амигдало-гиппокампальным комплексом. Кистозно-глиозные изменения в области вершины правой височной доли. Истончение правого гиппокампа

Рисунок 1. Антиэпилептическая терапия неэффективных случаев оперативного лечения эпилепсии

вом полушарии (69%) по сравнению с левосторонней латерализацией (31%).

Особенности эпилепсии, влияющие на исход оперативного лечения, выявлены в 100% случаев. Длительность заболевания колебалась от 3 до 33 лет. Только 3 человека страдали эпилепсией меньше 10 лет. У 3 пациентов длительность была больше 30 лет. У большинства — свыше 20 лет. Средняя длительность в группе до 10 лет составила 5,7 лет, в группе с длительностью заболевания больше 20 лет — 25,9 г. Дебют заболевания только в одном случае был во взрослом возрасте. В основном дебют приходился на детский возраст и доминировал в пубертатный период.

Этиология эпилепсии влияла на исход оперативного лечения чаще за счет обширности структурного поражения и невозможности удаления эпилептического очага в функционально значимой зоне. Доминировали посттравматические эпилепсии — 5 человек (5/14; 36%), на втором месте — малаформации центральной нервной системы — 3 (3/14; 22%), инфекционные и перинатальные поражения ЦНС отмечались в одинаковом количестве у 2 человек (2/14; 14%). МР-негативные эпилепсии подтверждены у 2 человек (2/14; 14%). Приступы в раннем послеоперационном периоде отмечались у 3 человек (3/14; 22%). При женской эпилепсии в половине случаев отмечалась катамениальность, что утяжеляет клиническую картину и снижает эффективность антиэпилептической терапии.

Анализ антиэпилептической терапии показал, что только у 2 пациентов терапия была рациональна и адекватна (2/14; 14%). В структуре нерациональной терапии отмечались: низкие дозировки антиэпилептических препаратов (АЭП), монотерапия АЭП при фармакорезистентной длительно текущей эпилепсии, нерациональная политерапия (рис. 1).

Преобладали низкие дозировки АЭП, выявлены у 5 пациентов (36%). Применение монотерапии при фармакорезистентной эпилепсии отмечалось у 4 пациентов (4/14; 29%). Нерациональная политерапия (применение двух АЭП с одинаковым механизмом действия) выявлена у 3 пациентов (3/14; 21%). Таким образом, необходимо констатировать, что наиболее редким было применение рациональных схем АЭП.

Таким образом проведенный анализ показал комплексность причин неудовлетворительных исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Обсуждение:

На сегодняшний день целью хирургического вмешательства при эпилепсии является: полное прекращение приступов или существенное снижение их частоты и тяжести, улучшение социально-трудовой и педагогической адаптации, улучшение качества жизни при минимальных негативных последствиях, в любом случае менее значимых, чем прогнозируемое улучшение состояния больного [7]. Работа посвящена важной проблеме хирургического лечения эпилепсии — исследованию причины низкой эффективности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии с позиции междисциплинарного подхода и определения путей комплексной оптимизации.

Оценка исходов лечения проводилась по классификации исходов хирургического лечения эпилепсии ILAE, согласно которой как неблагоприятные расцениваются 5 и 6 классы. Надо отметить недостаток данной классификации, касающийся 5 класса, объединяющего большой диапазон результатов. В одном классе объединены и 50% уменьшение исходной частоты дней с приступами, и по-

вышение исходной частоты дней с приступами до более 100%. Сюда же относится и отсутствие динамики в частоте приступов. Кажется целесообразным разделить пациентов с учетом недостаточного эффекта, его отсутствия и ухудшения состояния. Изменения требований к оценке эффективности медикаментозной терапии, достигнутые успехи консервативного лечения диктуют изменение подхода и к оценке хирургических методов лечения, универсализации оценок методов лечения.

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова стал центром по хирургическому лечению сложных форм эпилепсии. Анализ полученных данных показывает, что в основном больные, проходившие хирургическое лечение в клинике Института имели очень длительный стаж заболевания: средняя длительность заболевания до оперативного лечения составляет 19,4 лет. Для данной категории пациентов характерно утяжеление и прогрессивность течения эпилепсии при столь длительном течении заболевания, особенно на фоне неэффективности медикаментозного лечения. Подобное исследование проведенные Berg AT в 2004 году выявило продолжительность периода от установки диагноза эпилепсии до операции у взрослых в среднем составляет около 20 лет [9]. Прошедшие 14 лет не повлияли на изменение ситуации. Согласно исследованию В.В. Крылова с соавт. (2016) средняя продолжительность периода от начала заболевания до оперативного лечения составляет 19,2 года. При этом около 75% таких пациентов не знали о возможности проведения хирургического лечения [3].

При анализе этиологии эпилепсии в случаях неудовлетворительных исходов хирургического лечения в 2 случаях этиологический диагноз не расшифрован. Проблема МР-негативных эпилепсий актуальна в современных исследованиях с учетом того, что шанс «полного контроля» над приступами у пациентов с МР-позитивными формами в 2,5–2,8 раза выше, чем при МР-негативных [6].

Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии — лишь этап комплексной терапии заболевания, предполагающий с современных позиций прием противоэпилептической терапии не менее 5 лет после операции. Однако, анализ проводимой медикаментозной терапии показал неудовлетворительное антиэпилептическое сопровождение. Наиболее частой причиной нерациональной фармакотерапии были низкие дозировки АЭП. Практически у трети пациентов (4/14; 29%) ретроспективно выявлена монотерапия АЭП про длительно текущей фармакорезистентной эпилепсии.

С позиции междисциплинарного подхода должна рассматриваться задача определения путей ком-

плексной оптимизации результатов лечения. Сокращение длительности заболевания до оперативного лечения — это вопрос взаимодействия неврологов и нейрохирургов. При выявлении структурной этиологии эпилепсии, являющейся самостоятельным коморбидным заболеванием, как например кавернозная ангиома головного мозга, вопрос о хирургическом лечении должен ставиться раньше [10]. Должны проводиться не только прехирургическая диагностика, но и прехирургическая подготовка с назначением рациональной антиэпилептической терапии. Выполнение этих задач требует организационной перестройки помощи больным эпилепсией — создания высоко оснащенных эпилептологических центров с нейрохирургическими стационарами.

Таким образом, анализ причин неблагоприятных исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии позволил выявить факторы, отрицательно влияющие на исход оперативного вмешательства. Длительность заболевания утяжеляет течение эпилепсии и снижает эффективность хирургического лечения. Нерациональная терапия АЭП недостаточно учитывается как фактор неблагоприятных исходов. Коррекция антиэпилептической терапии необходимо проводить на этапе прехирургической подготовки, стабильная схема АЭП должна быть не менее 3 месяцев до оперативного вмешательства. Необходимо повышать качество диагностики для точной локализации эпилептического очага.

Выводы

Неудовлетворительные исходы хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии в подавляющем большинстве обусловлены тяжелыми формами фармакорезистентной эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Дополнительными факторами являются нерациональная антиэпилептическая терапия и особенности хирургического вмешательства.

Основными направлениями повышения эффективности хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии являются комплексный междисциплинарный подход к проблеме, совершенствование организации эпилептологической помощи, дальнейшие исследования предикторов исходов хирургического лечения эпилепсии.

Материалы статьи могут быть полезными для определения персонифицированного подхода в лечении пациентов нейрохирургического профиля.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments**Список литературы / References**

1. Zenkov LR. Clinical epileptology with elements of neurophysiology. Guidelines for doctors. M.: Medical information Agency, 2010. p.408. In Russian. [Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология с элементами нейрофизиологии. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. с. 408].
2. Zotov YuV, Kasumov RD, Stepanova TS, et al. Differentiated tactics of surgical treatment of traumatic epilepsy. Proceedings of the III Congress of the neurosurg. 2002; 466-467. In Russian. [Зотов Ю.В., Касумов Р.Д., Степанова Т.С., и др. Дифференцированная тактика, хирургического лечения травматической эпилепсии. Материалы III съезд нейрохир. 2002; 466-467].
3. Krylov VV, Guekht AB, Trifonov IS. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistance epilepsy. Journal of neurology and psychiatry. 2016; 9(2): 13-18. In Russian. [Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии. 2016; 9(2): 13-18].
4. Lowe NM, Eldridge P, Varma T, Wiesmann UC. The duration of temporal lobe epilepsy and seizure outcome after epilepsy surgery. Seizure. 2010;19(5):261-263.
5. Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. Brain. 2005;128(Pt 2):395-404.
6. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res. 2010; 89(2-3):310-308.
7. Odintsova GV, Kuralbaev AK, Nezdorovina VG. Surgical treatment of temporal epilepsy: problems and effectiveness (a clinical case). Epilepsy and paroxysmal conditions. 2017; 9(2):41-49. In Russian. [Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., и др. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(2):41-49].
8. Odintsova GV, Saykova L. Social adaptation and reproductive health of women with epilepsy. Actual aspects and problems. Lambert Academic Publishing, 2013. p. 105. In Russian. [Одинцова Г.В., Сайкова Л. Социальная адаптация и репродуктивное здоровье при женской эпилепсии. Актуальные аспекты и проблематика. Lambert Academic Publishing, 2013. с. 105].
9. Berg AT. Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? CNS spectr. 2004; 9(2):136-144.
10. Khachatryan RG, Odintsova GV, Don OA, et al. Insular epilepsy etiology: clinical manifestation and management tactics for cerebral cavernous angiomas. Kazan medical journal. 2018; 99(1): 151-157. In Russian. [Хачатрян Р.Г., Одинцова Г.В., Дон О.А., и др. Этиология инсулярной эпилепсии: клиническая картина и тактика ведения при церебральных кавернозных ангиомах. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(1): 151-157].

Информация об авторах:

Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической нейрофизи-

ологии РНХИ им. профессора А.Л. Поленова (филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова);

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н. профессор, заведующий отделением клинической нейрофизиологии РНХИ им. профессора А.Л. Поленова (филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова);

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., директор РНХИ им. профессора А.Л. Поленова (филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова);

Нездоровина В.Г., к.м.н., зав. отделением №2 РНХИ им. профессора А.Л. Поленова (филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова);

Чухловин Александр Алексеевич, к.м.н., зав лабораторией нейрофизиологического мониторинга РНХИ им. профессора А.Л. Поленова (филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова);

Колотева Анна Валерьевна, ординатор ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова;

Author information:

Galina V. Odintsova, MD, PhD, Polenov Neurosurgical Institute;

Mikhail V. Aleksandrov, MD, Dr. Sci., prof., Polenov Neurosurgical Institute;

Aleksey U. Ulitin, MD, Dr. Sci., the head of Polenov Neurosurgical Institute;

V.G. Nezdorovina, MD, PhD, Polenov Neurosurgical Institute;

Aleksandr A. Chuchlovin, MD, PhD, Polenov Neurosurgical Institute;

Anna V. Koloteva, intern, Polenov Neurosurgical Institute.

