

Симонова Ксения Александровна

**СУБЭПИКАРДИАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ
СУБСТРАТ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ПРИ СТРУКТУРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА: ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ, ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КАТЕТЕРНОЙ МОДИФИКАЦИИ**

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Михайлов Евгений Николаевич - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Обрезан Андрей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, заведующий кафедрой.

Неминуций Николай Михайлович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра сердечно-сосудистой хирургии №2, профессор.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный медицинский исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «26» декабря 2022 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2) и на сайте <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор


Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

От сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около 17 миллионов человек по всему миру, при этом в 25% случаев причиной является внезапная сердечная смерть (ВСС) (Zeppenfeld K., et al. 2022). Желудочковые нарушения ритма вносят существенный вклад в структуру ВСС.

Для купирования и профилактики рецидивов желудочковых тахикардий при неэффективности фармакологического подхода, гемодинамически значимых пароксизмах желудочковой тахикардии (ЖТ) помимо имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), направленной на профилактику внезапной смерти, применяется катетерная модификация аритмогенных зон миокарда желудочков (Anderson R.D., et al. 2019).

Эффективность эндокардиальной катетерной аблации субстрата ЖТ варьирует у пациентов с разными нозологиями структурного поражения миокарда, что, в ряде случаев, обусловлено глубоким (субэпикардиальным) расположением критической зоны тахикардии и ограничением глубины проникновения радиочастотного (РЧ) воздействия (до 6-8 мм) при эндокардиальных аппликациях (Vaseghi M., et al. 2019).

В связи с этим, изолированная эндокардиальная аблация может оказаться неэффективной у пациентов с преимущественно субэпикардиальным поражением миокарда (Romero J., et al. 2020; Romero J., et al. 2019; Hendriks A.A., et al. 2015). В таких случаях предлагается эпикардиальное картирование и аблация. Распространенность эпикардиальных ЖТ значительно зависит от этиологии и распространенности поражения миокарда и составляет: АКПЖ (60-40%), болезнь Чагаса (30-40%), дилатационные кардиомиопатии (25-50%), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (до 10%), идиопатические ЖТ (до 10%) (Zeppenfeld K., et al. 2022).

Методика чрескожного эпикардиального доступа путем субкифоидальной пункции под контролем флюороскопии для картирования ЖТ была описана E. Sosa и соавт. в 1996, что положило начало применению эпикардиальной аблации и изучению ее эффективности. Эпикардиальный доступ, как правило, применяется после безуспешных предшествующих попыток эндокардиальной радиочастотной аблации субстрата ЖТ или при наличии признаков субэпикардиального/интрамурального расположения аритмогенного субстрата. Предположить субэпикардиальное расположение субстрата ЖТ можно основываясь на этиологии основного заболевания сердца, на электрокардиографических (ЭКГ) критериях топической диагностики зоны выхода ЖТ, на результатах оценки зоны отсроченного контрастирования миокарда гадолинием при магнитно-резонансной томографии сердца, а

также интраоперационно на основании результатов эндокардиального вольтажного картирования миокарда.

ЭКГ-критерии диагностики субэпикардиального выхода ЖТ ранее предлагались Bazan V. и соавторами, а также Berruezo A. и соавторами (Bazan V, et al. 2006; Bazan V, et al. 2007; Berruezo A., et al. 2004), которые опирались на ширину QRS-комплекса тахикардии, интервальные характеристики начальной части комплекса QRS, а также морфологию комплекса QRS ЖТ. Однако указанные интервальные критерии неприменимы у пациентов с неишемической кардиомиопатией, в связи с чем Valles E. и соавторы предложили новый 4-х ступенчатый комбинированный алгоритм, сочетающий морфологические и интервальные критерии (Vallès E., et al. 2010).

MPT с поздним контрастированием гадолинием является методом выбора для определения расположения и распространенности субстрата ЖТ при структурных заболеваниях миокарда (Reithmann C., et al. 2016), однако применение метода ограничено у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД). Более того, наличие задержки контраста в субэпикардиальном слое миокарда левого желудочка не гарантирует наличие электрофизиологически задействованного в механизме ЖТ миокарда, а отсутствие задержки гадолиния не исключает наличие электрофизиологического субстрата тахиаритмии.

В литературе имеются данные об эффективности комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у пациентов со структурной патологией сердца, а также попытки выявления критериев необходимости эпикардиальной аблации по результатам эндокардиального картирования (Müssigbrodt A., et al. 2017; Berruezo A., et al. 2016; Dinov B., et al. 2015). С учетом того факта, что эпикардиальное вмешательство почти всегда является повторным подходом к аблации субстрата, остается неизвестной доля регистрации электрофизиологически детектируемых изменений на субэпикардиальной поверхности миокарда желудочков у пациентов с ЖТ на фоне структурной патологии сердца. Несмотря на применение комбинированной эндо-эпикардиальной аблации у части пациентов в отдаленном послеоперационном периоде регистрируются рецидивы ЖТ (Bai R., et al. 2011; Shen L.S., et al. 2020).

На сегодняшний день чрескожные эпикардиальные вмешательства у пациентов с желудочковыми тахикардиями – прерогатива исключительных, наиболее опытных экспертных центров лечения сложных пациентов.

Сразу после доступа к перикардиальной полости из нее аспирируется перикардиальная жидкость с целью надежного контакта картирующего и аблационного электродов с миокардом. Перикардиальная жидкость обогащена биологически активными

молекулами, в том числе содержит малые регуляторные РНК – микроРНК, высвобождаемые во внеклеточное пространство, выполняющие важную роль в межклеточной коммуникации. В литературе имеются данные о выраженной связи между дифференциально экспрессируемыми микроРНК и генами, ассоциированными с фиброзом, кодирующими белки, ответственные за ремоделирование внеклеточного матрикса (Kuosmanen S.M., et al. 2015). Определение экспрессии микроРНК, содержащихся в перикардиальной жидкости может быть дополнительным дифференциально-диагностическим признаком.

Таким образом, представляется актуальным изучение наличия и распространенности субэпикардиального электрофизиологического субстрата ЖТ при структурных заболеваниях сердца, предикторов эффективности эндо- и эпикардиальной аблации ЖТ, а также дополнительных диагностических критериев заболеваний на основании анализа молекул перикардиальной жидкости.

Цель исследования

Усовершенствовать подходы к диагностике локализации субстрата желудочковых тахикардий и прогнозу рецидивов после аблации с применением чрескожных эпикардиальных вмешательств.

Задачи исследования

1. Определить электрофизиологические признаки субэпикардиального субстрата желудочковых тахикардий при эндокардиальном картировании.
2. Определить выявляемость субэпикардиального электрофизиологического субстрата желудочковых тахикардий у пациентов с анамнезом инфаркта миокарда.
3. Оценить возможные различия экспрессии микроРНК в перикардиальной жидкости у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом, направленных на катетерную аблацию субстрата желудочковых тахикардий.
4. Изучить эффективность и безопасность эпикардиального вмешательства, в том числе как первой линии аблации субстрата желудочковой тахикардии, у пациентов со структурными заболеваниями миокарда.
5. Выявить электрофизиологические и клинические предикторы рецидивов желудочковых тахикардий при комбинированной/эпикардиальной аблации аритмогенного субстрата.

Научная новизна

1. Встречаемость субэпикардиального электрофизиологического субстрата у пациентов с постинфарктным рубцом при прямом эпикардиальном картировании составила 82% в исследованной группе пациентов.

2. Определены факторы, ассоциированные с рецидивом желудочковой тахикардии, у пациентов со структурными заболеваниями миокарда при эндо-эпикардальной аблации.
3. Экспрессия микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-206 и hsa-miR-3679-5p), в перикардальной жидкости у пациентов с желудочковыми тахикардиями на фоне аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и при постинфарктном кардиосклерозе существенно различается.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, помимо типичного неомогенного эндокардиального поражения миокарда, в подавляющем большинстве случаев (более 80%) встречаются субэпикардальные аритмогенные изменения. Однако одномоментная эндо-эпикардальная модификация субстрата не ассоциирована с меньшим риском рецидива тахикардии в сравнении с изолированной эндокардиальной аблацией.
2. При прогнозировании эффективности катетерного вмешательства следует учитывать факторы, ассоциированные с рецидивами желудочковых тахикардий при эндо-эпикардальной аблации.
3. Экспрессия микроРНК в перикардальной жидкости может иметь дополнительное диагностическое значение при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, в случае подтверждения результатов исследования на большей выборке пациентов.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным нерандомизированным с последовательным включением пациентов в группу исследования и группу контроля, в соответствии с критериями включения и письменном согласии пациентов на проведение чрескожного эпикардального доступа.

Методы статистической обработки данных включали анализ типа распределения данных, проведение параметрических и непараметрических тестов (зависимых и независимых переменных), построение и анализ кривых выживаемости Каплана-Майера.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Электрический шторм (необходимость выполнения трёх и более кардиоверсий за 24 часа ввиду рецидивирующей желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков) в анамнезе является независимым предиктором рецидива желудочковой тахикардии после комбинированной эндо-эпикардальной аблации.
2. Меньшая амплитуда комплекса QRS желудочковой тахикардии в III стандартном отведении электрокардиограммы ассоциирована с высоким риском рецидива желудочковой тахикардии в отдаленном периоде.

- У пациентов с преобладанием площади субэпикардального электрофизиологического аритмогенного субстрата по сравнению с эндокардиальным выше риск рецидива желудочковой тахикардии в отдаленном периоде наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем клинического материала (80 пациентов со структурным поражением миокарда, которым выполнено электрофизиологическое исследование, катетерная модификация субстрата ЖТ и проспективное наблюдение) позволяет сделать основные выводы.

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и тезисов на научных конференциях: конгресс Европейского Кардиологического Общества 2020 года (ESC congress 2020 - онлайн конгресс), конгресс Европейской Ассоциации Ритма Сердца 2020 года (EHRA congress 2020 - онлайн конгресс), конгресс Европейского Кардиологического Общества 2021 года (ESC congress 2021 - онлайн конгресс), Российский национальный кардиологический конгресс 2020 г., Казань; VIII Всероссийский съезд аритмологов, Томск, 2019 г.; Форум молодых кардиологов 2020 г. (онлайн-форум); IX Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям», Санкт-Петербург, 2021 г.

По результатам диссертации опубликовано 22 работы, в том числе, 8 полнотекстовых статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», из них 3 статьи на английском языке, одна - в журнале категории Q1 (SJR); список публикаций также содержит 2 монографии, 5 глав в монографиях, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), а также в образовательный процесс на кафедре сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), создана база верифицированных синхронных записей 12-канальных ЭКГ сигналов высокого разрешения и внутрисердечных электрограмм (регистрационный номер свидетельства 2021621884).

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – крупного научного проекта «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции» (соглашение №075-15-2020-800).

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и плана исследования, проводил консультирование и обследование пациентов; проводил электрофизиологические исследования, построение и анализ электроанатомических карт; осуществлял наблюдение пациентов в послеоперационном периоде; проводил научный и статистический анализ полученных данных; публиковал результаты проведенных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 10 таблиц, 13 рисунков, одно приложение. Указатель литературы включает 91 источник, из них 19 отечественных и 72 иностранных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование является проспективным наблюдательным нерандомизированным. В исследование были включены больные с наличием структурного заболевания миокарда (инфаркт миокарда в анамнезе, АКПЖ, дилатационная кардиомиопатия, миокардит в анамнезе и др.), показаниями к катетерной абляции ЖТ.

Критерии включения пациентов. Наличие любого из следующих факторов в сочетании с письменным согласием на участие в проспективном исследовании с изучением результатов абляции субстрата желудочковых тахикардий:

- Наличие показаний к абляции субстрата желудочковой тахикардии на фоне ишемического неклапанного структурного заболевания миокарда;
- Наличие показаний к абляции субстрата желудочковой тахикардии при анамнезе инфаркта миокарда;

Характер ишемических структурных заболеваний миокарда в исследовании ограничивался аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (в соответствии с критериями Международной рабочей группы 2010 года – «определенный» диагноз; «definite» diagnosis, 2010 International task force criteria for the diagnosis of ARVC/D), дилатационной кардиомиопатией, постмиокардитическим кардиосклерозом.

Письменное согласие пациента на эпикардальный доступ являлось критерием распределения в группу эпикардального картирования и абляции, в то время как несогласие на эпикардальный доступ – критерием распределения в группу контроля.

Критерии невключения пациентов:

- Нестабильная стенокардия или менее 30 дней с момента инфаркта миокарда;
- У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом неизвестная анатомия коронарных артерий или наличие стенозов коронарных артерий, требующих реваскуляризации;
- Наличие подвижного тромба в полости сердца;
- Перикардит в анамнезе;
- Перикардотомия в анамнезе;
- Предшествующая лучевая терапия в области грудной клетки;
- Наличие трехкомпонентной антитромботической терапии без возможности ее прерывания;

Схемы включения и наблюдения пациентов представлены на рисунке 1. Пациентам проводилось стандартное обследование: ЭКГ в покое; ЭхоКГ; суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ); коронарография (КАГ); программирование имплантированного устройства ИКД/ кардиоресинхронизирующего устройства с функцией ИКД (СРТ-Д); МРТ сердца с контрастированием гадолинием (при отсутствии ограничений).



Рисунок 1 - Схема включения пациентов с желудочковой тахикардией и структурным заболеванием миокарда

Наблюдение. После включения в исследование и проведения радиочастотной катетерной модификации субстрата, контроль СМЭКГ проводился в первые трое суток после операции в стационаре, далее пациенты проходили контрольные визиты через 6, 12 и 24 месяца. Регистрация рецидивов ЖТ проводилась при программировании ИКД, СРТ-Д и при проведении СМЭКГ. Пациенты из удаленных регионов отправляли результаты программирования имплантированных устройств и протоколы СМЭКГ по электронной почте. Программирование имплантированных устройств проводилось планово 1 раз в год или чаще при срабатывании ИКД.

Катетерное вмешательство проводилось в условиях рентген-операционной под наркозом с искусственной вентиляцией легких. Выполнялись доступы по методике

Сельдингера: к правой бедренной вене, правой бедренной артерии. Чрескожный доступ к перикардiallyму пространству осуществлялся путем субкисфoidalной пункции. Использовался двойной эндокардиальный доступ к левому желудочку - транссептально и ретроградно трансаортально. После этого внутривенно болюсно вводился гепарин в дозе 80-100 МЕ на 1 кг массы тела с дальнейшим поддержанием активированного времени свертывания крови больше 250 с. Вмешательство проводилось под контролем нефлюороскопической системы трехмерной навигации CARTO 3 (Biosense Webster, США). Для картирования и аблации использовался 3,5-миллиметровый аблационно-картирующий орошаемый электрод NaviStarThermocool или SmartTouch (Biosense Webster, США). У части пациентов для эпикардиального картирования был использован многополюсный навигационный электрод Pentaray (Biosense Webster, США). Выполнялась трехмерная реконструкция эндокардиальной поверхности миокарда левого или правого желудочка с вольтажным картированием (границы детекции рубцовых и измененных зон: 0,5 – 1,5 мВ при биполярной регистрации сигналов и 5,0 – 9,0 мВ для карт униполярных сигналов), затем проводилась реконструкция эпикардиальной поверхности левого и правого желудочков с вольтажным картированием. На картах отмечались зоны регистрации измененных потенциалов. При наличии рубцовых изменений на перегородочной стенке и индукции ЖТ после аблации в левом желудочке проводилось картирование и аблация в правом желудочке. Картирование проводилось на фоне синусового ритма или на фоне стимуляции правого или левого желудочка. Определение области локализации ЖТ проводилось по результатам активационного и стимуляционного картирования, а также на основании положительного эффекта от аблации. Оценивалась площадь аритмогенного субстрата на би- и униполярных картах, площадь области регистрации поздних и фрагментированных потенциалов на биполярных и униполярной картах.

Для индукции ЖТ проводилась программируемая стимуляция с 1, 2 и 3 экстрастимулами из верхушки правого желудочка и выходного тракта правого желудочка или из левого желудочка, а также частая залповая стимуляция желудочков. При индукции гемодинамически переносимой ЖТ проводилось entrainment-картирование. Стимуляция проводилась с помощью мультипрограммируемого многоканального стимулятора Micropace EPS 320 (Micropace, Австралия).

Селективная коронарография применялась до эпикардиального воздействия, для уточнения анатомии сосудов и предотвращения их повреждения. Безопасным для аблации было принято расстояние более 10 мм до коронарной артерии. Радиочастотные воздействия наносились в местах регистрации поздних и фрагментированных потенциалов до исчезновения или значительно снижения амплитуды потенциалов (на 85% и более). В

случае картирования зон входа/выхода ЖТ и каналов замедленного проведения внутри рубца, в этих зонах также проводилась абляция. Если проводилось картирование цикла ЖТ, то воздействия наносились в области «критического» истмуса тахикардии.

Параметры радиочастотного воздействия: 40-50 Вт, длительность каждого воздействия 10-40 секунд, скорость орошения электрода физиологическим раствором 30 мл/мин. Абляция считалась эффективной при отсутствии регистрации поздних и фрагментированных потенциалов и отсутствия захватов стимуляции (амплитуда 10В, длительность стимула 1 мс, цикл 500 мс) при повторном картировании зоны абляции.

После проведения абляции проводились повторные попытки индукции ЖТ. В остром периоде процедура считалась полностью эффективной при отсутствии индукции любой ЖТ; частично эффективной – при отсутствии индукции клинической ЖТ; неэффективной – при продолжающейся индукции клинической ЖТ. Индуцированная фибрилляция желудочков считалась неспецифической аритмией и не учитывалась в оценке острого эффекта.

Генетическое исследование. У 9 пациентов (6 пациентов с АКПЖ и 3 пациента с ПИКС) после осуществления чрескожного эпикардального доступа были взяты образцы эпикардальной жидкости для проведения анализа микроРНК. После забора перикардальную жидкость центрифугировали 3000 g при 4°C в течение 15 мин. Надосадочную жидкость собирали, дегидратировали, хранили при T -80 °C. Геномную ДНК выделяли из крови при помощи набора FlexiGene (Qiagen). Целевое секвенирование 108 генов, ассоциированных с кардиомиопатией и аритмией, было выполнено с использованием обогащения мишеней Haloplex (Agilent) с последующим секвенированием с использованием MiSeq (Illumina). Перед экстракцией РНК образцы дополнительно центрифугировали при 3000 g при 4 °C в течение 15 мин и полученный супернатант использовали для экстракции РНК. Малые РНК были извлечены с помощью набора RLT RNA Extraction Kit (Lexogen). Количество выбранных микроРНК оценивали методом количественной ПЦР. Проводился корреляционный анализ для изучения связи между данными секвенирования малых РНК и данными ПЦР в реальном времени.

Конечные точки исследования и дополнительные параметры оценки результатов. Первичная конечная точка – рецидив ЖТ на момент последнего визита пациента (не менее 6 месяцев после абляции).

Вторичные конечные точки – полный внутриоперационный эффект абляции (отсутствие индукции любых ЖТ); количество повторных процедур; нежелательные явления, связанные с процедурой; смерть.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 12 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, США). Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы и 25% и 75% квартилей в случае ненормального распределения. Для анализа различий показателей с распределением, отличным от нормального, применялся тест Манна-Уитни или Вилкоксона, для показателей с нормальным распределением t-критерий. Для категориальных переменных проводился анализ Хи-квадрат. Различия считались значимыми при значении $P < 0,05$. Расчет объема экспериментальной выборки определялся следующим образом: при предполагаемом эффекте параметров 0,2 (т.е. эффект выше среднего значения), статистической мощности исследования 80% и предполагаемом количестве предикторов в модели, равном 3 (например, этиология заболевания сердца, площадь изменённой электрической активности миокарда, неиндуцируемость тахикардии после аблации), необходимый размер выборки для проведения многовариантного регрессионного анализа – 76 пациентов. С учетом возможного выпадения из группы эпикардиального картирования - 10% пациентов, объем планируемой выборки составляет 80 пациентов, по 40 пациентов в группе исследования и группе контроля.

Результаты

В исследование включено 82 пациента: 39 - выполнено эндо-эпикардиальное картирование, 43- только эндокардиальное (группа контроля).

Клиническая характеристика пациентов. Группу исследования составили пациенты с ПИКС - 15 пациентов (38%), АКПЖ – 14 пациентов (36%), миокардитом – 6 пациентов (15%) и с другими заболеваниями миокарда было включено 4 пациента. Более половины пациентов имели сопутствующую гипертоническую болезнь (54% пациентов), у 15% пациентов имела место непароксизмальная форма фибрилляции предсердий, электрический шторм в анамнезе был у 11 пациентов (28%). ХСН II-IV ФК (NYHA) отмечена у 19 пациентов (49%), при этом 14 из них имели II ФК (NYHA). Комбинированная эндо-эпикардиальная аблация применялась первично у 17 пациентов. Предшествующие попытки РЧ модификации аритмогенного субстрата с временным эффектом или без эффекта ранее предпринимались у 22 пациентов (56%) (от 1 до 4-х процедур в анамнезе). Средний возраст на момент оперативного вмешательства составил 50 ± 16 лет, средняя ФВЛЖ - $46 \pm 14\%$, медиана индекса объема левого предсердия - 40 [МКД:32;54] мл/м², а медиана длины цикла клинической ЖТ - 375 [МКД:332; 471] мс. Также оценивались

параметры ЭКГ (средняя ширина QRS на синусовом ритме - 115 ± 33 мс, а медиана QTc на синусовом ритме - 462 [МКД:438;513]мс).

В группе эндо-эпикардимального картирования антиаритмическая терапия амиодароном проводилась у 21 пациента, из них 15 пациентов получали амиодарон в сочетании с бета-блокаторами, 11 пациентов получали только бета-блокаторы и у 4 больных применялся амиодарон в анамнезе, но был отменен из-за развития побочных эффектов. Все пациенты на момент проведения вмешательства получали бета-блокаторы. Группу контроля (изолированной эндокардиальной аблации) составили 43 пациента, из них 31 пациент (72%) с ПИКС в анамнезе, остальные заболевания миокарда (АКПЖ, миокардит и другие) были представлены в равных долях. Сопутствующая патология была представлена гипертонической болезнью у 81% пациентов, сахарный диабет 2 типа и ХОБЛ встречались у 23% пациентов, непароксизмальная форма фибрилляции предсердий и электрический шторм отмечались у 18% пациентов. Клиническую картину ХСН II-IV ФК (NYHA) имели 34 пациента (79%), при этом 25 из них имели II ФК (NYHA). Средний возраст на момент оперативного вмешательства составил 59 ± 10 лет, средняя ФВЛЖ составила $38 \pm 15\%$, а медиана индекса объема левого предсердия - 52 [МКД: 42; 64] мл/м², а медиана длины цикла клинической ЖТ - 333 [МКД: 300;392] мс. Предшествующие попытки РЧА аритмогенного субстрата были у 6 пациентов. Средняя ширина комплекса QRS на синусовом ритме составляла 136 ± 37 мс, а медиана QTc - 476 [МКД:445;511] мс. В группе только эндокардиального картирования (контроля) исходно антиаритмическую терапию амиодароном получали 29 пациентов, при этом у 24 пациентов амиодарон был назначен в сочетании бета-блокаторами. Бета-блокаторы, как единственный антиаритмический препарат, исходно получали 14 пациентов.

Картирование и аблация

Успешный эпикардимальный доступ был осуществлен у 37 из 39 пациентов в группе исследования. Анализ эндо- и эпикардимальных карт в группе исследования был проведен у 34 пациентов. Из анализа выпали 5 пациентов, у которых не было возможности провести анализ эндо- и эпикардимальных карт желудочков в связи с техническими сложностями (ограниченное картирование поверхности).

У 27 пациентов группы исследования (69%) регистрировались поздние потенциалы при эпикардимальном картировании, выполнена аблация этих участков. Эффективная аблация в остром периоде была отмечена у 32 пациентов (отсутствие индукции любой ЖТ), у 4 пациентов процедура была частично успешной. В 1 случае вмешательство было прекращено в связи с развитием тампонады после неудачной транссептальной пункции.

В группе эндо-эпикардального картирования, в 6 случаях аритмогенный субстрат располагался изолированно на эпикардиальной поверхности и у трех пациентов субстрат был выявлен только на эндокардиальной поверхности. Относительная площадь «рубца» (амплитуда $<0.5\text{мВ}$) на эпикардиальной поверхности преобладала над эндокардиальной: 12,5% [МКД:4,2 – 18,9] против 5,4% [МКД: 1,3-13,4], $P=0,04$ (Рисунок 2). Также отмечено преобладание площади миокарда с амплитудой сигнала менее 0,5 мВ на карте униполярных сигналов по сравнению с картой биполярных сигналов на эндокардиальной поверхности: только у 3 пациентов вычисляемый коэффициент был с отрицательным значением.

В группе только эндокардиального картирования (контроля) у 30 пациентов выявлено преобладание площади «рубца» на униполярной карте, по сравнению с биполярной 30,8 [МКД:14,8;45]% против 7,8 [МКД:4,5; 12,4]%, $p=0,000001$. Оценивалось соотношение площадей сигналов $<0.5\text{мВ}$ (униполярных и биполярных по формуле $(A-B)/(A+B)$), также отражающее преобладание аритмогенного субстрата на униполярной карте. При сравнении соотношения площадей «рубца» на уни- и биполярной картах эндокардиальной поверхности в группе исследования и в группе контроля была получена статистически достоверная разница: 0,51 [0,4; 0,8] против 0,31 [МКД:0,23;0,54], $P=0,003$. Таким образом, субстрат на униполярной карте превалировал над таковым на биполярной карте, и в группе исследования это соотношение было более выражено.

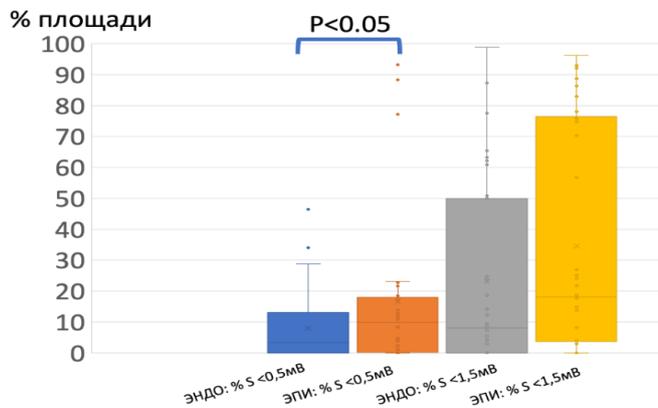


Рисунок 2 - Гистограммы, характеризующие относительные площади распространения низкоамплитудных электрических сигналов во всей группе пациентов

Примечание: относительная площадь (в процентах от общей площади поверхности) регистрации электрических потенциалов $<0,5\text{мВ}$ и $<1,5\text{мВ}$ на эндо- и эпикардиальных картах желудочков

Осложнения.

В группе исследования было зарегистрировано 2 тампонады сердца: в одном случае в результате неудачной попытки транссептальной пункции после выполненного эпикардиального картирования (потребовала хирургической коррекции), в другом случае -

гемоперикард после проведения эндомиокардиальной биопсии в конце вмешательства (выполнено чрескожное дренирование). Не было осложнений, непосредственно связанных с эпикардиальным доступом или аблацией.

В группе контроля было зарегистрировано 3 осложнения: у 1 пациента развился гемоперикард на фоне аблации, потребовавший чрескожного дренирования, у 1 пациента в области сосудистого доступа развилась ложная аневризма правой общей бедренной артерии, потребовавшая хирургической коррекции, и у 1 пациента сосудистый доступ осложнился диссекцией подвздошной артерии. Различий в частоте осложнений между группами не было ($P > 0,05$).

Отдаленные результаты.

В группе эндо-эпикардиального картирования в отдаленном послеоперационном периоде оценивали ряд факторов и их ассоциацию с рецидивом ЖТ через 6, 12 и 24 месяца.

На рисунке 3А представлена кривая Kaplan-Meier, характеризующая свободу от желудочковой тахикардии после индексной аблации. Обращает на себя внимание, что к 700 дню наблюдения (23 месяца) почти у половины пациентов возникает повтор желудочковой аритмии. При анализе риска повторения аритмии у пациентов с различной этиологией ЖТ, отмечается значительно меньшее количество рецидивов у лиц с постинфарктным кардиосклерозом (Рисунок 3Б). Значительно более высокий риск рецидивирования ЖТ отмечался у пациентов с электрическим штормом (Рисунок 3В).

В течение первых 6 месяцев рецидивы ЖТ были зарегистрированы у 7 (18%) пациентов (6 из них с ишемическими кардиомиопатиями), при этом чаще регистрировались рецидивы ЖТ у пациентов с сопутствующей непароксизмальной формой фибрилляции предсердий (43% рецидивов против 7% рецидивов у пациентов без персистирующей формы, $P = 0,03$).

У пациентов с рецидивом ЖТ было более высокое значение нормализованного отношения площади регистрации потенциалов $< 0,5$ мВ на эпикардиальной поверхности к таковой площади на эндокардиальной поверхности, чем у пациентов без рецидивов, а также была отмечена меньше амплитуда комплекса QRS на фоне ЖТ в III отведении. При этом у пациентов с рецидивами сама по себе относительная площадь «рубца» на эпикардиальной поверхности имела тенденцию к превалированию в сравнении с группой без рецидивов (медиана 18% против 12,6%, на границе статистической значимости, $P = 0,05$).

К 12-му месяцу наблюдения рецидивы ЖТ чаще регистрировались у пациентов с частичным острым эффектом, чем у лиц с полным эффектом (33% против 7% пациентов с рецидивами, $P = 0,02$). Хотя на границе статистической значимости, отмечалась тенденция к более частым рецидивам ЖТ у пациентов со сниженной ФВ. Была выявлена тенденция

ассоциации более высокой дозы бета-адреноблокаторов (в процентах от целевой дозы как в момент включения в исследование, так и на момент 12-месячного наблюдения) с рецидивом ЖТ в течение года.

В течение 24 месяцев после абляции чаще встречались рецидивы ЖТ у пациентов с наибольшим количеством предшествующих попыток РЧА субстрата в анамнезе (таблица 1). Также была выявлена значимая прямая корреляция между длиной цикла клинической ЖТ и превалированием рубца на эпикардиальной поверхности по сравнению с эндокардиальной ($\rho=0,58$).

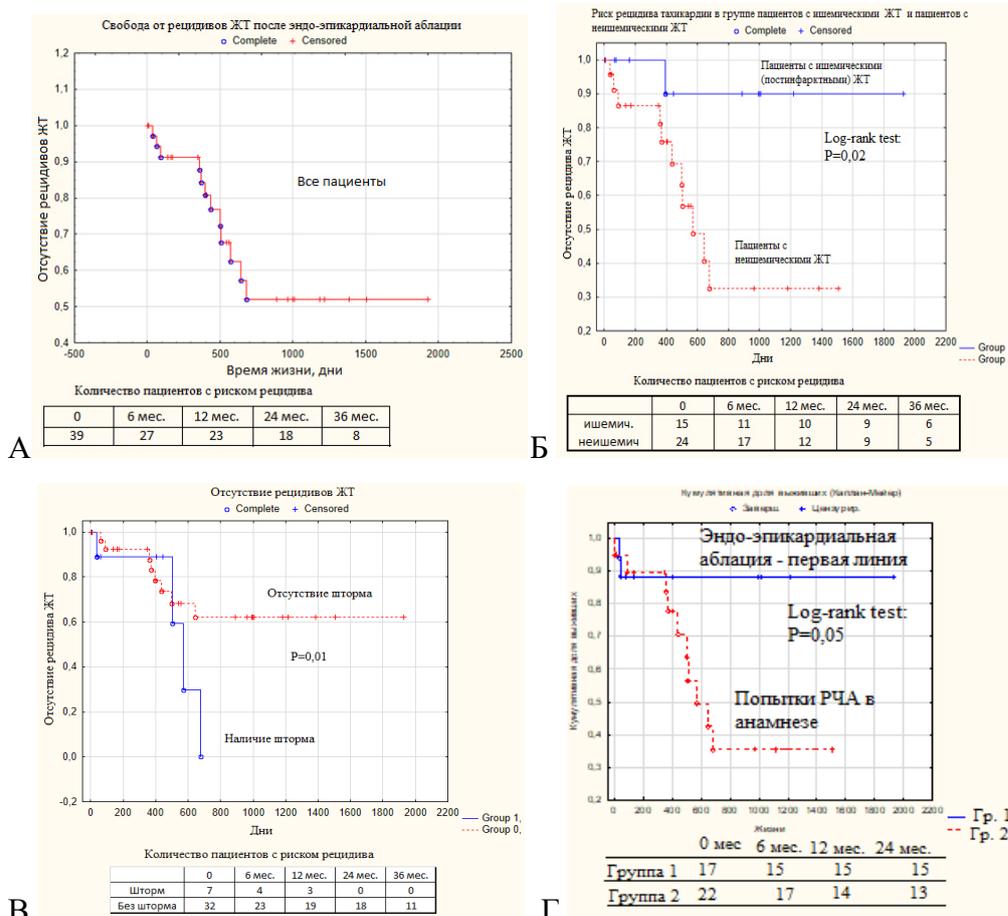


Рисунок 3 - Кривая выживаемости Карпан-Мейер: свобода от рецидивов желудочковой тахикардии после эндо-эпикардиальной абляции

Примечание: А - отсутствие рецидива ЖТ в общей группе пациентов. Б - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с постинфарктными ЖТ (группа 1) и пациентов с неишемическими ЖТ (группа 2). Log-rank test: P=0,02. В - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с наличием электрического шторма (группа 1) и без него (группа 2) на момент абляции ЖТ. Тест Кокса: P=0.01. Г - риск рецидива тахикардии в группе пациентов с эндо-эпикардиальной абляцией как вмешательством первой линии и у пациентов с попытками РЧА в анамнезе (Log-rank test: P=0,05)

В группе только эндокардиального картирования также оценивали ряд факторов и их взаимосвязь с рецидивом ЖТ в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 и 12 месяцев). Так, у 16 пациентов (37%) за все время наблюдения были зарегистрированы рецидивы желудочковой тахикардии.

Чаще регистрировались рецидивы ЖТ через 6 месяцев после операции у пациентов с преобладанием площади «рубца» на униполярной карте по сравнению с биполярной (0,54 [МКД:0,43;0,69] против 0,3 [МКД: 0,23; 0,53], $p=0,04$). Соотношение площадей оценивалось по формуле:

$$(A-B)/(A+B), \quad (1)$$

где А – площадь «рубца» на униполярной карте;

В – площадь «рубца» на биполярной карте.

Данная формула была предложена в настоящем исследовании, поскольку в некоторых случаях площадь регистрации измененных потенциалов составляла «0» на той или иной поверхности.

Через 12 месяцев чаще возникали рецидивы ЖТ у пациентов с исходно большим индексом объема левого предсердия (61 [МКД:56; 66] мл/м² против 48 [МКД: 41;56] мл/м², $p=0,03$). Через 24 месяца рецидивы ЖТ чаще регистрировались у пациентов с сопутствующей непароксизмальной формой ФП ($p=0,03$).

По сравнению с группой исследования (эндо-эпикардиальной абляции) в группе контроля (изолированной эндокардиальной абляции) количественно чаще встречались рецидивы ЖТ в отдаленном послеоперационном периоде, однако при оценке лог-ранговым критерием разница статистически незначима (Рисунок 4).

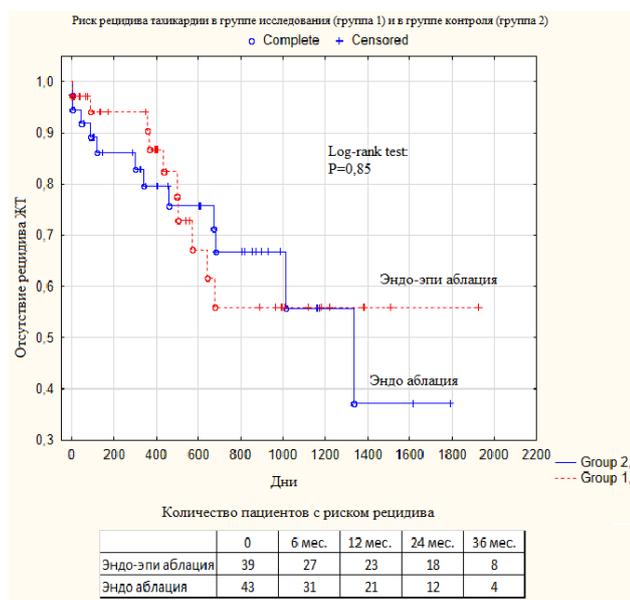


Рисунок 4 - Кривая выживаемости Kaplan-Meier: свобода от рецидивов желудочковой тахикардии после эндо-эпикардиальной абляции (группа исследования,

группа 1 на графике) и изолированной эндокардиальной аблации (группа контроля, группа 2 на графике). Log-rank test: $P=0,85$

В группе контроля обнаружена слабая корреляционная связь между шириной QRS на синусовом ритме и площадью «рубца» на униполярной карте ($\rho=0,45$) и умеренная корреляционная связь между амплитудой QRS в III стандартном отведении на фоне синусового ритма и площадью «рубца» на эндокардиальной биполярной карте ($\rho=0,64$). Также отмечалась умеренная прямая корреляционная связь между шириной комплекса QRS желудочковой тахикардии и площадью «рубца» как на биполярной ($\rho=0,55$), так и на униполярной ($\rho=0,51$) картах. Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между площадью «рубца» на униполярной карте и ФВЛЖ.

Предикторы рецидивов ЖТ в отдаленном периоде в популяции обследованных пациентов.

В группе обследованных пациентов унивариантный регрессионный пропорциональный анализ рисков Кокса выявил следующие параметры, ассоциированные с рецидивами ЖТ с наибольшей статистической значимостью: эндокардиальная аблация субстрата ЖТ ($\rho=0,02$) и длина цикла ЖТ на границе статистической значимости ($\rho=0,09$). При тестировании параметров в мультивариантной модели не было выявлено независимого предиктора рецидива ЖТ.

Группа исследования, подгруппа пациентов с постинфарктной ЖТ.

В подгруппе пациентов с ишемическим генезом ЖТ (15 пациентов) средний возраст составил $59,5 \pm 10,0$ лет, фракция выброса ЛЖ – 38% [МКД: 31-44%], длина цикла ЖТ – 400 мс [МКД: 368-474 мс], ИОЛП – 51 мл/м² [МКД: 40-63]. Была выявлена прямая корреляция между длиной цикла клинической ЖТ и соотношением площади рубца на униполярной и биполярной картах на эндокардиальной поверхности ($\rho=0,57$), а также заметная обратная связь между шириной комплекса QRS на синусовом ритме и соотношением площади «рубца» на униполярной и биполярной картах на эндокардиальной поверхности ($\rho=-0,66$).

Группа исследования, подгруппа пациентов с ЖТ на фоне неишемической кардиомиопатии.

В группе пациентов с ЖТ на фоне неишемической кардиомиопатии (15 пациентов) средний возраст на момент операции составил 45 ± 15 лет, средняя ФВ ЛЖ $51 \pm 13\%$, длина цикла ЖТ 360 [МКД: 332-450] мс. Была продемонстрирована заметная прямая корреляция между длиной цикла ЖТ и соотношением площади рубца на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях ($\rho=0,57$) и заметная обратная корреляция между шириной комплекса QRS ЖТ и соотношением площади рубца на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях ($\rho=-0,54$). Обращала на себя внимание значимая обратная корреляция между

амплитудой комплекса QRS в III отведении на синусовом ритме и соотношением площади «рубца» уни – и биполярной карт на эндокардиальной поверхности ($\rho=-0,7$). Таким образом, чем меньше амплитуда комплекса QRS в III отведении на синусовом ритме, тем больше площадь рубца на униполярной карте по сравнению с биполярной картой на эндокардиальной поверхности.

Группа исследования, подгруппа эпикардиального вмешательства как первой линии аблации

Первично эндо-эпикардиальный доступ применялся у 17 пациентов. Группу составили 10 пациентов с ПИКС, 4 пациента с АКПЖ и 3 с миокардитом. У одного пациента был электрический шторм в анамнезе. Через 6 месяцев после вмешательства у 2 пациентов регистрировались рецидивы ЖТ. В данной подгруппе пациентов не было осложнений, ассоциированных с эпикардиальным доступом, ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периоде.

Предикторы рецидивов ЖТ в отдаленном периоде в группе эндо-эпикардиального картирования

Средний период времени наблюдения пациентов составил $22,8 \pm 15,2$ месяцев, от 3 месяцев до 5 лет. Унивариантный регрессионный пропорциональный анализ рисков Кокса выявил следующие параметры, ассоциированные с рецидивами ЖТ с наибольшей статистической значимостью: ФВЛЖ $<35\%$ (на границе статистической значимости, $P=0,07$) и электрический шторм ($P=0,04$) до аблации. Оба параметра были тестированы в мультивариантной модели, при этом единственным независимо ассоциированным с рецидивом ЖТ фактором был факт электрического шторма на момент аблации (отношение рисков 4,32; 95% ДИ: 1,06-17,48; $P=0,04$).

Генетический анализ. Секвенирование РНК перикардиальной жидкости.

У 4 из 6 пациентов с АКПЖ были выявлены генетические варианты заболевания (PKP2, DSG2, and JUP) с мутациями в генах, кодирующих десмосомные протеины — плакофилин-2, десмоглеин-2 и соединительный плакоглобин. У одного пациента был выявлен вариант мутации гена FLNC, кодирующего актин-связывающий филамин С. У одного пациента не было выявлено специфичного для заболевания генетического варианта после полногеномного секвенирования. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом не было выявлено мутаций, ассоциированных с АКПЖ.

Секвенирование микроРНК выявило их присутствие во всех образцах перикардиальной жидкости. В каждом образце было обнаружено 145-411 микроРНК и идентифицировано 19 семейств микроРНК, представленных в перикардиальной жидкости двумя или более микроРНК. Поскольку перикардиальная жидкость может быть обогащена

сердечными микроРНК, оценивалось наличие известных, специфичных для кардиомиоцитов, микроРНК: hsa-miR-1-3p, -133a-3p, -208a-3p, -208b-3p, -486-5p и -486-3p. Анализ экспрессии выявил пять микроРНК, дифференциально экспрессирующихся между АКПЖ и контрольной группой (ПИКС). Среди дифференциально экспрессируемых микроРНК hsa-miR-1-3p и hsa-miR-21-5p анализ обогащения выявил выраженную ассоциацию между дифференциально экспрессируемым набором микроРНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая персистирующую фибрилляцию предсердий, ишемическую болезнь сердца, неуточненные заболевания сердца и аритмии. Был проведен корреляционный анализ пяти дифференциально экспрессируемых уровней микроРНК, измеренных с помощью секвенирования малых РНК и полимеразной цепной реакцией в реальном времени (кПЦР). Наблюдалась частичная корреляция между секвенированием малых РНК и результатами кПЦР: только три из пяти микроРНК, дифференциально экспрессируемых между АКПЖ и группой ПИКС, показали сильную корреляцию между двумя методами, используемыми для количественной оценки. В результате проведенной работы был описан состав микроРНК перикардиальной жидкости и выявлены пять дифференциально экспрессируемых микроРНК.

Заключение

Различная эффективность РЧА в лечении «субстратных» ЖТ (при структурном поражении миокарда) во многом обусловлена этиологией субстрата. После комбинированной эндо-эпикардиальной аблации субстрата ЖТ чаще регистрировались рецидивы желудочковой тахикардии у пациентов с неишемическим структурным заболеванием миокарда по сравнению с пациентами с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе.

Наличие электрического шторма является независимым предиктором рецидива ЖТ при наблюдении до 5 лет после эндо-эпикардиальной аблации.

Наличие персистирующей/постоянной формы фибрилляции предсердий ассоциировано с рецидивом ЖТ в течение первых 6 месяцев.

У пациентов с преобладанием эпикардиального аритмогенного субстрата над эндокардиальным выше риск рецидива ЖТ в течение первых 6 месяцев после эндо-эпикардиальной аблации.

У пациентов со структурными заболеваниями сердца отличается состав перикардиальной жидкости в связи с различной степенью экспрессии микроРНК. Количественный и качественный анализ содержащихся в перикардиальной жидкости микроРНК может быть использован как дополнительный инструмент в дифференциальной диагностике структурных заболеваний сердца.

Выводы

1. Преобладание площади регистрации сниженной амплитуды электрической активности на униполярной вольтажной карте желудочков (<9 мВ) по сравнению с площадью зоны снижения биполярной электрической активности (<1.5 мВ) на эндокардиальной поверхности свидетельствует о наличии субэпикардального электрофизиологического субстрата желудочковых тахикардий.
2. У пациентов с анамнезом инфаркта миокарда в 82% случаев выявлено наличие электрофизиологических признаков аритмогенного субстрата на эпикардиальной поверхности левого желудочка.
3. В перикардиальной жидкости выявлено пять микроРНК (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-122-5p, hsa-miR-206 и hsa-miR-3679-5p), дифференциально экспрессирующихся у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка и постинфарктным кардиосклерозом. При подтверждении данного результата на большей выборке пациентов, анализ экспрессии микроРНК может быть полезен в дифференциальной диагностике аритмогенной кардиомиопатии.
4. Комбинированная эндо-эпикардиальная абляция - эффективный метод купирования желудочковых тахикардий у пациентов со структурными заболеваниями сердца. Частота рецидивов желудочковых тахикардий в отдаленном периоде ниже у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, чем у пациентов с неишемическим поражением миокарда (13,3% против 37,5% при наблюдении до 5 лет). В качестве первой линии абляции субстрата желудочковой тахикардии, эндо-эпикардиальное вмешательство целесообразно у некоторых пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, поскольку поражение миокарда может носить трансмуральный характер и электрофизиологический субстрат, требующий абляции будет располагаться на субэпикардиальной поверхности, а также при неишемических структурных заболеваниях миокарда, с эффективностью 86% в течение первых 6 месяцев после абляции. Как первая линия абляции, эпикардиальное вмешательство может быть относительно безопасным в учреждениях со значительным опытом выполнения данных вмешательств.
5. Наличие электрического шторма (необходимость выполнения 3 и более кардиоверсий за 24 часа ввиду рецидивирующей желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков) является независимым предиктором рецидива ЖТ при наблюдении до 5 лет после эндо-эпикардиальной абляции. В общей популяции пациентов, направленных на катетерную абляцию субстрата желудочковой тахикардии, эпикардиальная абляция - фактор, ассоциированный с отсутствием рецидива тахикардии, однако это не является

независимым предиктором успеха лечения. Другие клинические и электрофизиологические факторы ассоциированы с повышенным риском рецидива желудочковых тахикардий после эпикардальной аблации: анамнез непароксизмальной фибрилляции предсердий, преобладание площади эпикардального аритмогенного субстрата (низкоамплитудной электрической активности) над площадью эндокардиального субстрата при биполярном картировании.

Практические рекомендации

1. При проведении эндокардиального вольтажного картирования у пациентов с желудочковыми тахикардиями и структурной патологией сердца следует проводить сравнение площади низкоамплитудного миокарда как на биполярной, так и на униполярной картах (пороги анализа амплитуды сигнала 1,5 мВ и 9 мВ, соответственно), так как преобладание площади сниженной амплитуды униполярного сигнала ассоциировано с наличием субэпикардального аритмогенного субстрата. Для оценки соотношения площадей регистрации измененных потенциалов целесообразно использовать формулу:

$$(A-B)/(A+B), \quad (1)$$

где А – площадь регистрации измененных потенциалов на карте униполярных потенциалов;

В – площадь регистрации измененных потенциалов на карте биполярных сигналов.

Формула позволяет оценить соотношение площадей в нормализованном диапазоне от -1 до +1.

2. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и желудочковой тахикардией выполнение комбинированной эндо-эпикардальной аблации целесообразно при неэффективности первичной эндокардиальной процедуры.
3. У пациентов с желудочковыми тахикардиями на фоне неишемической кардиомиопатии и неэффективной антиаритмической терапией следует индивидуально определять целесообразность эндо-эпикардальной аблации как первой линии лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

1. В дальнейших исследованиях целесообразно проведение анализа эффективности эпикардального картирования и аблации в качестве первой линии инвазивного лечения желудочковых тахикардий в группах пациентов с отдельными нозологиями неишемических заболеваний миокарда с очень отдаленными сроками наблюдения.
2. Целесообразно исследование экспрессии микроРНК перикардальной жидкости у пациентов с желудочковыми тахикардиями при других структурных заболеваниях миокарда (постмиокардитический кардиосклероз, амилоидоз, саркоидоз и другие), что

может иметь важное диагностическое значение и способствовать развитию более точных критериев диагностики заболеваний.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Эндокардиальное и эндо-эпикардиальное картирование и абляция при желудочковых аритмиях у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / К. А. Симонова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2020. - Т. 27. - №. 1. – С. 12-20.
2. Симонова, К. А. Роль эпикардиального картирования и абляции в лечении желудочковых тахикардий / К. А. Симонова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – №. 4. - С. 138-145.
3. «Прицельная» эндомиокардиальная биопсия в диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка у пациентов, направленных на катетерную абляцию желудочковых аритмий / К. А. Симонова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №.7. – С. 88-92.
4. Epicardial arrhythmogenic substrate in patients with postinfarction ventricular tachycardia: a pilot electrophysiological mapping study / К. А. Simonova [et al.] // Journal of Arrhythmology. – 2020. – V. 27. – P. 22-27.
5. Чрескожное эпикардиальное картирование и абляция субстрата желудочковой тахикардии у пациента после перикардотомии: клиническое наблюдение / К. А. Симонова [и др.] // Вестник аритмологии. - 2022. - №. 29(1). - С. 45- 49.
6. Предикторы рецидивирования желудочковых тахиаритмий в отдаленном периоде после комбинированной эндо-эпикардиальной абляции у пациентов со структурной патологией сердца / К. А. Симонова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2022. - № 29(2). – С. 17-29.
7. Different expression of miRNAs in pericardial fluid in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ischemic heart disease undergoing ventricular tachycardia ablation / A. A. Khudiakov, D. D. Panshin, Y. V. Fomicheva, A. A. Knyazeva, K. A. Simonova, D. S. Lebedev, E. N. Mikhailov, A. A. Kostareva // Front. Cardiovasc. Med. - 2021. – V. 19(8). – N. 647812.
8. Creation of a database of verified synchronous recordings of 12 channel high resolution ECG signals and intracardiac electrograms / Z. M. Yuldashev, H. Solieman, D. S. Ripka, A. P. Nemirko, L. A. Manilo, D. S. Lebedev, E. N. Mikhailov, K. A. Simonova // Biomedical engineering. - 2021. - V. 55. - N. 4. - P. 273-277.

9. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца: учеб. пособие. — 2-е изд., испр. и доп. / М. А. Вандер, Н. З. Гасимова, С. В. Гарькина, С. В. Гуреев, Э. И. Кондори Леандро, Т. А. Любимцева, К. А. Симонова, О. Ф. Стовпюк; ред. Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов — М.: Российское кардиологическое общество, 2021. — 116 с. ISBN 978_5_6044101_2_7.
10. Endocardial vs endo-epicardial ablation of ventricular arrhythmia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a single center experience / К. А. Simonova [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – V. 41. – P. 433
11. Epicardial abnormal electrical activity in unselected patients with ischemic ventricular tachycardia: a pilot mapping study / К. А. Simonova [et al.]. // *EHRA 2020 online congress*. - Abstract book. - P. 357.
12. Epicardial ventricular tachycardia in a young patient after myocarditis: the role of multimodality imaging in diagnosis and safe catheter ablation in the vicinity of coronary artery and the phrenic nerve / К. А. Simonova [et al.] // *EHRA 2020 online congress*. – Abstract book. - P. 357.
13. Electrophysiological predictors of ventricular tachycardia recurrence in patients with structural heart disease after combined endo-epicardial substrate catheter ablation / К. А. Simonova [et al.] // *ESC congress, 2021*. - *European Heart Journal*. – V.42. - Supplements.1. - ehab724.0385.