

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-4-33-41>

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В АРИТМОЛОГИИ

И.А.Таймасова¹, В.А.Васковский¹, Е.А.Артюхина¹, Н.А.Антипина², А.А.Николаева², Г.Ю.Смирнов²,
В.А.Сизов¹, А.Е.Букарев¹, О.В.Фадеева¹, А.В.Голанов², А.А.Потапов², А.Ш.Ревিশвили¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ²ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва

В связи с широкой распространенностью различных нарушений ритма сердца, разрабатываются новые стратегии лечения и ведения пациентов с аритмиями. Одной из перспективных стратегий коррекции нарушений ритма, рефрактерных к современным методам лечения, является стереотаксическая радиоабляция тахиаритмий. В публикации представлен обзор экспериментальных и клинических исследований в области радиоабляции различных участков сердца с целью воздействия на субстрат аритмий; описано первое экспериментальное исследование по применению стереотаксической радиоабляции сердца в Российской Федерации.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; желудочковая тахикардия; лучевая терапия; роботическая радиохирургия; электроанатомическое картирование; стереотаксическая радиоабляция тахиаритмий; неинвазивная аритмология

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Рукопись получена: 10.07.2020 **Исправленная версия получена:** 13.08.2020 **Принята к публикации:** 15.08.2020

Ответственный за переписку: Васковский Валентин Анатольевич, E-mail: vvaskov03@mail.ru

Для цитирования: Таймасова ИА, Васковский ВА, Артюхина ЕА, Антипина НА, Николаева АА, Смирнов ГЮ, Сизов ВА, Букарев АЕ, Фадеева ОВ, Голанов АВ, Потапов АА, Ревিশвили АШ. Возможности и перспективы применения стереотаксической радиохирургии для проведения неинвазивных вмешательств в аритмологии. *Вестник аритмологии.* 2020;27(4): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-4-33-41>.

OPPORTUNITIES AND PERSPECTIVES OF STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR NON-INVASIVE
ARRHYTHMOLOGY INTERVENTIONS

I.A.Taymasova¹, V.A.Vaskovskiy¹, E.A.Artukhina¹, N.A.Antipina², A.A.Nikolaeva², G.Y.Smirnov², V.A.Sizov¹,
A.E.Bukharev¹, O.V.Fadeeva¹, A.V.Golanov², A.A.Potapov², A.Sh.Revishvili¹

¹A.V.Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia, ²N.N.Burdenko National Medical
Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Because of the high prevalence of different types of arrhythmias in population, new strategies and treatment methods are being developed by medical communities. The most perspective strategy for treating refractory arrhythmias is stereotactic radioablation. This article presents the review of experimental and clinical researches of radioablation of different heart zones and describes the first experimental study of stereotactic heart radioablation in Russian Federation.

Key words: atrial fibrillation; ventricular tachycardia; radiation therapy; robotic radiosurgery; electroanatomical mapping; stereotactic tachyarrhythmia radioablation; non-invasive arrhythmology

Conflict of Interests: nothing to declare.

Received: 10.07.2020 **Corrected version received:** 13.08.2020 **Accepted:** 15.08.2020

Corresponding author: Vaskovskiy Valentin, E-mail: vvaskov03@mail.ru

For citation: Taymasova IA, Vaskovskiy VA, Artukhina EA, Antipina NA, Nikolaeva AA, Smirnov GY, Sizov VA, Bukharev AE, Fadeeva OV, Golanov AV, Potapov AA, Revishvili ASH. Opportunities and perspectives of stereotactic radiosurgery for non-invasive arrhythmology interventions. *Journal of Arrhythmology.* 2020;27(4): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-4-33-41>.

Широкая распространенность тахиаритмий в мировой популяции заставляет ведущие научные сообщества искать новые подходы, направленные на повышение эффективности и безопасности уже из-

вестных методик лечения. Самой распространенной формой аритмии в человеческой популяции является фибрилляция предсердий (ФП), существенно влияющая на качество жизни пациентов. Ей в среднем стра-

дает 1,5-2% населения планеты [1]. ФП не имеет географической привязки к определенной территории, но заболеваемость и распространенность данной аритмии существенно колеблется в зависимости от возраста пациентов. Так, в возрасте 40-50 лет ФП страдают менее 0,5% пациентов, а в возрасте старше 75 лет - до 15% лиц в популяции [2]. По данным крупного американского рандомизированного исследования «SAFE», заболеваемость варьирует в пределах 1,1-1,5% в год и имеет тенденцию к росту вследствие увеличения продолжительности жизни и «старения» населения как в развитых, так и в развивающихся странах. При сохранении этой тенденции, распространенность и заболеваемость ФП к 2050 году увеличится более чем в два раза, что повлечет за собой увеличение смертности и количества тяжелых осложнений аритмии, влекущих невосполнимые потери трудоспособного населения. ФП способствует увеличению количества госпитализаций, повышению материальных затрат государств на реабилитацию и лечение пациентов с выявленной аритмией, в том числе у пациентов, перенесших тяжелые инвалидизирующие ишемические инсульты [2-5].

В современном представлении «золотым стандартом» немедикаментозного лечения ФП являются интервенционные катетерные процедуры, появившиеся в конце XX столетия в качестве экспериментального метода лечения аритмий. Данная технология достаточно быстро эволюционировала в эффективную методику лечения подавляющего большинства аритмий сердца (эффективность около 100%, например, при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта), имеющей своё применение практически в любом разделе аритмологии в виде рекомендаций с высокими уровнями доказанной эффективности. Однако в отношении ФП использование методик катетерной абляции не всегда имеет столь высокие и обнадеживающие результаты [5].

За время существования методики катетерной абляции ФП было проведено множество исследований различных стратегий и методик абляции. Только из широко применяемых в мировой практике видов энергии для получения абляционного повреждения можно выделить три вида, в той или иной степени и с разной эффективностью использующихся в процедурах абляции: радиочастотная абляция (РЧА), криоабляция и лазерная абляция. В клинической практике наиболее распространенными и исследованными методиками являются катетерная РЧА и криоабляция. Однако, отдаленные результаты эффективности вышеуказанных методик достаточно противоречивы (особенно при персистирующих формах ФП). Отдаленная эффективность РЧА при пароксизмальной форме ФП составляет 50-75% в течение 1 года у пациентов без структурной патологии сердца [5, 6].

Среди осложнений методик катетерной абляции ФП преобладают «механические» повреждения предсердий (с исходом в тампонаду сердца), легочных вен (ЛВ) (стенозы ЛВ) и близко распо-

ложенных органов (предсердно-пищеводная фистула, повреждение диафрагмального нерва); а также эмболические осложнения во время и после проведения процедуры абляции (инсульт, транзиторная ишемическая атака, воздушная эмболия). Частота вышеописанных осложнений по данным «Первого Всемирного опроса по ФП» колеблется от 0,6% до 3%, а летальность от них составляет порядка 0,1% [7]. Кроме того, интервенционные процедуры при лечении ФП достаточно продолжительны по времени (несколько часов) и, несмотря на развитие нефлюороскопических методов картирования, проводятся при использовании флюороскопии.

Актуальным является также вопрос эффективного лечения жизнеугрожающих тахикардий у пациентов со сниженной насосной и сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ) сердца и, как следствие, перенесенного инфаркта миокарда, желудочковых тахикардий (ЖТ) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Связанный с постинфарктным рубцом механизм «re-entry», является наиболее часто встречаемым и лежащим в основе устойчивой мономорфной ЖТ при ишемической болезни сердца [8, 9].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются основным средством первичной и вторичной профилактики ВСС. Однако рецидивирующие шоки ИКД оказывают физиологические и психологические побочные эффекты. Только у 20% пациентов с ИКД, имплантированными с целью первичной профилактики ВСС, в течение 3-5 лет после имплантации наблюдаются один или более эпизодов спонтанной ЖТ [10, 11]. Шоковые разряды ИКД являются болезненными и травмирующими событиями для пациентов, следовательно, значительной группе больных требуется лечение для уменьшения и предотвращения возникновения таких эпизодов [10].

Антиаритмические препараты, используемые для уменьшения количества срабатываний ИКД, не оказывают существенного влияния на снижение общей смертности. Кроме того, эти препараты имеют существенные побочные эффекты, такие как развитие «проаритмического эффекта» и ухудшение течения

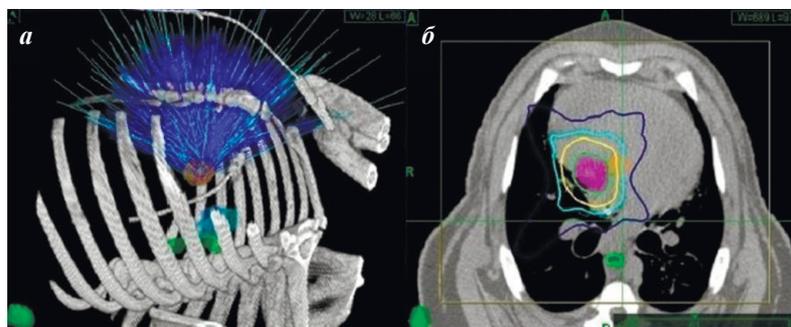


Рис. 1. Система дозиметрического планирования MultiPlan: а - трехмерная реконструкция костной системы, анатомических структур с обозначенными направлениями облучения, б - дозовое распределение на аксиальном срезе, проходящем через мишень и прилегающие структуры, с высоким градиентом дозы за пределами мишени. Адаптировано из: Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. Heart Rhythm. 2010;7(6): 802-810.

сердечной недостаточности. РЧА ЖТ применяется у пациентов с ишемической кардиомиопатией для лечения и профилактики рецидивов ЖТ [10] и является I классом показаний к проведению электрофизиологического исследования и РЧА полиморфных и мономорфных ЖТ у пациентов с имплантированными ИКД и неоднократными срабатываниями кардиовертера вследствие устойчивой ЖТ [9]. Однако применение данной методики не всегда является эффективным вследствие сложной и труднодоступной локализации «зоны интереса», невозможности выполнения трансмурального воздействия в желудочках сердца, а также нестабильности гемодинамики при картировании на тахикардии, что в ряде случаев требует обеспечения пациента вспомогательным (искусственным) кровообращением [10].

В последние десятилетия стереотаксическое облучение патологических очагов различной природы с помощью линейных ускорителей заряженных частиц становится все более распространенным методом лучевой терапии в онкологии (преимущественно в приложении к новообразованиям центральной нервной системы). В стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии используются современные технологии, которые позволяют подводить излучение к «мишени» с большого количества направлений и с высокой степенью прецизионности. Это обеспечивает конформное (совпадающее по объему с объемом патологического очага) облучение, максимально снижая воздействие на окружающие «здоровые» ткани и минимизируя острые и отсроченные лучевые осложнения [12].

Высокая эффективность и безопасность лучевой терапии с использованием линейных ускорителей электронов и протонов со стереотаксическим подходом, появление совершенных систем навигации и планирования процедуры, в том числе и с учетом движения анатомических структур, позволило применять данный метод лечения при болезнях непрерывно движущихся органов, например, заболеваниях дыхательной и сердечной систем. Показана высокая эффективность стереотаксического облучения при первичных и метастатических опухолях

легких. Эти результаты, учитывая схожесть задач в онкологии и аритмологии (создание стойкого и точного повреждения ткани органа с формированием в последующем фиброза и как следствие, «блока проведения»), позволили начать экспериментальные и доклинические исследования по применению этой технологии для лечения тахиаритмий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАБОТЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ В АРИТМОЛОГИИ

Одним из первых крупных экспериментальных исследований в этой области является работа Arjun Sharma et al. (2010) и группы авторов из Саттеровского Медицинского Исследовательского Института (Сакраменто, Калифорния, США) [13], в которой поэтапно описывается разрабатываемая методика стереотаксического лучевого воздействия на различные участки миокарда и проводящей системы сердца. Исследование выполнялось на 16 свиньях, которые были разделены на группы с различной локализацией мишени: в кататрикуспидальном истмусе (КТИ), атрио-вентрикулярном (АВ) узле, устьях ЛВ и ушке левого предсердия (ЛП) сердца с использованием различных нагрузочных доз (от 16 до 80 Гр) и последующим наблюдением в течение 196 дней [13].

В качестве источника излучения использовалась роботизированная система для стереотаксической радиохирургии CyberKnife (Accuray, США). Данная установка позволяет обеспечить высокую точность навигации и подведения дозы к мишени с помощью ортогональных рентгеновских снимков, выполняющихся при укладке пациента и в процессе проведения облучения. При этом для навигации могут использоваться как прилегающие к патологическому объему костные структуры (позвоночник и др.), так и имплантированные в мягкие ткани рентгеноконтрастные метки. Если облучаемый объем неподвижен относительно костных структур, то установка меток не требуется. Для точного определения положения подвижного органа или ткани лучше использовать метки, смещающиеся вместе с мишенью.

Перед началом планирования облучения всем животным выполнялась 10-ти фазовая компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для создания трехмерной объемной модели зоны воздействия в течение полного дыхательного и сердечного циклов [14]. Данные КТ загружались в систему дозиметрического планирования MultiPlan (Accuray, США). Проводилось оконтуривание мишени (очерчивание границ зоны воздействия, точность $1,1 \pm 0,3$ мм) в каждом срезе КТ (обычно в аксиальном). Также оконтуривались радиочувствительные структуры, прилегающие к зоне

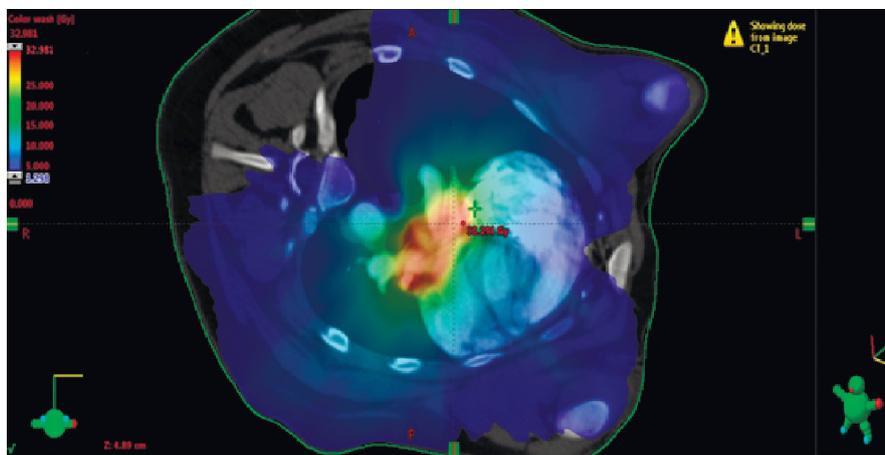


Рис. 2. Пример радиооблучения устьев легочных вен, выполненной в рамках эксперимента на свиньях. Данные МСКТ сердца с контрастированием в системе планирования Eclipse (левые легочные вены и коллектор правых легочных вен). Зона терапевтической дозы (30 Гр) отмечена красным.

воздействия (коронарный синус, коронарные артерии, пищевод и т.д.) для последующего эффективно-го снижения в них дозы ионизирующего излучения. Далее, с помощью автоматических методов расчета и оптимизации дозового распределения, создавался план облучения, обеспечивающий подведение необходимой терапевтической дозы к мишени при минимальном воздействии на окружающие нормальные ткани (рис. 1).

В случае навигации по рентгеноконтрастным меткам животным в «зону интереса» эндоваскулярно имплантировались золотые метки (2x1x2 мм). Наличие меток значительно облегчало процедуру оконтуривания и позволяло более точно осуществлять укладку животного и навигацию во время облучения. Данная методика оказалась более точной для определения зоны предполагаемого воздействия системы радиоабляции [13].

Перед процедурой выполнялось электроанатомическое картирование правого и левого предсердий с помощью навигационной системы CARTO XP (Biosense Webster, США) с построением вольтажной карты. Сама же процедура стереотаксической абляции выполнялась под общей анестезией. После процедуры повторно выполнялись электроанатомическое картирование и чреспищеводная эхокардиография. После воздействия на АВ-узел свиньям имплантировался электрокардиостимулятор (ЭКС) в режиме VVI 30 имп/мин, а после воздействия в КТИ выполнялось электрофизиологическое исследование для проверки двунаправленного блока проведения через КТИ.

По результатам исследования электрофизиологический эффект развивался не позднее 90 дней и заключался в формировании двунаправленного блока при воздействии в КТИ при дозе 40 Гр, АВ-блокады III степени при воздействии на АВ-узел при всех диапазонах доз (40-70 Гр), снижения вольтажа спайковой активности ($\leq 0,05$ мВ) в устьях ЛВ (в диапазоне 38-40 Гр) и ушке левого предсердия (доза 38 Гр). «Проаритмического» эффекта от воздействий не было зарегистрировано [13].

Проведенный анализ полученных данных позволил изменить тактику определения зоны воздействия в КТИ. Изначально зона определялась относительно позвоночника без учета респираторных и сердечных циклов. Далее тактика была изменена с учетом данных циклов, что оказалось эффективным и привело к развитию двунаправленного блока проведения через КТИ.

В исследовании M.Refaat et al. (2017) для оценки эффективности стереотаксического метода лечения аритмии были

включены 5 свиней, которым выполнялась абляция АВ-узла [15]. Непосредственно перед процедурой животным были имплантированы ЭКС в режиме VVI 40 имп/мин. Далее под общей анестезией выполнялось 4D-мультиспиральная КТ с контрастированием с использованием поверхностных меток, которые были позиционированы в проекции сердца. Диастолическая и систолическая фазы компьютерных томограмм с шагом 1 мм были обработаны программой для планирования лечения (Panther, США). На основании данных КТ кардиологом совместно с радиологом было выполнено оконтуривание зоны АВ-узла (мишени) и критических органов и тканей, характеризующихся высокой радиочувствительностью. С помощью системы планирования создавался план облучения, обеспечивающий подведение трем свиньям 35 Гр и двум - 40 Гр к мишени и резкое снижение дозы в окружающих критических структурах. Во время процедуры дыхательные движения ограничивались специальным оборудованием для иммобилизации. В среднем процедура продолжалась от 3 до 4 часов.

Проверка ЭКС на наличие АВ-блокады проводилась один раз в неделю. При развитии полной АВ-блокады выполнялась аутопсия. В общей сложности у двух свиней полная АВ-блокада развилась через 2 месяца после проведения процедуры, у остальных позже. При аутопсии на анализ были взяты материалы из АВ-узла и смежных органов. В препаратах АВ-узла наблюдались явления нарушения архитектоники ткани и дезорганизации внутриклеточных структур, а также некрозы и отложения фибрина. При гистологическом исследовании в препаратах печени, легких, пищевода патологических изменений найдено не было. Несмотря на успех проведенного исследования, авто-

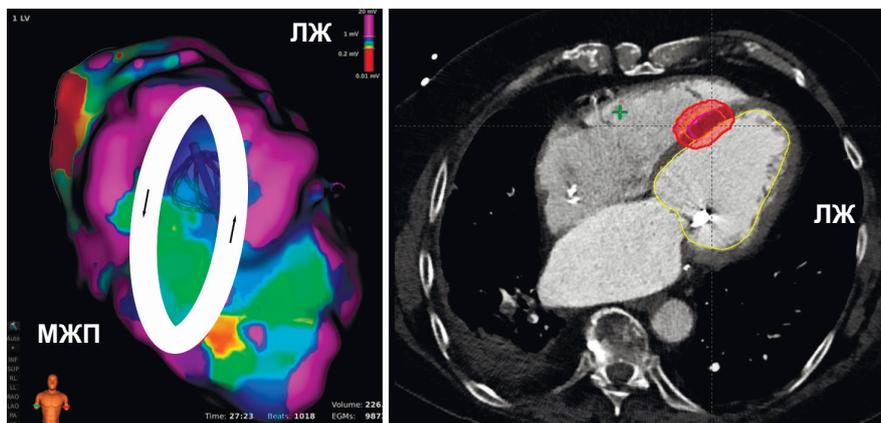


Рис. 3. Радиоабляции желудочковой тахикардии. Слева - изображение левого желудочка (ЛЖ) сердца и межжелудочковой перегородки (МЖП), полученное при высокоплотном вольтажном картировании на системе Rhythmia (Boston Scientific, США), белым овалом отмечено «re-entry» около 3,6x1,5 см в межжелудочковой перегородке и соответствующая осевая плоскость при радиоабляции, показанная в системе планирования Eclipse (Varian, США) (справа), показывающая локализацию клинического объема мишени в перегородке (оранжевый круг) и объем планирования, который включал допуски на движение и другие погрешности - 5 мм (красный круг). Адаптировано из: Blanck O, Buegy D, Vens M, et al. *Radiosurgery for ventricular tachycardia: preclinical and clinical evidence and study design for a German multicenter multiplatform feasibility trial (RAVENTA)*. *Clin Res Cardiol*. 2020;36(1): 67-74.

ры рекомендуют учитывать дыхательные и сердечные циклы для прицельного воздействия, а также отмечают значимость эндокардиальных меток. С учетом этих замечаний, по мнению исследователей, эта технология может являться полноценным методом лечения различных аритмий.

Эффект стереотаксической радиоабляции при воздействии на ЛВ в экспериментальных моделях подробно описан в исследовании P.C.Zei et al. (2018) [16]. В исследование были включены 17 собак и 2 свиньи. На первом этапе животным имплантировались эпикардиальные метки вблизи правой верхней ЛВ (ПВЛВ) и левой верхней ЛВ (ЛВЛВ) через торакотомный разрез, после чего была выполнена мультиспиральная (МС) КТ с контрастированием с шагом 1,25 мм с захватом сердца, крупных сосудов и прилежащих структур в радиусе 3 см. Следующим этапом выполнялось электроанатомическое картирование левого предсердия с построением активационной и вольтажной карт (CARTO 3, Biosense Webster, США). Полученная информация загружалась в систему для планирования лечения Multiplan 2.1. (Accuray Inc, США), после чего производилось «оконтурирование мишени». Оконтуривание выполнялось таким образом, что в центре просвета каждой вены выставлялась «метка», в которой проецировался круг определенного диаметра и накладывался на периметр ЛВ. Нижние ЛВ были анатомически непригодны для оконтуривания подобным образом из-за раннего ветвления вен. В последующем ЛВЛВ не подвергалась воздействиям

из-за значительного смещения во время дыхательных движений, соответственно, эффект оценивался только в ПВЛВ. После оконтуривания выполнялась радиоабляция с помощью установки CyberKnife. Специальная система Synchrony System отслеживала движения зоны воздействия с учетом респираторного цикла определяемого по эпикардиальным меткам.

Животные были разделены на 4 группы по дозе воздействия: 15 Гр, 20 Гр, 25 Гр и 35 Гр. В среднем процедура длилась 69,5±42,3 мин. После процедуры на 3 и 6 месяцы выполнялось повторное электроанатомическое картирование. После 6 месяцев наблюдения выполнялась аутопсия с забором тканей сердца, пищевода, диафрагмальных нервов, легких, перикарда. На основании электроанатомического картирования с построением вольтажной и активационной карт, а также гистологического исследования, были получены следующие результаты: наиболее эффективными дозами, в результате которых отмечалась трансмуральное воздействие и снижение вольтажа спайковой активности в ЛВ, оказались 25 Гр и 35 Гр. В данных группах эффективность составила 100%. В остальных группах отмечается меньший процент полной изоляции ЛВ (80% при дозе 20 Гр и неэффективная изоляция при дозе 15 Гр). Авторы, отмечая сложность учета дыхательных движений, которые требуют механического ограничения при выполнении анестезиологического пособия и использования специальных фиксирующих систем в своем исследовании, рекомендуют данную методику для изоляции устьев ЛВ. При изоляции ЛВ сердечный цикл играет меньшую роль, чем при воздействиях на другие участки сердца, так как ЛП в целом менее подвижно, чем остальные камеры сердца [16].

Многие авторы столкнулись с проблемой учета и компенсации движения сердечной мышцы в пространстве и времени, что может существенно усложнить выполнение процедуры. В качестве вариантов решения данной проблемы были предложены несколько различных методик. Так, в исследовании R.M.John et al. (2018) описана методика компенсации дыхательных движений, которая может быть достигнута тремя способами: ограничение экскурсии грудной клетки путем компрессии брюшной стенки или анестезиологическим пособием, настройкой системы радиоабляции таким образом, чтобы воздействие выполнялось в определенный момент дыхательного цикла (gating), а также установкой специальных меток (в том числе электродов систем ЭКС/ИКД) для отслеживания и компенсации смещений во время облучения (tracking) [17].

В известной работе С.Graeff и С.Bert (2018) поднимается вопрос о сложности учета дыхательных и сердечных циклов для более точного и прицельного воздействия на зону интереса. Ссылаясь на опыт лечения опухолей грудной клетки, авторами предложен метод, исключаящий достаточно значительные изменения положения мишени в пространстве во время дыхания. При дыхании амплитуда дви-

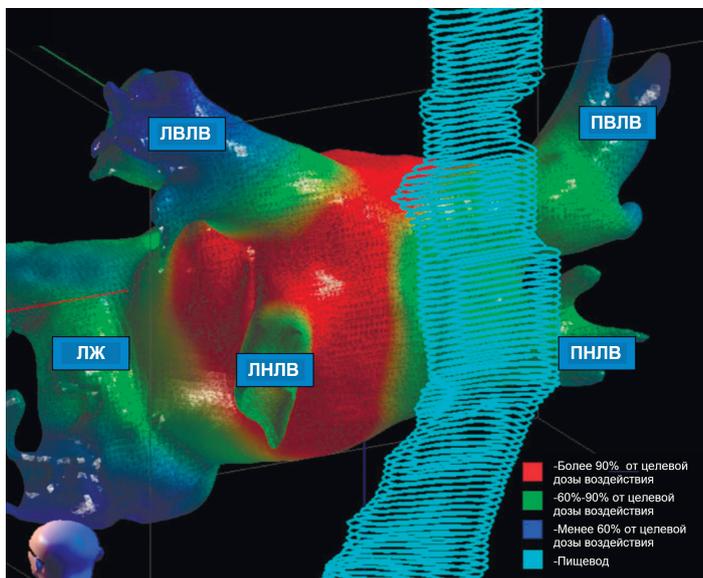


Рис. 4. Интерфейс системы Cardioplan (CyberHeart Inc, США). Трехмерная модель левого предсердия. Красным цветом отмечена зона, получающая дозу более 90% от терапевтической (25 Гр); зеленым - 60-90% дозы, синим - менее 60% дозы. Голубым цветом обозначен пищевод. ЛЖ - левый желудочек, ЛВЛВ - левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ - левая нижняя легочная вена, ПВЛВ - правая верхняя легочная вена, ПНЛВ - правая нижняя легочная вена. Адаптировано из: Qian P C, Azpiri J R, Assad J, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: First-in-man experience. *J Arrhythm.* 2020;36(1): 67-74.

жения органов грудной клетки достаточно велика (иногда многократно превышает размер самой зоны предполагаемого воздействия), поэтому было предложено выполнять воздействие во время глубокого вдоха с задержкой или же с ограничением экскурсии грудной клетки через компрессию брюшной стенки с анестезиологическим пособием, ограничивающим дыхательные движения. Все это могло бы упростить задачу, однако является рискованным для пациента и увеличивает длительность облучения [18].

Во время сердечного цикла желудочек сердца движется в трех плоскостях (сжатие и ротация), что значительно усложняет прицельное воздействие в мишени. Предложенная концепция учета сердечных сокращений, коррелирующая с R-R интервалом на электрокардиограмме, является приоритетной в развитии «синхронизации» техники радиоабляции и навигационной поддержке, однако данное направление нуждается в доработке. В этой работе также описывается использование интракардиальных золотых меток вблизи мишени. По мнению авторов исследования, в качестве меток условно могут быть использованы электроды ИКД/ЭКС, что поможет решить проблему с движением [18].

Исследователями под руководством S.Saupre et al. (2018) предложено использование МСКТ с введением контраста для лучшей визуализации камер сердца, хотя это и усложняло планирование облучения, ввиду невозможности полноценного контрастирования в каждый момент времени (систола / диастола). Наиболее гибким и информативным методом, по мнению авторов, может стать так называемая 5D-визуализация. С учетом дыхательного (50% вдоха) и сердечного циклов (50% R-R интервала) создается 5D-последовательность изображений с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Далее эти изображения преобразуются с помощью программ учета деформации полей в информативный массив как КТ-изображения, которые далее можно будет использовать для оконтуривания уже с учетом дыхания и сердцебиения [19, 20].

В Российской Федерации первое экспериментальное исследование по применению стереотаксической радиоабляции сердца было проведено сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра хирургии им. А.В.Вишневского совместно с Национальным медицинским исследовательским центром нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ. Исследование выполнено на 4 свиньях в период с декабря 2019 года по февраль 2020 года. Возраст животных составил 3 месяца, средний вес $30 \pm 1,5$ кг. Исследование было проведено на линейном ускорителе TrueBeam (Varian, США). Животные были разделены по зонам предполагаемого воздействия: 1 животное - АВ-узел (доза 35 Гр), 2 животное - АВ-узел и верхушка ЛЖ (доза 40/35 Гр, соответственно), 3-е - устья ЛВ (доза 30Гр), 4-е - АВ-узел и свободная стенка ЛЖ (доза 45/40 Гр, соответственно). Перед исследованием всем животным проводилось МСКТ сердца с контрастированием. Эти данные использовались для планирования воздействия в системе Eclipse (Varian, США) (рис. 2). Среднее время воздействия составило $16 \pm 4,2$ мин. Интраопера-

ционных осложнений не отмечалось. Планируемый срок отдаленного наблюдения составляет 6 месяцев, с последующим проведением морфологического и гистологического исследования аутопсийного материала. Всем животным для регистрации кардиальных событий имплантированы петлевые регистраторы Reveal (Medtronic, США).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМ ДЛЯ РОБОТИЧЕСКОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОАБЛАЦИИ

Опираясь на опыт, полученный в экспериментальных исследованиях, во многих клиниках разрабатываются протоколы стереотаксической радиоабляции тахикардий, применимые в клинической практике (Stereotactic Arrhythmia Radioablation, STAR). Наиболее разработанной областью для данной методики является лечение желудочковых нарушений ритма, таких как желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и ЖТ. В США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug Administration, FDA) было одобрено два клинических исследования по данной тематике.

Исследование Phase I/II Trial of Electrophysiology-Guided Noninvasive Cardiac Radioablation for Ventricular Tachycardia (ENCOR) на сегодняшний день является наиболее обширным по группе включения и сроку наблюдения (19 пациентов), с имеющимися отдаленными результатами (12 месяцев) [21]. В данном исследовании были использованы следующие основные критерии включения: более 3 эпизодов устойчивой мономорфной ЖТ, кардиомиопатия вследствие ЖЭС, сопровождающаяся снижением фракции выброса ($\leq 50\%$), неэффективность ≥ 1 антиаритмического препарата, неэффективность ≥ 1 катетерной абляции аритмогенных зон, противопоказание к катетерной абляции (механические протезы клапанов, тромбоз ЛЖ). У 18 из 19 пациентов ранее были имплантированы ИКД.

Пациентам выполнялось неинвазивное электроанатомическое картирование при помощи электрофизиологической исследовательской установки BioSemi (Нидерланды) с использованием 256 поверхностных электродов электрокардиограмм, затем выполнялась МСКТ сердца. Далее проводилась неинвазивная программируемая стимуляция при помощи ИКД для индукции ЖТ, которая впоследствии купировалась сверхчастой стимуляцией. Верифицировались участки ранней активации. В дальнейшем выполнялась МРТ и позитронно-эмиссионная томография для выявления зон фиброза. Изображение, полученное в результате неинвазивного картирования с ранними зонами активации, совмещалось с данными МРТ / позитронно-эмиссионной томографии, с зоной фиброза; верифицировалась мишень для радиоабляции, в которую включалась вся толщина миокарда в зоне фиброза с картами активации [21].

Для планирования облучения были также необходимы серии КТ-снимков, включающих полный респираторный цикл. Эти данные были получены при максимальном ограничении подвижности пациен-

та с помощью вакуумного операционного стола FIX (Elekta, Швеция). Только после получения всех данных было возможно планирование облучения (расстановка пучков и расчет дозы). Использовался линейный ускоритель TrueBeam (Varian, США) с функцией КТ, серии которого сопоставлялись с полученными во время предварительного обследования, что обеспечивало точность облучения, доза которого составляла 25 Гр.

Обследование в послеоперационном периоде проводилось на 3-й день, на 2, 4, 6 неделю, на 6 и 12 месяцы. В исследовании оценивались следующие первичные конечные точки: снижение количества срабатываний ИКД (шоки и антитахикардитическая стимуляция), снижение количества ЖЭС, улучшение сократительной способности миокарда у пациентов с ЖЭС. Оценивались значимые осложнения, связанные с процедурой: сердечные (сердечная недостаточность, перикардиты, перикардальные выпоты) и гастроинтестинальные нарушения, нарушения в иммунной системе и т.д.

Результаты исследования оказались многообещающими: снижение количества ЖЭС и ЖТ удалось достичь у 17 из 18 пациентов (1 летальный исход, не связанный с процедурой). Эффективность применённого метода относительно ЖТ составила 94% (до процедуры среднее количество эпизодов ЖТ составляло 119, через 6 месяцев после процедуры - 3 эпизода ЖТ). Среднее количество срабатываний ИКД так же уменьшилось (4 до аблации, после аблации - не отмечалось). У пациентов с аритмогенной кардиомиопатией вследствие ЖЭС суточное количество ЖЭС снизилось с 24% до 2%. Прирост фракции выброса ЛЖ сердца составил 13%. У 11 пациентов из группы ЖТ (69%) отмечался возврат ЖТ в течение 6 месяцев. Общая выживаемость пациентов составила 89% через 6 месяцев, 72% через 12 месяцев.

В качестве осложнений процедуры наблюдались: перикардит (1 пациент), радиационная пневмония (2 пациента), образование гемодинамически незначимого перикардального выпота (5 пациентов). Все эти пациенты были пролечены консервативно. Данное исследование характеризовалось значимым снижением количества эпизодов ЖТ, ЖЭС, снижением доз и количества антиаритмических препаратов, незначительным количеством осложнений, связанных с процедурой, и улучшением качества жизни пациентов.

Второе исследование CyberHeart's Cardiac Arrhythmia Ablation Treatment: Patients With Refractory Ventricular Tachycardia/Fibrillation является проспективным, многоцентровым, включающим максимум 10 пациентов. В качестве установки для STAR используется CyberKnife (Accuray, США). Критериями включения являются: наличие имплантированного ИКД, кардиомиопатии (ишемической/ неишемической), сопровождающейся эпизодами ЖТ, срабатыванием ИКД, безуспешными катетерными абляциями в анамнезе, неэффективной антиаритмической терапией, фракция выброса $\geq 20\%$. Данное исследование находится на стадии отбора и включения пациентов. Результаты исследования в настоящее время не опубликованы [22].

Особый интерес представляет исследование, посвященное стереотаксической радиохирургии желудочковых тахикардий - RAVENTA (RADiosurgery for VENtricular TACHycardia), начавшееся в ноябре 2019 года в Германии. Исследование является проспективным, доклиническим с переходом в клиническую фазу, мультицентровым, использующим разное оборудование для радиохирургии. Планируется включение до 30 пациентов (при эффективности более 70% у первых 20 пациентов), рефрактерных к антиаритмической терапии, с имплантированными антитахикардитическими устройствами (ИКД/СРТ-Д). Протокол исследования включает высокоплотное картирование субстрата ЖТ с использованием навигационных систем CARTO 3 (Biosense Webster, США)/Rhythmia (Boston Scientific, США) (рис. 3) с дальнейшим облучением мишени дозой 25 Гр. Конечными первичными точками являются: количество пароксизмов устойчивой ЖТ, количество срабатываний («шоков») ИКД/СРТ-Д, продолжительность и качество жизни пациентов, при сроках наблюдения до 12 месяцев [23].

В 2016-2018 годах под руководством профессора P.C.Zei et al. (2020) проведены первые в мире процедуры по стереотаксической радиоабляции в ЛПП у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Процедура была выполнена двум пациентам 55 и 57 лет с пароксизмальной формой ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии без сопутствующей патологии и нормальными размерами ЛПП. Перед процедурой выполнялась МСКТ с трехмерной реконструкцией ЛПП и пищевода в программе Cardioplan (CyberHeart Inc, США), облучение выполнялось на линейном ускорителе CyberKnife (Accuray, США). Планирование процедуры включало «оконтурирование» мишени со средней дозой 25 Гр. У первого пациента была выполнена радиоабляция по схеме «box lesion» с включением задней стенки ЛПП, у второго - в связи с прилежанием пищевода к задней стенке ЛПП, проведено дополнительное оконтурирование пищевода с исключением его из зоны воздействия (облучение было осуществлено по линии от ЛВЛВ к ПВЛВ и по задней стенке ЛПП). (рис. 4).

Процедуры были проведены без седации пациентов. В интраоперационном и госпитальном периоде осложнений не отмечалось. Пациенты были выписаны на антикоагулянтной и антиаритмической терапии (пропафенон). Срок отдаленного наблюдения составил 48 месяцев. У первого пациента после 6 месяцев наблюдения отмечена конверсия ритма в тахисистолическую форму ФП, которую пациент не ощущал. По желанию пациента ритм не восстанавливался, в качестве терапии с целью контроля частоты сердечных сокращений назначен дилтиазем. У второго пациента за время наблюдения нарушений ритма не зафиксировано, весь период наблюдения принимался пропафенон (450 мг/сут). Отдаленных осложнений процедуры не отмечалось [24].

Были проведены исследования по оценке эффективности и точности различного оборудования. В исследовании G.A.Weidlich et al. (2018) сравниваются 4 линейных ускорителя (Accuray - CyberKnife, Varian - TrueBeam, Edge, Elekta - Infinity). Критериями сравне-

ния являлись следующие показатели: точность облучения мишени; повреждение прилегающих критических структур; возможность облучения движущихся мишеней с учетом дыхательного и сердечного циклов. По мнению авторов, исходя из этих критериев и оценки эффективности облучения, оптимальной установкой для проведения радиоабляции при нарушениях сердечного ритма является CyberKnife (Accuray, США) [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стереотаксическая радиохирургия с использованием линейных ускорителей - новая, но уже широко применяемая в онкологии и нейрохирургии технология, которая может являться неинвазивной альтернативой и потенциальным методом лечения тахикардий у пациентов, резистентных к медикаментозной терапии или не имеющих возможности по тем или иным причинам получить хирургическое лечение аритмий.

Результаты экспериментальных и пилотных клинических исследований, выполненных за послед-

ние 10 лет, позволяют судить о достаточной эффективности и безопасности радиоабляции, относят ее к наиболее перспективным разработкам последних лет. Применение данной технологии в рутинной клинической практике и её распространение в аритмологии имеет ряд ограничений, связанных с отсутствием рандомизированных и крупных (более 30 пациентов) исследований, данных об отдаленной эффективности и безопасности метода, определения показаний и протокола ведения и наблюдения за пациентом, а также необходимостью создания междисциплинарной команды на базе одного медицинского учреждения, включающей специалистов различных направлений (электрофизиолог, кардиолог, радиолог, анестезиолог, медицинский физик и др.), относительно высокой стоимостью оборудования и самой процедуры. Дальнейшие перспективы применения методики стереотаксической радиоабляции в лечении тахикардий во многом будут зависеть от результатов исследований, проводимых в России и за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;285: 2370-2375. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi505.
2. Hobbs FD, Fitzmaurice DF, Mant J, et al. A randomized controlled trial and cost-effective study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9: 1-74. DOI: 10.3310/hta9400.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285: 2370-2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;11: 119-125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
5. Васковский ВА. Ближайшие и отдаленные результаты радиочастотной модификации операции «Лабиринт» на работающем сердце у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий/ дис. кандидата медицинских наук // Науч. центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, 2016:43 [Vaskovskiy VA. Immediate and long-term results of radiofrequency modification of the operation «Maze» on a beating heart in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Dis. candidate of medical sciences. Scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakuleva RAMN. Moscow, 2016: 43 (In Russ.)].
6. Кушаковский МС. Аритмии сердца: Руководство для врачей. - 3-е изд., испр. и доп. - СПб.: Фолиант, 2004:672 [Kushakovskiy M.S. Cardiac Arrhythmias: A Guide for Physicians. - 3rd ed., Rev. and add. - SPb.: Foliant, 2004: 672 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-93929-083-8.
7. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111: 1105-1110. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67.
8. Ревিশвили АШ, Ардашев АВ, Бойцов СА и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантированных антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). 3-е изд., доп. и перераб. М.:МАКС Пресс, 2013:596.[Revishvili ASH, Ardashev AV, Boytsov SA, et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implanted antiarrhythmic devices. All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation (VNOA). 3rd ed., Add. and revised M.:MAKS Press, Moscow, 2013: 596.(In Russ.)]. ISBN 978-5-9500922-0-6.
9. Чапурных АВ, Нижниченко ВБ, Лакомкин СВ и др. Радиочастотная абляция гемодинамически нестабильной постинфарктной желудочковой тахикардии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015;3:126-134 [Chapurnykh AV, Nizhnichenko VB, Lakomkin SV, et al. Radiofrequency ablation of hemodynamically unstable postinfarction ventricular tachycardia. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2015; 3: 126-134 (In Russ.)].
10. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105: 589-594. DOI: 10.1161/hc0502.103330.
11. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110: 3760-3765. DOI: 10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7.
12. Голанов АВ. Стереотаксическое облучение пато-

- логии ЦНС на аппарате КиберНож. Монография- ИП Т.А. Алексеева Москва 2017;32 [Golanov AV. Stereotactic irradiation of CNS pathology using the CyberKnife. Monograph. Moscow 2017;32(in Russ.)] ISBN: 978-5-905221-3.
13. Sharma A, Wong D, Weidlich G, et al. Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm*. 2010;7(6): 802-810. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.02.010.
14. Soltys S, Kalani M, Chesier S, et al. Stereotactic radiosurgery for a cardiac sarcoma: a case report. *Technol Cancer Res Treat*. 2008;7: 363-366. DOI: 10.1177/153303460800700502.
15. Refaat M, Ballout JA, Zakka P, et al. Swine Atrioventricular Node Ablation Using Stereotactic Radiosurgery: Methods and In Vivo Feasibility Investigation for Catheter-Free Ablation of Cardiac Arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11): 450-457. DOI: 10.1161/JAHA.117.007193.
16. Zei PC, Wong D, Gardner E, et al. Safety and Efficacy of Stereotactic Radioablation Targeting Pulmonary Vein Tissues in an Experimental Model. *Heart Rhythm*. 2018;15(9): 1420-1427. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.04.015.
17. John R M, Shinohara E T, Price M, et al. Stevenson Radiotherapy for ablation of ventricular tachycardia: Assessing collateral dosing. *Comput Biol Med*. 2018;11(102): 376-380. DOI: 10.1016/j.combiomed.2018.08.010.
18. Graeff C, Bert C. Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams. *Med Phys*. 2018;45(11): 1024-1035. DOI: 10.1002/mp.12595.
19. Sauppe S, Hahn A, Brehm M, et al. Cardio-respiratory motion compensation for 5D thoracic CBCT in IGRT. *ES-TRO*. 2016;35: 112-120. DOI: 10.004.1234.
20. Rank CM, Heusser T, Wetscherek A, et al. Respiratory motion compensation for simultaneous PET/MR based on highly undersampled MR data. *Med Phys*. 2016;43: 6234. DOI: 10.1118/1.4966128.
21. Cuculich PS, Schill M R, Kashani R et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 2017;377: 2325-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa1613773.
22. Levine L. CyberHeart's cardiac arrhythmia ablation treatment: patients with refractory ventricular tachycardia/fibrillation. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02661048.
23. Blanck O, Buergy D, Vens M, et al. Radiosurgery for ventricular tachycardia: preclinical and clinical evidence and study design for a German multicenter multiplatform feasibility trial (RAVENTA). *Clin Res Cardiol*. 2020 Nov;109(11): 1319-1332. DOI: 10.1007/s00392-020-01650-9.
24. Qian P C, Azpiri J R, Assad J, et al. Noninvasive stereotactic radioablation for the treatment of atrial fibrillation: First-in-man experience. *J Arrhythm*. 2020;36(1): 67-74. DOI: 10.1002/joa3.12283.
25. Weidlich G A, Hacker F, Bellezza D, et al. Ventricular tachycardia: a treatment comparison study of the cyberknife with conventional linear accelerators. *Cureus*. 2018;10(10): 3445. DOI:10.7759/cureus.3445.