

На правах рукописи

Никитин Никита Александрович

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
СЕРДЦА И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
С ПОМОЩЬЮ СОВМЕЩЕННОЙ ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.25 – лучевая диагностика

Научный руководитель:
д-р мед. наук Романов А.Б.
д-р мед. наук Усов В.Ю.

Новосибирск, 2024 г.

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе хирургической аритмологии
института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Научный руководитель д-р мед.наук, доцент Романов Александр Борисович
Научный руководитель д-р мед. наук, профессор Усов Владимир Юрьевич

Официальные оппоненты:

Иваницкий Эдуард Алексеевич, д-р мед. наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Красноярск); заведующий кардиохирургическим отделением №2;

Аншелес Алексей Аркадьевич, д-р мед.наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва); ведущий научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится 20.11. 2024 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: dissovet@meshalkin.ru
http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01)
д-р мед.наук

Афанасьев Александр Владимирович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААТ – антиаритмическая терапия
- АГ – артериальная гипертензия
- АНС – автономная нервная система
- ВЧС – высокочастотная стимуляция
- ГС – ганглионарные сплетения
- ДВ – доверительная вероятность
- ИЛВ – изоляция легочных вен
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – катетерная абляция
- КТ – компьютерная томография
- ЛВ – легочные вены
- ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена
- ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МИБГ – метайодбензилгуанидин
- ОСА – очаг симпатической активности
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПВЛВ – правая верхняя легочная вена
- ПНЛВ – правая нижняя легочная вена
- ПТ – предсердная тахикардия
- РФП – радиофармацевтический препарат
- СН – сердечная недостаточность
- ТП – трепетание предсердий
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
- ЭКГ – электрокардиография

CZT – кадмий-цинк-теллуридный

H/M (heart to mediastinum) – отношение сердце/средостение

SDS (summed MIBG score) – индекс накопления ^{123}I -МИБГ

WR (wash out rate) – индекс вымывания

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Функционирование автономной нервной системы (АНС) является интегральной частью физиологии сердечной деятельности. Установлено, что нарушение иннервации сердца может являться фактором развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [Slart и др., 2015]. В частности, в экспериментальных и клинических исследованиях была доказана роль дисбаланса симпатического и парасимпатического звеньев АНС в инициации и поддержании фибрилляции предсердий (ФП) [Katrtsis и др., 2011; Scherlag и др., 2005]. Внутрисердечная АНС представлена нейронными ганглиями (так называемыми, ганглионарными сплетениями, ГС) и густой эпикардальной сетью аксонов, соединяющих между собой данные ганглии. Как правило, ГС сосредоточены в области задней стенки левого предсердия (ЛП) и вокруг устьев легочных вен (ЛВ), имеют переменные размеры (обычно, 5-10 мм) и содержат как симпатические, так и парасимпатические элементы [Armour и др., 1997; Hoover и др., 2009; Pauza и др., 2000].

На сегодняшний день, абляция ГСЛП для лечения рефрактерной к медикаментозной терапии ФП остается предметом дебатов. По данным ряда клинических исследований абляция ГСЛП приводит к улучшению прогноза пациентов, однако, свобода от ФП в течение 24 месяцев сохраняется лишь у 48-74% пациентов в зависимости от формы ФП [Стрельников и др., 2015; Katrtsis и др., 2013; Scherlag и др., 2009; Stavrakis, Po, 2017a]. Одной из возможных причин недостаточной эффективности процедуры считается отсутствие эффективного и точного метода определения локализации ГСЛП.

Как правило, при выборе участков абляции руководствуются типичной анатомической локализацией ГСЛП (анатомический подход) или используют высокочастотную стимуляцию (ВЧС) для выявления типичной вагусной реакции, как маркера наличия в данной области ГСЛП [Po, Nakagawa, Jackman, 2009]. При этом, оба подхода имеют ряд недостатков. Так ВЧС обладает

низкой чувствительностью и специфичностью, является инвазивной процедурой и занимает достаточно длительное время [Calkins и др., 2018]. В свою очередь, анатомический подход не учитывает индивидуальные особенности распределения ГСЛП у конкретного пациента, что может служить причиной неполного воздействия на ГСЛП.

Для неинвазивной оценки внутрисердечной АНС активно используют методики радиологической визуализации с нейротропными радиофармпрепаратами (РФП), в частности, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 (^{123}I -МИБГ). Данный РФП является структурным аналогом медиатора норадреналина и отражает процессы его захвата, накопления и высвобождения в симпатических нервных окончаниях [Wieland и др., 1981]. В последнее время появились ряд сообщений о возможности неинвазивной визуализации очагов симпатической активности (ОСА) в области ЛП, соответствующих анатомической локализации ГС, у пациентов с ФП путем совмещения анатомических данных компьютерной томографии (КТ) сердца и данных физиологического накопления ^{123}I -МИБГ, полученных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [Romanov и др., 2017b; Stirrup и др., 2019]. Вместе с тем, в литературе отсутствует информация о наличии, распределении и особенностях визуализации ГСЛП у здоровых людей без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Сопоставление данных неинвазивной визуализации у пациентов с ФП и здоровых людей, возможно, позволит выявить отличительные паттерны ГСЛП, являющихся причинными в развитии и поддержании ФП.

В последние годы большое внимание уделяют роли эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в патогенезе ФП. Было показано, что ЭЖТ влияет на поддержание и прогрессирование ФП, вне зависимости от наличия метаболического ожирения и избыточного содержания висцерального жира [Venteclef и др., 2015]. Кроме этого, была продемонстрирована взаимосвязь увеличенного объема ЭЖТ с рецидивом ФП у пациентов после катетерной

аблации [Sepehri Shamloo и др., 2019]. Связь между ФП и увеличенным объемом ЭЖТ объясняется достаточно большим количеством патофизиологических механизмов, которые могут способствовать развитию аритмогенеза [Wong, Ganesan, Selvanayagam, 2017]. ЭЖТ может локально влиять на ГСЛП, вызывая дисбаланс АНС и создавая условия для развития и поддержания ФП. Таким образом, ЭЖТ может стать новой мишенью и прогностическим фактором терапии ФП, что делает актуальным изучение ее взаимосвязи с показателями АНС сердца методами неинвазивной визуализации. Кроме того, выявленные с помощью ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ индивидуальные ОСАЛП у конкретного пациента с ФП могут стать мишенью в дополнение к изоляции легочных вен во время катетерной аблации.

Гипотеза исследования

Применение совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ с оценкой очагов симпатической активности левого предсердия и характеристикой эпикардиальной жировой ткани позволяет неинвазивно выявлять индивидуальные особенности автономной нервной системы сердца у здоровых добровольцев, а также у пациентов с ФП, направленных на катетерную аблацию, с прогнозом риска рецидива предсердных тахиаритмий после оперативного вмешательства.

Цель исследования

Разработать методику применения совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ с оценкой очагов симпатической активности левого предсердия и характеристикой эпикардиальной жировой ткани при обследовании здоровых добровольцев, а также пациентов с ФП для таргетного радиочастотного воздействия во время процедуры катетерной аблации.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ состояния симпатической активности сердца (общей, регионарной левого желудочка и очагов симпатической активности левого предсердия), а также характеристик эпикардиальной жировой ткани между пациентами с ФП, направленными на катетерную абляцию, и здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Изучить взаимосвязь между таргетным радиочастотным воздействием на очаги симпатической активности левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен при катетерной абляции ФП и состоянием симпатической активности сердца в раннем послеоперационном периоде.
3. Провести оценку эффективности персонифицированного интервенционного лечения ФП в виде таргетного радиочастотного воздействия на очаги симпатической активности левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен с выявлением предикторов, ассоциированных с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения.
4. Оценить взаимосвязь характеристик эпикардиальной жировой ткани с показателями симпатической активности сердца у пациентов с различными формами ФП, направленных на катетерную абляцию.

Научная новизна

Полученные данные станут значимым вкладом в изучение влияния автономной нервной системы сердца на развитие ФП. Впервые изучена возможность выявления и оценки характеристик очагов симпатической активности левого предсердия у пациентов с ФП и здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний. В результате проведенного анализа получены следующие ключевые результаты:

1. Разработан персонифицированный подход к радиочастотному воздействию на очаги симпатической активности левого предсердия во время процедуры катетерной аблации ФП с использованием совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ.
2. Выявлены отличительные признаки состояния симпатической активности сердца между здоровыми добровольцами и пациентами с различными формами ФП, а также изменения состояния симпатической активности сердца под влиянием катетерной аблации ФП.
3. Продемонстрирована зависимость показателей симпатической активности сердца от объема и распределения эпикардальной жировой ткани с выявлением предикторов, ассоциированных с отдаленным рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после катетерной аблации ФП.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данной работе впервые в отечественной и мировой практике были продемонстрированы отличительные характеристики ОСАЛП, полученные с помощью совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, был разработан персонифицированный подход к катетерной аблации у пациентов с ФП в виде таргетного радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнение к изоляции легочных вен. Была выявлена связь между показателями симпатической активности сердца с характеристиками эпикардальной жировой ткани, а также были выявлены предикторы, ассоциированные с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после катетерной аблации ФП. Основные положения диссертации могут быть внедрены в клиническую практику центров, специализирующихся на интервенционном лечении ФП при наличии возможности проведения радионуклидных и рентгенологических исследований пациентам. В настоящее время ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России имеет наибольший опыт в выполнении совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ пациентам с ФП перед процедурой катетерной аблации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний имеют более выраженные изменения регионарной симпатической активности левого желудочка ЛЖ и очаги симпатической активности левого предсердия с более высоким индексом активности, а также большие объемы общей и периатриальной эпикардальной жировой ткани.
2. Катетерная аблация ФП с таргетным радиочастотным воздействием на очаги симпатической активности левого предсердия приводит к усилению выраженности нарушения регионарной симпатической активности левого желудочка, а также к уменьшению количества и активности очагов симпатической активности левого предсердия в раннем послеоперационном периоде.
3. Таргетное радиочастотное воздействие на очаги симпатической активности левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен во время процедуры катетерной аблации ФП приводит к сохранению синусового ритма у большинства пациентов в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения.
4. Индекс накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде левого желудочка на отсроченной серии (SMS_d) и скорость вымывания ^{123}I -МИБГ (WR) являются независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения ФП.
5. У пациентов с ФП объем периатриальной эпикардальной жировой ткани связан с количеством очагов симпатической активности левого предсердия.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследование (проспективное, наблюдательное, одноцентровое), тщательный сбор и анализ данных, грамотное использование статистических методов обработки данных, а также публикация результатов исследования в рецензируемых научных журналах являются свидетельством высокой достоверности полученных данных. Основные научные результаты диссертации изложены в 8 печатных работах, опубликованных в медицинских журналах, рекомендованных ВАК и представлены в виде устных докладов на 8 российских и 3 международных конференциях.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выбрал тему, участвовал в разработке дизайна исследования, самостоятельно проводил радионуклидные исследования участникам, вел базу данных, участвовал в статистической обработке данных и анализе результатов. Автор докладывал о результатах исследования на ведущих отраслевых конференциях, участвовал в подготовке публикаций по теме исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, а также трех глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 96 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 84 зарубежных и 6 отечественных источников. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Работа представляет результаты одноцентрового, проспективного, наблюдательного исследования. В исследование были включены 60 участников, из них 45 – пациенты с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, направленные на катетерную аблацию согласно клиническим рекомендациям [Hindricks и др., 2021], 15 – здоровые добровольцы без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

Критерии включения для пациентов с ФП

1. Возраст 18-80 лет
2. Наличие показаний для выполнения катетерной аблации ФП, согласно клиническим рекомендациям [Hindricks и др., 2021]
3. Фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$
4. Возможность подписать информированное согласие.

Критерии включения для здоровых добровольцев

1. Возраст 18-80 лет
2. Отсутствие клинических данных о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы
3. Возможность подписать информированное согласие.

Критерии невключения

1. Предшествующие хирургические вмешательства по поводу ФП
2. Наличие клинических данных об остром коронарном синдроме, патологии клапанов сердца, врожденных пороках сердца
3. Наличие противопоказаний к введению йодсодержащего контрастного средства или ^{123}I -МИБГ
4. Невозможность отмены приема лекарственных препаратов, способных повлиять на накопление ^{123}I -МИБГ в сердце

5. Установленные заболевания и синдромы, способные повлиять на активность симпатического звена АНС
6. Установленный гипотиреозидизм
7. Невозможность проведения ОФЭКТ или КТ (клаустрофобия, невозможность лежать неподвижно или задерживать дыхание во время сканирования и проч.).

Конечные точки

Первичная конечная точка: показатели симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) и характеристики ЭЖТ у пациентов с ФП, направленных на катетерную абляцию и здоровых добровольцев.

Вторичные конечные точки:

1. Изменение показателей симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) после катетерной абляции ФП в раннем послеоперационном периоде
2. Эффективность радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен у пациентов с ФП в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения (отсутствие предсердных тахиаритмий, включая ФП)
3. Предикторы рецидива предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения.
4. Зависимость характеристик ЭЖТ от показателей симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) у пациентов с ФП

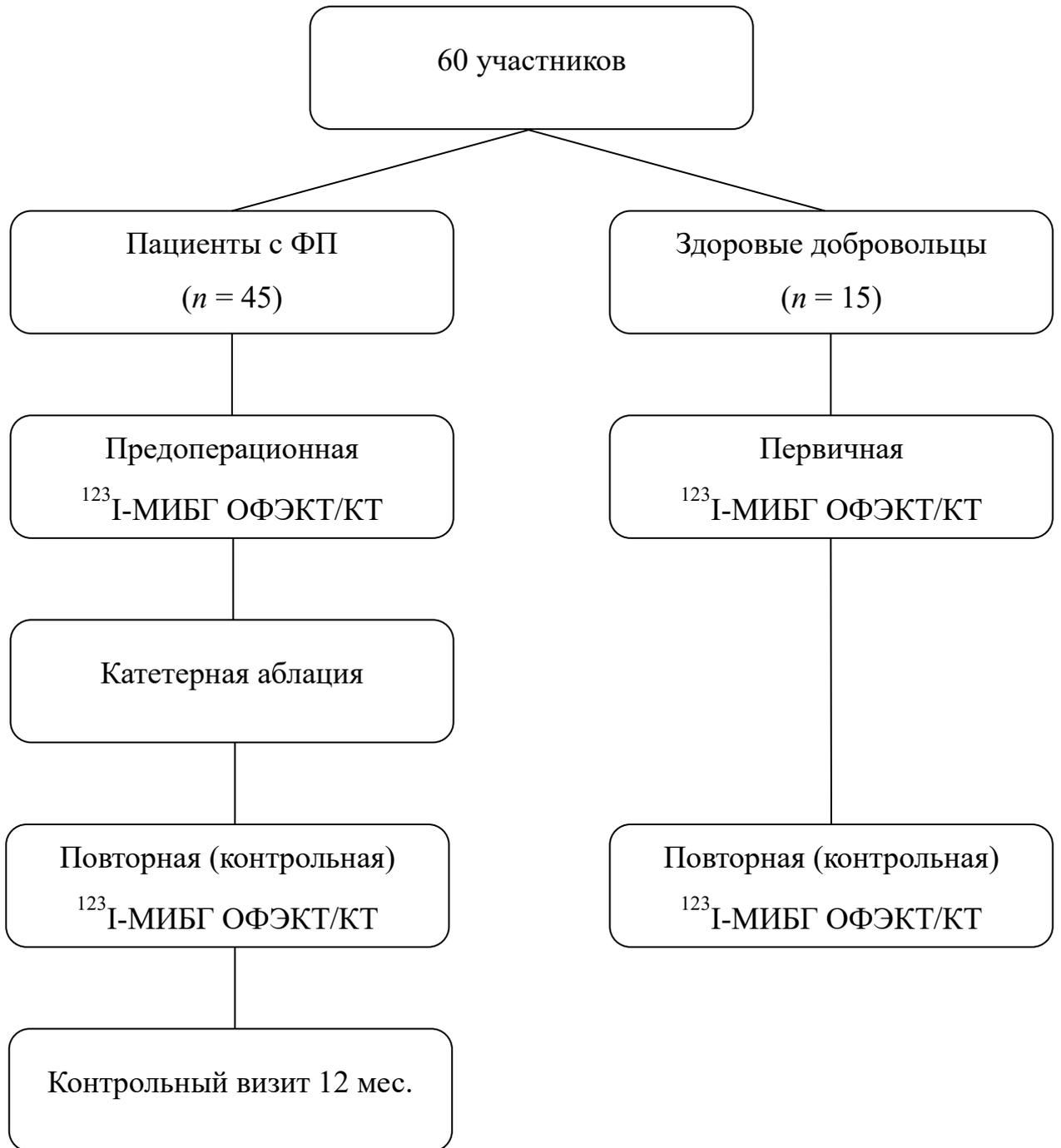


Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, ОФЭКТ/КТ – совмещенная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной томографией, ¹²³I-МИБГ – метайодбензилгуанидин меченый йодом-123.

Методы исследования

Всем участникам исследования выполнялся комплекс обследований: сбор жалоб и анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики.

КТ сердца выполнялась с внутривенным болюсным контрастированием и проспективной ЭКГ-синхронизацией. Сканирование проводилось однократно: пациентам с ФП – за 1-2 дня до катетерной аблации, здоровым добровольцам – при включении в исследование. При обработке изображений проводилась сегментация структур сердца, и оценка характеристик ЭЖТ.

ОФЭКТ сердца выполнялась с кардиореспираторной синхронизацией через 15 мин (ранняя серия) и через 240 мин (поздняя серия) после внутривенного введения 370 МБк ^{123}I -МИБГ. Сканирования проводились дважды: пациентам с ФП – за 1-2 дня до и через 5-7 дней после катетерной аблации, здоровым добровольцам – при включении в исследование и через 5-7 дней после первичного сканирования. На полученных изображениях оценивались показатели общей симпатической активности сердца и регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ.

Для получения совмещенных изображений ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ выполнялась дополнительная реконструкция данных ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ в высокоразрешающем режиме (размер вокселя – 2,46 мм³), в фазу выдоха и диастолы кардиоцикла. В качестве референтных структур использовалось накопление ^{123}I -МИБГ в миокарде ЛЖ на изображениях ОФЭКТ и миокард ЛЖ на сегментированных изображениях КТ. Анализ совмещенных изображений включал выявление очагов накопления ^{123}I -МИБГ (далее – очаги симпатической активности, ОСА) в области ЛП и описание их характеристик. Совмещенные ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ 3D-карты поверхностей сердца были интегрированы в навигационную систему электрофизиологической операционной.

Всем пациентам с ФП выполнялась радиочастотная катетерная аблация выявленных ОСА с последующей циркулярной изоляцией легочных вен.

Результаты

Состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) и характеристики ЭЖТ у пациентов с ФП и здоровых добровольцев

В анализ были включены данные всех 60 участников исследования (45 – пациенты с ФП, 15 – здоровые добровольцы). Пациенты с ФП были старше, чем здоровые добровольцы (медиана возраста пациентов составила 58 (49; 62) лет, медиана возраста здоровых добровольцев – 31 (26; 41) год, $p < 0,001$). Соотношение женского и мужского пола в группах участников было сопоставимым. Пациенты с ФП имели более высокий индекс массы тела (среднее значение у пациентов с ФП – 31,3 (4,7), у здоровых добровольцев – 24,1 (2,9), $p < 0,001$). Основные демографические и клинические характеристики участников исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования.

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	р-значение
Возраст, лет	58 (49; 62)	31 (26; 41)	<0,001*
Женский пол, n (%)	20 (45)	7 (47)	0,883
ИМТ, кг/м ²	31,3 (4,7)	24,1 (2,9)	<0,001*
Курильщики, n (%)	0 (0)	4 (27)	<0,001*
АГ, n (%)	32 (71)	0 (0)	<0,001*
СД, n (%)	5 (11)	0 (0)	0,183
ФВЛЖ, %	61 (7,9)	-	-
Размер ЛП, мм	57 (5,3)	-	-
Длительность ФП, месяцы	36 (26; 60)	-	-

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). * – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие.

При сравнении показателей общей симпатической активности не удалось установить статистически значимых различий между пациентами с ФП и здоровыми добровольцами для отношений сердце/средостение на ранней (H/M_e) и отсроченной сериях (H/M_d), а также скорости вымывания ^{123}I -МИБГ (WR), $p = 0,188$, $p = 0,670$, $p = 0,609$ соответственно.

При сравнении показателей регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ у 93% пациентов с ФП (42/45) в миокарде ЛЖ были выявлены дефекты накопления ^{123}I -МИБГ, в то время как у здоровых добровольцев дефекты накопления ^{123}I -МИБГ выявлялись лишь в 53% случаев (8/15), $p = 0,035$. В зависимости от наличия ФП были установлены статистически значимые различия индексов накопления ^{123}I -МИБГ в отсроченную фазу (SMS_d), $p < 0,001$.

При анализе характеристик ОСА ЛП не было установлено статистически значимого различия их среднего количества у одного пациента в зависимости от наличия ФП ($p = 0,079$). Однако, было выявлено статистически значимое различие индексов активности ОСА ЛП в зависимости от наличия ФП ($p = 0,016$). Результаты сравнительного анализа показателей общей симпатической активности сердца, регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ и характеристик ОСА ЛП по данным совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у участников исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа показателей симпатической активности сердца и ОСАЛП по данным совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у пациентов с ФП и здоровых добровольцев.

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	р- значение
H/M _e	1,73 (1,61; 1,81)	1,61 (1,56; 1,71)	0,188
H/M _d	1,74 (1,57; 1,82)	1,68 (1,65; 1,71)	0,670
WR, %	17,8 (16,8; 20,5)	22,5 (18,8; 27,8)	0,609
Наличие дефекта накопления ¹²³ I- МИБГ в миокарде ЛЖ, n (%)	42 (93)	8 (53)	0,035*
SMS _d , баллов	20 (15; 32)	1 (0; 2)	<0,001*
ОСАЛП у одного пациента, n	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0,079
Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1279 (895; 1666)	1473 (1110; 1882)	0,094
Индекс активности ОСАЛП	27,3 (17,0; 32,9)	18,2 (11,9; 29,7)	0,016*

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). * – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, H/M_e – отношение сердце/средостение на ранней серии, H/M_d – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания ¹²³I-МИБГ, SMS_d – индекс накопления ¹²³I-МИБГ в миокарде на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду.

При сравнении характеристик ЭЖТ было установлено, что у здоровых добровольцев объемы общей и периатриальной ЭЖТ были значительно ниже, чем у пациентов с ФП. Средняя разница (95% ДИ) для объема общей ЭЖТ между здоровыми добровольцами и пациентами с ФП составила 103 мл (74, 132 мл; $p < 0,01$), а для объема периатриальной ЭЖТ – 33,6 мл (24,8, 42,4 мл; $p < 0,01$; Таблица 3).

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа характеристик ЭЖТ по данным КТ сердца у пациентов с ФП и здоровых добровольцев.

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	р- значение
Объем ЭЖТ _О , мл	171,8 (54,2)	68,7 (22,7)	<0,001*
Объем ЭЖТ _П , мл	50,9 (16,6)	17,3 (5,3)	<0,001*
Отношение ЭЖТ _{О/П} , %	30,0 (6,0)	25,6 (4,4)	0,012*
Индексированный объем ЭЖТ _О , мл/кг/м ²	5,56 (1,68)	2,81 (0,68)	<0,001*
Индексированный объем ЭЖТ _П , мл/кг/м ²	1,65 (0,53)	0,71 (0,16)	<0,001*

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). *

– разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ_О – общая эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ_П – периадриальная эпикардальная жировая ткань.

Влияние катетерной аблации ФП на состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) в раннем послеоперационном периоде

При выполнении ВЧС в областях локализации ОСАЛП был получен вагусный ответ у 24/45 пациентов (53%). При этом, при дальнейшем выполнении ВЧС в областях ожидаемой (типичной) локализации ГСЛП, вагусный ответ был получен лишь у 2/45 (4%) пациентов. Среднее количество аппликаций к каждой области локализации ОСАЛП составило $5,2 \pm 0,8$. После выполнения радиочастотной аблации области локализации ОСАЛП вагусный ответ на ВЧС не был получен. Во время катетерной аблации и в раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не были выявлены какие-

либо осложнения. Данные, полученные при выполнении катетерной аблации ФП и интраоперационной ВЧС представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Данные, полученные при выполнении катетерной аблации ФП и интраоперационной ВЧС.

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)
Вагусный ответ на ВЧС в области ОСАЛП до аблации, n (%)	24 (53)
Вагусный ответ на ВЧС в других областях ожидаемой локализации ГСЛП до аблации, n (%)	2 (4)
Количество аппликаций к каждой области ОСАЛП, n	5,2±0,8
Вагусный ответ на аблацию, n (%)	24 (53)
Вагусный ответ на ВЧС в области ОСАЛП после аблации, n (%)	0 (0)
Аблация ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен, n (%)	45 (100)

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). ВЧС – высокочастотная стимуляция, ОСАЛП – очаги симпатической активности левого предсердия, ГСЛП – ганглионарные сплетения левого предсердия.

После катетерной аблации у пациентов с ФП не было выявлено статистически значимого изменения показателей общей симпатической активности сердца, при этом индекс накопления ^{123}I -МИБГ на отсроченной серии (SMS_d) увеличился в среднем на 3,4 (95% ДИ от 0,4 до 6,4, $p = 0,03$, (Рисунок 1). При оценке ОСАЛП было выявлено статистически значимое уменьшение как общего их количества (разница средних 1,0, 95% ДИ от 0,5 до 2,0, $p < 0,01$), так и количества ОСАЛП с высокой ДВ (разница средних 1,5, 95% ДИ от 1,5 до 2,0, $p < 0,01$). Кроме этого, у пациентов с ФП после катетерной аблации отмечалось статистически значимое уменьшение показателя активности ОСАЛП (разница средних 205 имп/с/мл, 95% ДИ от 12 до 400 имп/с/мл, $p = 0,04$) и снижение индекса активности ОСАЛП (разница

средних 6,2, 95% ДИ от 2,5 до 10,0, $p < 0,01$, Таблица 5). Показательный клинический случай влияния катетерной абляции на ОСАЛП представлен на Рисунке 2.

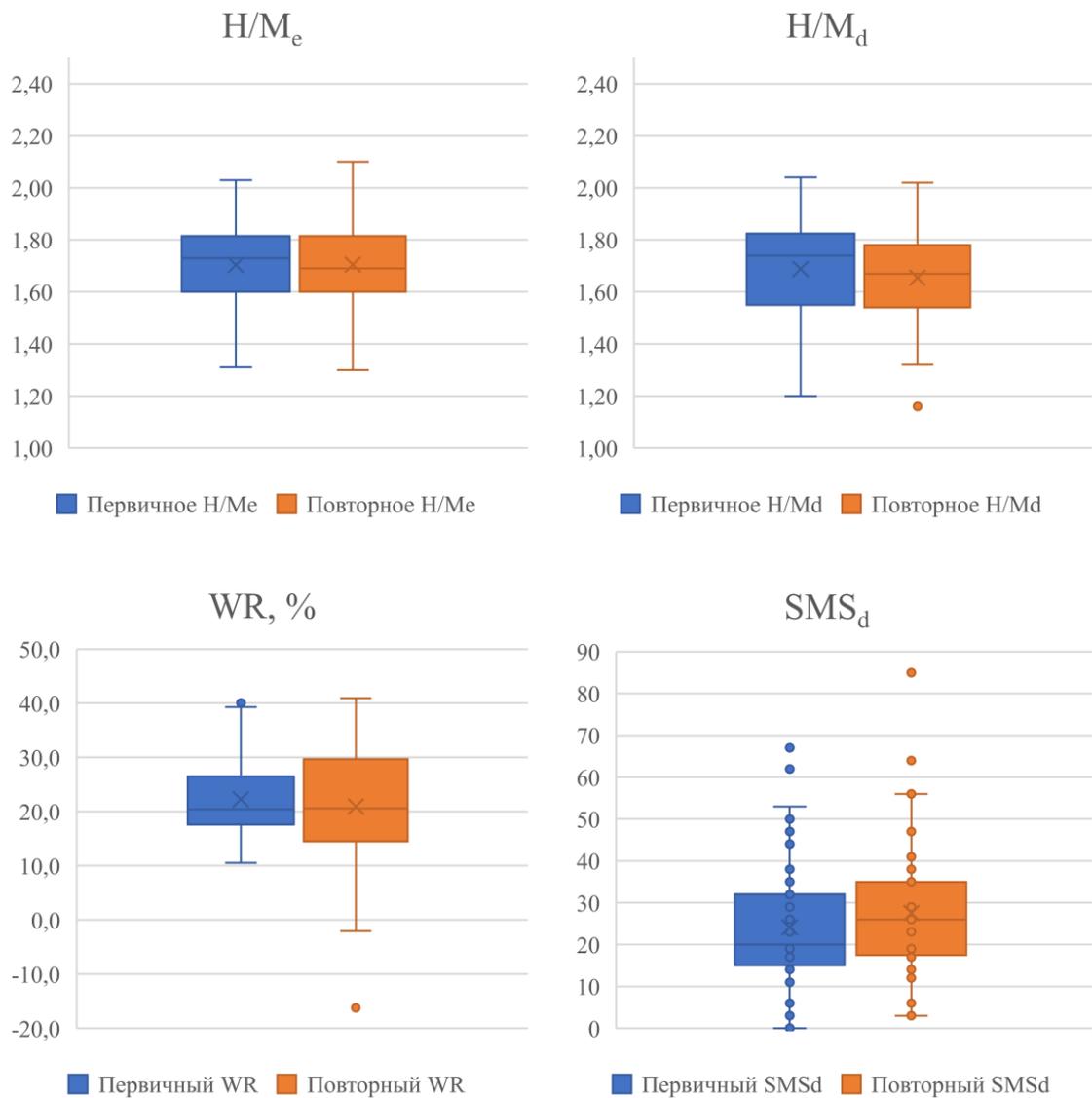


Рисунок 1. Сравнение показателей общей симпатической активности сердца и регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ по данным первичной и повторной (после катетерной абляции) ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ сердца у пациентов с ФП.

Таблица 5. Результаты совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у пациентов с ФП при первичном и контрольном исследованиях.

Показатели	Пациенты с ФП		
	Первичное исследование (n=45)	Контрольное исследование (n=45)	р-значение
H/M _e	1,70 (0,15)	1,70 (0,17)	0,95
H/M _d	1,68 (0,21)	1,65 (0,18)	0,08
WR, %	20 (18;26)	21 (15;30)	0,45
SMS _d , баллов	24 (15)	28 (16)	0,02*
ОСАЛП, n	3 (2; 4)	2 (1; 3)	0,001*
Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1276 (870;1660)	1077 (666; 1370)	0,043*
Индекс активности ОСАЛП	27,3 (17,8; 39,1)	21,6 (14,7; 28,4)	0,003*
ОСАЛП с высокой ДВ, n	2 (2; 3)	1 (0; 1)	0,001*
Активность ОСАЛП с высокой ДВ, имп/с/мл	1336 (910; 1665)	1207 (678; 1653)	0,46
Индекс активности ОСАЛП с высокой ДВ	27,3 (17,8; 39,1)	22,4 (14,6; 32,0)	0,34

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). * – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, H/M_e – отношение сердце/средостение на ранней серии, H/M_d – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания ^{123}I -МИБГ, SMS_d – индекс накопления ^{123}I -МИБГ на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду, ДВ – доверительная вероятность.

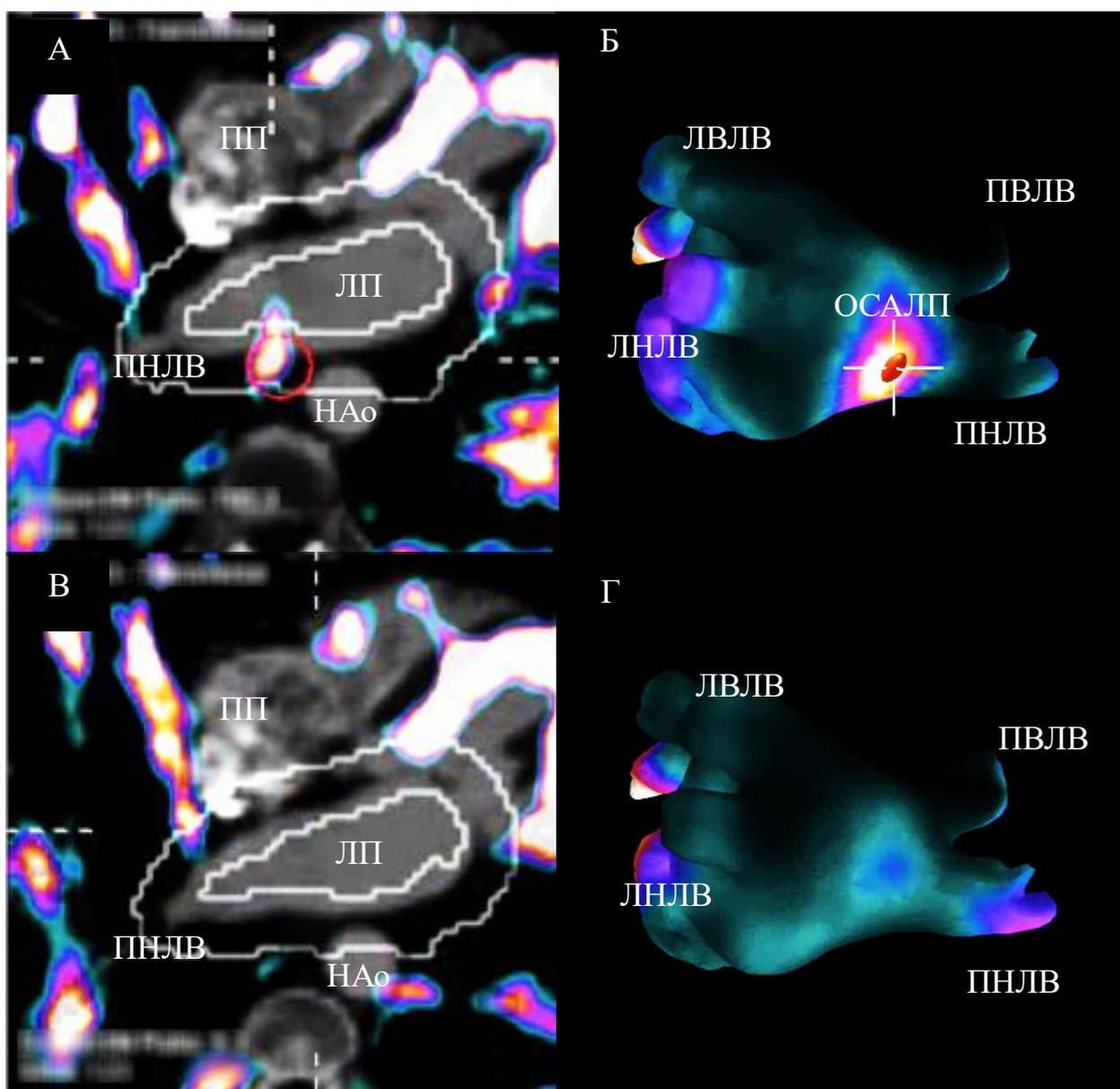


Рисунок 2. Демонстративный случай влияния катетерной абляции на ОСАЛП у пациента с персистирующей формой ФП. Совмещенная ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ перед катетерной абляцией (А, Б) и через 7 дней после (В, Г). А, В – совмещенные изображения в аксиальной плоскости, Б, Г – трехмерные реконструкции совмещенных изображений.

У здоровых добровольцев при сравнении данных первичной и контрольной совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца с не было выявлено статистически значимых изменений как показателей общей симпатической активности сердца, так и показателей регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ, а также не было выявлено статистически значимого изменения

общего количества ОСАЛП ($p = 0,43$) и ОСАЛП с высокой ДВ ($p = 1,0$);
Таблица 6.

Таблица 6. Результаты совмещенной ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у здоровых добровольцев исследования при первичном и контрольном исследованиях.

Показатели	Здоровые добровольцы		
	Первичное исследование (n = 15)	Контрольное исследование (n = 15)	p-значение
H/M _e	1,65 (0,15)	1,68 (0,12)	0,51
H/M _d	1,70 (0,10)	1,69 (0,10)	0,94
WR, %	23 (9)	22 (6)	0,96
SMS _d , баллов	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,12
ОСАЛП, n	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,43
Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1473 (1110; 1882)	1790 (1288; 2110)	0,02*
Индекс активности ОСАЛП	18,2 (11,9; 29,7)	22,5 (18,1; 28,5)	0,18
ОСАЛП с высокой ДВ, n	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,0
Активность ОСАЛП с высокой ДВ, имп/с/мл	1418 (1240; 1940)	1906 (1629; 2462)	0,19
Индекс активности ОСАЛП с высокой ДВ	18,2 (12,6; 29,9)	21,9 (18,1; 27,4)	0,95

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). * – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ФП – фибрилляция предсердий, H/M_e – отношение сердце/средостение на ранней серии, H/M_d – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания ^{123}I -МИБГ, SMS_d – индекс накопления ^{123}I -МИБГ на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду, ДВ – доверительная вероятность.

Эффективность абляции ОСАЛП и предикторы, ассоциированные с рецидивом предсердных тахикардий в отдаленном периоде наблюдения

Анализ данных по времени до наступления рецидива предсердной тахикардии (ФП/ТП/ПТ) в послеоперационном периоде был проведен методом Каплана-Майера. Послеоперационное наблюдение за пациентами продолжалось 12 месяцев. Среди 45 участников исследования у 9 (20%) был установлен факт рецидива ФП в течение периода наблюдения. Отсутствие рецидива предсердных тахикардий для всех участников исследования составило 80% для группы пациентов с пароксизмальной ФП – 87%, для группы пациентов с персистирующей ФП – 87%, для группы пациентов с длительно персистирующей ФП – 67%. Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимые различия по частоте рецидива предсердной тахикардии с течением времени между группами пациентов с различными формами ФП ($p = 0,31$). Медиана времени до наступления рецидива ФП составила 3,8 (3,4; 4,2) месяцев. На рисунке 3 показаны кривые Каплана-Майера для этих данных.



Рисунок 3. График возникновения рецидива ФП/ТП/ПТ.

Медиана времени до наступления рецидива ФП составила 3,8 (3,4; 4,2) месяцев. Индекс накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде на отсроченной серии

(SMS_d) и скорость вымывания ¹²³I-МИБГ (WR) оказались значимыми независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива ФП. Так, с каждым дополнительным баллом SMS_d возрастает риск рецидива ФП в 1,04 раза или на 4%. При этом, между характеристиками ЭЖТ и риском рецидива ФП не было выявлено статистически значимой связи (Таблица 7).

Таблица 7. Характеристики связи показателей симпатической активности сердца и ЭЖТ с вероятностью рецидива ФП.

Предикторный показатель	ОШ (95% ДИ)	p-значение
ЭЖТ _О , мл	1,00 (0,99 – 1,01)	0,52
ЭЖТ _П , мл	1,02 (0,99 – 1,05)	0,11
ЭЖТ _{ОП}	1,07 (0,96 – 1,19)	0,17
Индексированный ЭЖТ _О , мл/м ²	0,95 (0,65 – 1,40)	0,82
Индексированный ЭЖТ _П , мл/м ²	1,55 (0,47 – 5,07)	0,46
Н/М _е	0,05 (0,01 – 2,76)	0,14
Н/М _д	0,06 (0,01 – 1,10)	0,06
WR, %	0,95 (0,92 – 0,99)	0,01*
SMS _d , баллов	1,04 (1,01 – 1,08)	0,03*
ОСАЛП, n	1,32 (0,71 – 2,43)	0,37
ОСАЛП с высокой ДВ, n	0,89 (0,46 – 1,73)	0,75

Примечание. Отношения шансов приведены для увеличения предикторного показателя на одну единицу. * – влияние предикторного показателя

статистически значимо ($p < 0,05$). ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал, ЭЖТ_О – эпикардиальная жировая ткань общая, ЭЖТ_П – эпикардиальная жировая ткань периадриальная, ЭЖТ_{О/П} – отношение объемов общей и периадриальной ЭЖТ, Н/М_е – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М_д – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания ¹²³I-МИБГ, SMS_д – индекс накопления ¹²³I-МИБГ в миокарде на отсроченной серии, ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ДВ – доверительная вероятность.

Взаимосвязь показателей общей и регионарной симпатической активности сердца с характеристиками ЭЖТ у пациентов с различными формами ФП

По результатам регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой зависимости объемов ЭЖТ_О и ЭЖТ_П как от отношения сердце/средостение на ранней серии (Н/М_е), так и от отношения сердце/средостение на отсроченной серии (Н/М_д). При этом, была установлена статистически значимая положительная связь скорости вымывания ¹²³I-МИБГ (WR) как с объемом ЭЖТ_О (коэффициент регрессии 0,32 (95% ДИ от 0,23 до 0,42), $p = 0,01$), так и с объемом ЭЖТ_П (коэффициент регрессии 1,07 (95% ДИ от 0,76 до 1,38), $p = 0,01$). Была выявлена статистически значимая положительная зависимость ЭЖТ_П от количества выявленных ОСА ЛП с высокой доверительной вероятностью (ДВ). Так при увеличении ОСА ЛП с высокой ДВ на 1 следует ожидать увеличение объема ЭЖТ_П на 5,1 мл (95% ДИ от 0,3 мл до 9,9 мл, $p = 0,03$). Также, наблюдалась пограничная положительная зависимость объема ЭЖТ_О от количества выявленных ОСА ЛП с высокой ДВ (коэффициент регрессии 15,1 (95% ДИ от -0,2 до 30,6), $p = 0,053$). Результаты регрессионного анализа зависимости объемов ЭЖТ от показателей общей и регионарной симпатической активности сердца представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Результаты регрессионного анализа зависимости объемов ЭЖТ от показателей симпатической активности сердца и ОСАЛП.

Показатель	Объем ЭЖТ _о		Объем ЭЖТ _п	
	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	р-значение	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	р-значение
Н/М _е	-0,9 (-36,4 – 34,7)	0,08	41,2 (-71,6 – 54,1)	0,09
Н/М _д	-42,9 (-135 – 50,1)	0,12	2,9 (-51,7 – 5,9)	0,15
WR, %	0,32 (0,23 – 0,42)	0,01*	1,07 (0,76 – 1,38)	0,01*
SMS _д , баллов				
ОСАЛП с высокой ДВ, n	15,1 (-0,2 – 30,6)	0,053	5,1 (0,3 – 9,9)	0,03*

Примечание. Значения представлены как медиана (межквартильный интервал). * – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ($p < 0,05$). ЭЖТ_о – эпикардиальная жировая ткань общая, ЭЖТ_п – эпикардиальная жировая ткань периатриальная, Н/М_е – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М_д – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания ¹²³I-МИБГ, SMS_д – индекс накопления ¹²³I-МИБГ в миокарде на отсроченной серии, ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ДВ – доверительная вероятность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограничения исследования

Проведенное исследование было одноцентровым, наблюдательным и направленным, прежде всего, на получение знаний о возможности неинвазивного выявления и оценки ОСАЛП, а также использования данных неинвазивной предоперационной визуализации для прогнозирования риска рецидива ФП после катетерной аблации. В исследовании имеется ряд ограничений, которые необходимо отметить:

1. Имелась неоднородность демографических и клинических показателей при сравнении группы пациентов с ФП и здоровых добровольцев.
2. В данном исследовании не оценивалась активность парасимпатического звена автономной нервной системы сердца.
3. Достаточно небольшой размер группы пациентов с ФП, и небольшая частота рецидивов ФП после катетерной аблации в период наблюдения, могли повлиять на оценку прогностической роли показателей общей и регионарной симпатической активности сердца, а также характеристик ЭЖТ. Формально, объем выборки не рассчитывался, так как данные об эффективности воздействия на ОСАЛП в мировой литературе отсутствуют.
4. ОСАЛП были описаны с точки зрения уровня достоверности, что может быть субъективно. Данных «классификации» ОСАЛП в мировой литературе не описано.
5. Во время катетерной аблации выполнялось только воздействие на ВЧС-позитивные ОСАЛП, без воздействия на ВЧС-негативные ОСАЛП. Также мы не выполняли аблацию только ВЧС-позитивных ОСАЛП без изоляции ЛВ, что противоречило бы рекомендациям. Необходимы дополнительные исследования для валидации интраоперационных подходов воздействия на ОСАЛП.

Выводы

1. Показатели общей симпатической активности у пациентов с ФП сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев. Пациенты с ФП имеют более выраженные изменения регионарной симпатической активности ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами (SMS_d у пациентов с ФП – 20 (15; 32), у здоровых добровольцев – 1 (0; 2) $p < 0,001$). Пациенты с ФП имеют сопоставимое среднее количество ОСАЛП по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом ОСАЛП у пациентов с ФП демонстрируют более высокую симпатическую активность.
2. Катетерная абляция ФП с таргетным радиочастотным воздействием на ОСАЛП приводит к усилению выраженности нарушения регионарной симпатической активности ЛЖ и к уменьшению количества и активности ОСАЛП в раннем послеоперационном периоде.
3. Персонализированный подход в виде таргетного радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен приводит к сохранению синусового ритма у большинства пациентов с ФП в отдаленном периоде наблюдения (87% при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, 67% при длительно-персистирующей форме ФП).
4. Индекс накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде на отсроченной серии (SMS_d) и скорость вымывания ^{123}I -МИБГ (WR) являются значимыми независимыми предикторными показателями риска рецидива предсердных тахиаритмий после интервенционного лечения ФП.
5. У пациентов с ФП имеется линейная зависимость объема периатриальной ЭЖТ от количества ОСАЛП (увеличение количества ОСАЛП с высокой ДВ на 1 связано с увеличением объема периатриальной ЭЖТ на 5,1 мл).

Практические рекомендации

1. Для оценки общей симпатической активности сердца под данным ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами целесообразно использовать методику [Bellevre и др., 2015] для создания эквивалентов планарных сцинтиграмм путем проецирования и суммирования всех изображений, полученных при одинаковом положении детекторов гамма-камеры, в одно большое виртуальное поле обзора.
2. Для совмещения данных ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ и КТ сердца целесообразно выполнять регистрацию изображений ^{123}I -МИБГ ОФЭКТ в положении пациента лежа на спине с кардиореспираторной синхронизацией.
3. При анализе очагов накопления ^{123}I -МИБГ в области ЛП необходимо определять их анатомическое расположение по отношению к устьям легочных вен и стенкам ЛП, а также оценивать их среднюю активность, выраженную в количестве импульсов в секунду с миллилитра объема (имп/сек/мл) и доверительную вероятность, используя критерии, предложенные [Stirrup и др., 2019].
4. Для оценки характеристик ЭЖТ по данным КТ сердца с внутривенным контрастированием необходимо выполнять сегментацию перикарда от уровня бифуркации трахеи до уровня верхушки сердца с установкой диапазона значений КТ плотности от -190 до 0 Hounsfield units (HU).
5. Для оценки объема периатриальной ЭЖТ необходимо ограничивать объемную область интереса устьями легочных вен справа и слева и плоскостью кольца митрального клапана в качестве нижней границы.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Evaluation of CZT SPECT imaging for cardiac sympathetic innervation in healthy individuals and patients with atrial fibrillation Minin S.M., Nikitin N.A., Shabanov V.V., Losik D.V., Mikheenko I.L., Ponomarev D.N., Pokushalov E.A., Romanov A.B. Russian Open Medical Journal. 2018. T. 7. № 3. С. 308.

2. Радионуклидная оценка изменений симпатической активности миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и здоровых волонтеров с использованием гамма-камеры на CZT детекторах Минин С.М., Никитин Н.А., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Михеенко И.Л., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018. Т. 8. № 2. С. 30-39.
3. Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Романов А.Б., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Елесин Д.А., Стенин И.Г., Минин С.М., Никитин Н.А., Михеенко И.Л., Покушалов Е.А. Кардиология. 2019. Т. 59. № 4. С. 33-38.
4. Возможности гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии с ^{123}I -МИБГ для визуализации ганглиев автономной нервной системы сердца у здоровых добровольцев Никитин Н.А., Минин С.М., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Романов А.Б. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019. Т. 100. № 6. С. 314-320.
5. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке нарушений общей и регионарной симпатической активности сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий. Минин С.М., Никитин Н.А., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23. № 3. С. 57-64.
6. Cardiac CT-based assessment of epicardial adipose tissue distribution and volume in patients with atrial fibrillation in comparison with healthy individuals. Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A. Russian Electronic Journal of Radiology. 2021. Т. 11. № 2. С. 122-129.
7. The relationship between global cardiac and regional left atrial sympathetic innervation and epicardial fat in patients with atrial fibrillation. Romanov A., Minin S., Nikitin N., Ponomarev D., Shabanov V., Losik D., Steinberg J.S. Annals of Nuclear Medicine. 2021. Т. 35. № 10. С. 1079-1088.

8. Cardiac ^{123}I -mIBG scintigraphy for prediction of catheter ablation outcome in patients with atrial fibrillation. Sazonova S.I., Varlamova J.V., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Mishkina A.I., Ilushenkova Y.N., Zavadovsky K.V., Popov S.V., Nikitin N.A., Minin S.M., Romanov A.B. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. T. 29. №5. C. 2220-2231.