

ЛЮБИМЦЕВА ТАМАРА АЛЕКСЕЕВНА

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ  
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор РАН, Лебедев Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

Никифоров Виктор Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра функциональной диагностики, профессор

Зенин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий

Ведущая организация – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Томск

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; адрес сайта: [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.054.04

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

## Общая характеристика работы

### Актуальность

Около 22 миллионов человек в мире страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В России распространенность ХСН в популяции составляет 7% случаев (7,9 млн. человек), из них 2,1% (2,4 млн. человек) относится к далеко зашедшим стадиям заболевания. При этом однолетняя смертность таких больных достигает 26% [Беленков Ю.Н. и др., 2002; Бокерия О.Л. и др., 2013]. Оптимальная медикаментозная терапия недостаточна для решения проблемы лечения ХСН. Разработка новых терапевтических подходов остается актуальной задачей.

Применение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) показало достоверное снижение симптоматики, улучшение качества жизни, снижение числа госпитализаций и уровня смертности у пациентов с ХСН с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и наличием меж- и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда [Linde C. et al., 2012]. По данным рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности СРТ показано, что данный вид терапии улучшает такие показатели, как пиковое потребление кислорода, дистанцию 6-минутной ходьбы, функциональный класс (ФК) ХСН, качество жизни, а также снижает частоту эпизодов декомпенсации ХСН и уровень смертности. Эхокардиографический контроль подтверждает обратное ремоделирование миокарда — повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшение размеров камер сердца. [Cazeau S. et al., 2004; Anand I. S. et al., 2009]. Однако известно, что до 30% пациентов не отвечает на ресинхронизирующую терапию [Bradley D.J. et al., 2003]. К наиболее частым причинам недостаточного ответа или его отсутствия относят: несовершенство критериев отбора больных, неоптимальную медикаментозную терапию, большой объем рубцового поражения миокарда, неоптимальные параметры программирования устройств, нецелевые позиции желудочковых электродов и низкий процент истинной бивентрикулярной стимуляции [Gabe V. et al., 2007; Zhang, Q. et al., 2015].

В современных бивентрикулярных кардиостимулирующих системах (ЭКС) возможно программирование различных комбинаций предсердножелудочковой (ПЖЗ) и межжелудочковой задержек (МЖЗ). Динамическая оптимизация данных

параметров обеспечивает улучшение сердечной гемодинамики и приводит к снижению функционального класса ХСН [Van Gelder B.M. et al., 2007]. В работах по сравнению ответа на СРТ при фиксированных значениях ПЖЗ и динамическом подборе данного параметра показана высокая эффективность оптимизации ПЖЗ [Gold M.R. et al., 2007; Antonini L. et al., 2012]. Несмотря на отсутствие крупных сравнительных работ по подбору МЖЗ, существующие исследования показали положительный результат последовательной желудочковой стимуляции с преактивацией ЛЖ [Leon A.R. et al., 2005]. Однако имеющиеся данные по влиянию подбора МЖЗ на показатели гемодинамики в отдаленном периоде достаточно противоречивы [Rao R.K. et al., 2007; Weiss R. et al., 2010; Cobb D.B. et al., 2015].

На сегодняшний день не существует универсального метода оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ. Эхокардиографические подходы требуют достаточного опыта и навыков в проведении исследования [Gorcsan J. et al., 2008; Barold S.S. et al., 2008]. Эффективность представленных автоматизированных алгоритмов подбора ПЖЗ и МЖЗ остается дискуссионной [Ritter P. Et al., 2010], а механизм оптимизации недоступен для анализа, что в случае неадекватной записи электрограмм или вибрационных кривых миокарда может повлечь ошибочный тайминг аппарата и, как следствие, повлиять на течение ХСН [Houthuizen P. et al., 2011]. Одним из неинвазивных способов оптимизации ПЖЗ и МЖЗ считается электрокардиографический метод. Известно, что бивентрикулярная стимуляция изменяет морфологию поверхностной ЭКГ с тенденцией к уменьшению продолжительности стимулированного комплекса QRS на основании прямой взаимосвязи между электрическим и механическим ремоделированием миокарда [Vidal B. et al., 2007; Lellouche N. et al., 2011]. Влияние взаимного расположения желудочковых электродов на эффективность СРТ продемонстрировано в работах Heist et al., где наибольшее расстояние между дистальными частями ПЖ и ЛЖ электродов коррелировало с более выраженным гемодинамическим ответом на ресинхронизирующую терапию.

Таким образом, проблема эффективности ресинхронизирующей терапии в отдаленные сроки наблюдения изучена не в полной мере. Речь идет о поиске предикторов недостаточного ответа на СРТ, роли позиции желудочковых электродов, влиянии систематической оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ на параметры гемодинамики, а также определении прогноза пациентов с СРТ.

## **Цель исследования**

Определить взаимосвязь электрофизиологических и структурно-функциональных показателей в динамике у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией и на основании полученных данных оптимизировать подходы к практическому применению бивентрикулярных ЭКС.

## **Задачи исследования**

1. Изучить изменения электрокардиографических параметров у пациентов с синусовым ритмом, получающих ресинхронизирующую терапию; сопоставить эти данные с динамикой эхокардиографических параметров;
2. Изучить динамику ремоделирования миокарда и функционального статуса пациентов с СРТ;
3. Изучить предикторы ответа или его отсутствия на сердечную ресинхронизирующую терапию;
4. На основании полученных результатов разработать индивидуальный подход к динамическому программированию СРТ в исследуемых группах.

## **Методология и методы исследования**

В диссертационной работе проведен анализ данных 160 пациентов 40 пациентов ретроспективной части исследования и 120 пациентов проспективной части исследования. Применены клинические методы исследования, условно разделенные на стандартные и специальные. К первой группе относились: клиническое обследование пациента (жалобы, анамнез заболевания, объективный осмотр); общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи; ЭКГ в 12 отведениях, мониторинг ЭКГ; нагрузочные пробы, проводимые по показаниям для исключения ИБС (стресс-эхокардиография, велоэргометрия либо тредмил-тест); по показаниям - коронарография. К специальным для данной работы методам исследования относились: ЭКГ и векторный анализ комплекса QRS, эхокардиографическое исследование, включая методику тканевой доплерографии;

рентгенологическое исследование; программирование устройств СРТ, включая динамический подбор предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержек; оценка функционального класса ХСН с применением теста с шестиминутной ходьбой.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Предикторами лучшего ответа на СРТ являются: наличие исходной внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД), совпадение зоны ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода и достаточное расстояние между желудочковыми электродами;
2. Совпадение зоны максимальной ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода ассоциировано с улучшением гемодинамики пациентов с ресинхронизирующей терапией в отдаленные сроки наблюдения;
3. Электрокардиография является воспроизводимым методом для динамической оптимизации СРТ: подбор ПЖЗ и МЖЗ при помощи поверхностной ЭКГ способен повысить ответ на СРТ;
4. Наиболее узкий бивентрикулярный комплекс QRS отражает оптимальную синхронизацию миокарда.

### **Научная новизна**

Впервые выявлены морфофункциональные факторы недостаточного ответа на СРТ: несовпадение зоны внутрижелудочковой диссинхронии с местом имплантации ЛЖ электрода, а также расположение желудочковых электродов в соседних сегментах миокарда. В то же время совпадение зоны максимальной внутрижелудочковой диссинхронии миокарда с местом имплантации ЛЖ электрода и достаточное межэлектродное расстояние ассоциированы с высоким ответом на ресинхронизирующую терапию. Впервые показана взаимосвязь ширины бивентрикулярного комплекса QRS и параметров размеров, объемов, фракции выброса ЛЖ у пациентов с СРТ: уменьшение данного показателя с течением времени свидетельствует об улучшении показателей гемодинамики и функционального класса ХСН в отдаленные сроки наблюдения. Впервые применен метод оптимизации

предсердножелудочковой и межжелудочковой задержки при помощи поверхностной ЭКГ и векторного анализа комплекса QRS.

### **Практическая значимость**

Оптимизация методики имплантации желудочковых электродов в зависимости от относительной дистанции между ними, а также с учетом зоны внутрижелудочковой диссинхронии миокарда связана с уменьшением количества пациентов, не отвечающих на сердечную ресинхронизирующую терапию. При помощи поверхностной электрокардиографии с применением метода векторного анализа можно осуществлять полноценный подбор как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек в устройствах СРТ, тем самым оптимизируя работу данных устройств без дополнительных временных затрат.

### **Личный вклад автора**

Автором составлена и обоснована программа научного исследования, составлена база данных пациентов, проведен статистический анализ результатов исследования. Предложен и оптимизирован подход к практическому программированию устройств СРТ, оптимизирован алгоритм позиционирования желудочковых электродов при имплантации СРТ. Автор принимала участие в предоперационном исследовании и в амбулаторном наблюдении за пациентами, включая коррекцию медикаментозной терапии, а также проводила программирование устройств СРТ с применением методики векторного анализа ЭКГ.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2); СПб ГБУЗ «Городская больница №40» (Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9); ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8); ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова»  
Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41).

### **Апробация работы и публикации**

Материалы диссертации были представлены в виде докладов на конференциях: X Международный славянский Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (2012, Санкт-Петербург); VIII Региональная научно-практическая конференция с международным участием "Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология" (2012, Томск); VIII Международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» (2012, Санкт-Петербург); Российский национальный конгресс кардиологов (2012, Москва); III Мировой конгресс по сердечной недостаточности «The 3rd World Heart Failure Congress» (2012, Стамбул, Турция); международный конгресс «Heart Failure 2013» (2013, Лиссабон, Португалия); Пятый Всероссийский съезд аритмологов (2013, Москва); международный конгресс «EHRA Europace 2013» (2013, Афины, Греция); международный конгресс кардиологов «ESC Congress 2013» (2013, Амстердам, Нидерланды); XI Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (2014, Санкт-Петербург); международный конгресс «Cardiostim 2014» (2014, Ницца, Франция); Шестой Всероссийский съезд аритмологов (2015, Новосибирск); международный конгресс «EHRA Europace 2015» (2015, Милан, Италия); международный конгресс кардиологов «ESC Congress 2015» (2015 г, Лондон, Великобритания).

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 9 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 15 тезисов как в отечественных (10), так и в зарубежных (5) сборниках трудов научных конференций. Имеется патент на изобретение: «Способ оптимизации предсердно-желудочковой задержки у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией» №2551636.



## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, пяти глав, включая обзор литературы и обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 источника, из них 7 отечественных и 137 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 35 рисунками и 8 таблицами.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы**

**Общая характеристика пациентов.** В исследование включено 160 пациентов с ХСН, которым имплантировалась система СРТ на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». Работа представлена двумя частями: ретроспективным анализом 40 пациентов и проспективным рандомизированным исследованием 120 пациентов с СРТ. В первой части рассматривалось влияние внутрижелудочковой диссинхронии миокарда и локализации желудочковых электродов, во второй части – роль неинвазивной оптимизации ПЖЗ и МЖЗ как суммы факторов, оказывающих влияние на эффективность СРТ.

**Ретроспективное исследование, N=40,** основано на прицельном разделении пациентов на 2 группы для проверки гипотезы о том, что различный ответ на СРТ может быть связан с позицией, взаимным расположением желудочковых электродов и параметрами диссинхронии миокарда: группа I, N=20, - высокий ответ на СРТ, группа II, N=20, - недостаточный ответ на СРТ. В качестве критериев эффективности СРТ выбрано уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ (КСО) равное и более 15%, относительный прирост ФВ ЛЖ равный и более 10%, снижение ФК ХСН на 1 класс и более. Критериями низкого ответа на СРТ являлись: отсутствие положительной динамики размеров, объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ, либо она имела отрицательные значения.

**Проспективное исследование, N=120.** Случайным образом проведено разделение на 2 группы: группа I, N=60, - подбор как ПЖЗ, так и МЖЗ, группа II,

N=60, - подбор только ПЖЗ. Базовые параметры проспективного анализа являлись однородными и не различались между исследуемыми группами. Первичными конечными точками данной части исследования являлись: смертность от всех причин, тяжесть хронической сердечной недостаточности по четырем функциональным классам Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Вторичными конечными точками являлись: уменьшение размеров и объемов ЛЖ, повышение фракции выброса ЛЖ.

**Критериями включения** в диссертационное исследование были: возраст старше 18 лет; ХСН III и IV амбулаторного ФК; ФВ ЛЖ равная и менее 35% (Simpson); синусовый ритм, полная блокада левой ножки пучка Гиса; оптимальная медикаментозная терапия ХСН; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения менее 3 месяцев до начала исследования; пациенты, которым планировалось выполнение реваскуляризации миокарда или трансплантация сердца в течение срока наблюдения; врожденные и приобретенные пороки, а также опухоли сердца, аневризма ЛЖ, когда планировалась их хирургическая коррекция в течение срока наблюдения; активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда; тиреотоксикоз на момент включения в исследование; анемический синдром: уровень гемоглобина крови равный и менее 90 г\л; заболевания, ограничивающие продолжительность жизни (менее 1 года).

Обе линии исследования (ретроспективный и проспективный анализ) составляли пациенты среднего и старшего возраста ( $59,5 \pm 8,1$  лет), из 160 человек 110 были мужчинами (68,8%), 50 – женщинами (31,2%). Имплантация СРТ-Р была у 74 пациентов (46,2%), СРТ-Д – у 86 человек (53,8%). В этиологии ХСН доминировала ишемическая болезнь сердца,  $n=80$  (50,0%), включая перенесенный инфаркт миокарда,  $n=65$  (40,6%); и дилатационная кардиомиопатия,  $n=74$  (46,3%). Доля бивентрикулярной стимуляции составляла 95% и более в течение всего периода наблюдения.

**Оценка позиции желудочковых электродов при помощи векторного анализа комплекса QRS.** Для записи ЭКГ использовалась система для неинвазивных электрофизиологических исследований Astrocard (Медитек, Россия). Скорость записи 25, 50, 100 мм/с, амплитуда сигнала 10 мм/10 мВ, точность измерений 1 мс с

возможностью использования цифровых курсоров. Оценка зоны стимуляции желудочковых электродов проводилась по 12 стандартным отведениям ЭКГ. Оценка электрокардиографической зоны ЛЖ электрода проводилась во время изолированной стимуляции ЛЖ с применением 12 условных сегментов миокарда: 3 задних, 3 заднебоковых, 3 боковых, 3 переднебоковых с разделением на базальный, срединный и апикальный уровни. Зона правожелудочкового (ПЖ) электрода определялась во время изолированной стимуляции ПЖ с применением 3 условных сегментов – базальный и срединный отделы межжелудочковой перегородки (МЖП), верхушка ПЖ.

**Оценка ремоделирования миокарда.** Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) на аппарате Vivid 7 с датчиком 2,5 MHz (GE, Vingmed Dimensions, Norway) осуществлялось по схеме 0 (до имплантации СРТ) – 6 – 12 – 18 – 24 месяца с оценкой параметров размеров, объемов, ФВ ЛЖ, а также диссинхронии миокарда в режиме тканевой доплерографии. Совпадение зоны максимальной ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода оценивалось при помощи векторного анализа ЭКГ по 12 стандартным отведениям.

**Программирование устройств СРТ.** Осуществлялось при помощи программаторов соответствующих фирм-производителей. Для непрерывного мониторинга ЭКГ во время процедуры программирования использовалась система для неинвазивных электрофизиологических исследований Astrocord (Медитек, Россия). В рамках стандартного протокола устройств СРТ проводилась регулярная оценка и коррекция параметров детекции и электростимуляции по схеме 0 – 3 – 6 месяцев и далее каждые полгода с выдачей письменного заключения программирования ЭКС на руки пациенту. Также во время процедуры программирования проводился подбор как предсердножелудочковой, так и межжелудочковой задержек.

**Подбор предсердножелудочковой задержки.** ПЖЗ подбиралась на основании 12-канальной ЭКГ по продолжительности атриовентрикулярного интервала, форме детектированного/ стимулированного зубца Р, ширине бивентрикулярного комплекса QRS. За конечный результат ПЖЗ принимался интервал PR (от начала зубца Р до спайка желудочкового стимула) в виде симметричного законченного зубца Р без последующей изолинии в отведении с наилучшей визуализацией.

**Подбор межжелудочковой задержки.** Методика подбора МЖЗ осуществлялась при помощи измерения ширины бивентрикулярного комплекса QRS и ширины комплекса QRS при временном отключении аппарата в 12 стандартных отведениях ЭКГ. Для подбора МЖЗ проводилось последовательное изменение времени преактивации ПЖ и ЛЖ по схеме: 0 (одновременное сокращение обоих желудочков) – 5 – 10 – 20 – 30 – 40 мс. За конечный результат принималась МЖЗ с максимально узким бивентрикулярным QRS. Ширина бивентрикулярного QRS определялась как интервал от начала спайка желудочкового стимула с формированием желудочкового комплекса и до перехода в изолинию зубца R/S в выбранном отведении с наилучшей визуализацией.

**Тест с шестиминутной ходьбой.** Выраженность хронической сердечной недостаточности определялась по клиническим критериям 4 функциональных классов (NYHA); динамическая оценка толерантности к физическим нагрузкам определялась проведением теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ).

**Статистическая обработка данных.** Осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для оценки количественных параметров с нормальным распределением вычислялись следующие показатели: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), среднее квадратическое отклонение (SD). При отсутствии нормального распределения признаков статистический анализ проводился с использованием непараметрических математических критериев. Анализ качественных признаков, в частности, бинарных, проводился при помощи таблиц сопряженности, а также точного критерия Фишера. Для сравнения трех и более зависимых групп по одному признаку применялся критерий Кокрана и метод ANOVA по Фридмену. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Ассоциации между несколькими переменными рассчитывались при помощи коэффициента конкордации Кендалла. Кривые дожития считались по методу Каплан-Мейера с применением лог-ранк теста. Достоверными считались различия, когда вероятность справедливости нулевой гипотезы (P) не превышала значение, равное 0,05.

## Результаты исследования

**1. Результаты ретроспективной части исследования.** Наиболее частыми зонами внутрижелудочковой диссинхронии являлись базальные и срединные сегменты боковой, задней и нижней стенок ЛЖ (Таблица 1). Статистически значимых различий в локализациях и количестве исходных зон внутрижелудочковой диссинхронии между группами получено не было.

Таблица 1 – Зоны внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ до имплантации СРТ

Группа	Задняя стенка	Передне-перегородочная	Передняя стенка	Нижняя стенка	Перегородочная	Боковая стенка	Всего зон
1 (N=13)	5	0	0	6	1	11	23
2 (N=12)	5	2	0	2	1	6	16
Всего зон	10	2	0	8	2	17	

Этиология ХСН ишемического генеза значительно превалировала во группе низкого ответа на СРТ, N=15, 75%,  $p=0,014$ , рисунок 1. Значимых различий по локализации ПЖ и ЛЖ электродов между группами не получено.

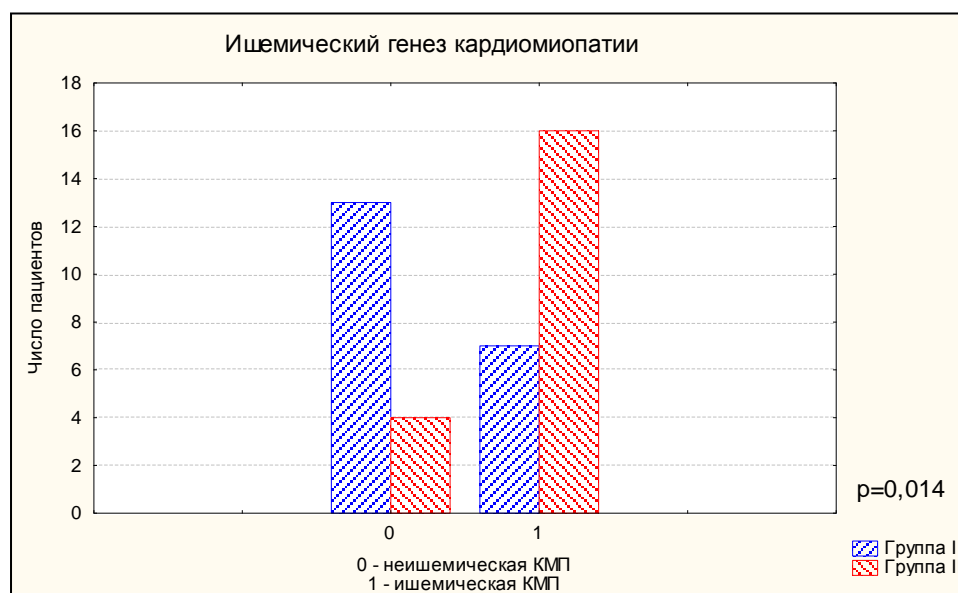


Рисунок 1 – Ишемический генез ХСН: распределение по группам

Конечные значения МЖД и ВЖД не различались между группами и были в пределах нормальных значений. Совпадение области ВЖД с зоной имплантации ЛЖ электрода по данным ЭКГ отмечено в большей степени в группе высокого ответа на

СРТ,  $p=0,028$  (Рисунок 2). Ширина бивентрикулярного комплекса QRS была меньше в группе высокого ответа на СРТ, однако статистической значимости не получено.

Топический анализ взаимного расположения ПЖ и ЛЖ электродов представлен схемой межэлектродного соотношения в виде максимальной, промежуточной и минимальной относительных дистанций. Максимальная дистанция - отрезок в виде трех стандартных сегментов миокарда: а) правожелудочковый электрод в верхушке ПЖ, левожелудочковый электрод – в базальном/ срединном отделе боковой стенки ЛЖ, б) правожелудочковый электрод в базальном отделе МЖП, левожелудочковый электрод в апикальной зоне боковой стенки ЛЖ. Минимальная дистанция характеризовалась нахождением электродов в соседних сегментах миокарда. Другие варианты взаимного расположения желудочковых электродов принимались за промежуточные дистанции. При сравнении данных схем межэлектродного соотношения с динамикой параметров ЭХОКГ получена следующая зависимость: чем больше межэлектродное соотношение при имплантации системы СРТ, тем меньше размеры, объемы и больше ФВ ЛЖ в отдаленные сроки наблюдения; коэффициент корреляции  $r=0,44$  (ФВ/дистанция),  $r=0,54$  (КСО/дистанция),  $p<0,05$ , рисунок 3.

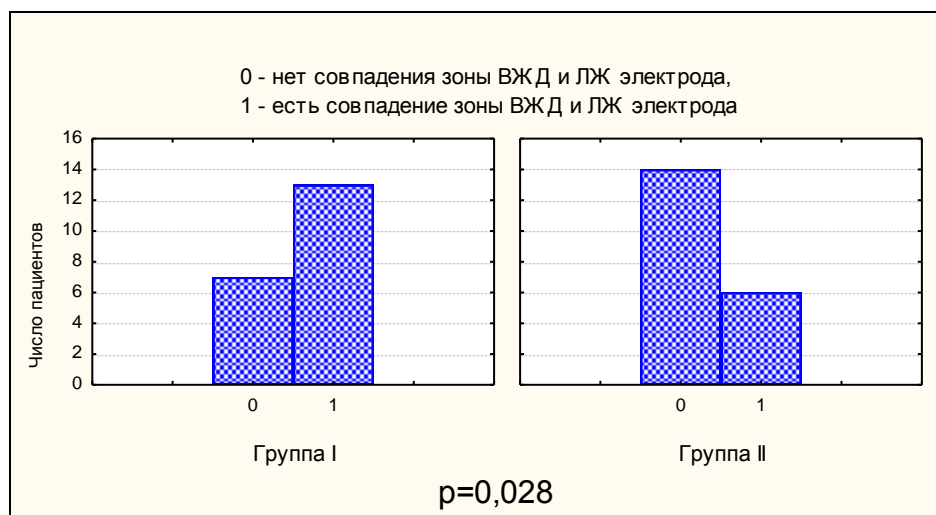


Рисунок 2 – Совпадение зон внутрижелудочковой диссинхронии и локализации ЛЖ электрода

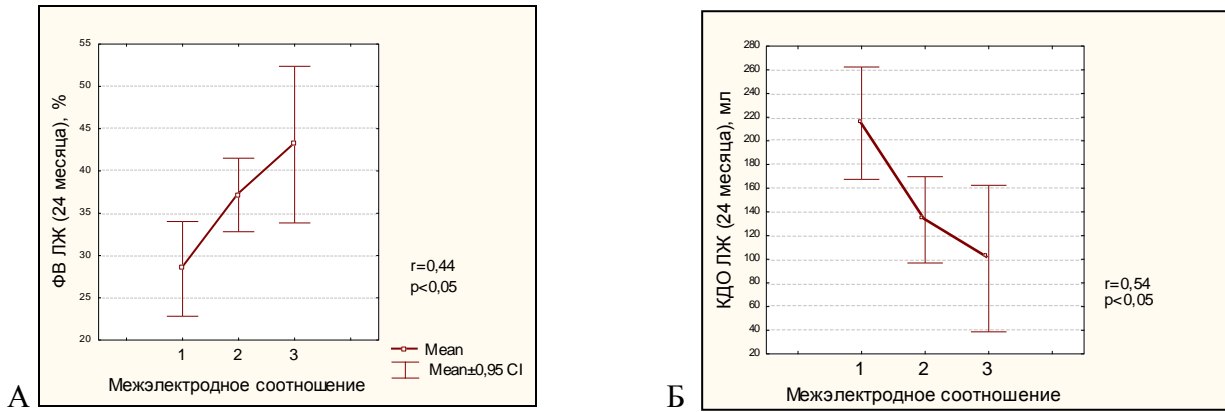


Рисунок 3 – Взаимосвязь эхокардиографических показателей и межэлектродной дистанции. Примечания: а) корреляция между фракцией выброса ЛЖ и условной межэлектродной дистанцией; б) корреляция между КСО ЛЖ и условной межэлектродной дистанцией

**2. Результаты проспективной части исследования.** Спустя 24 месяца наблюдения в группе I (оптимизация ПЖЗ и МЖЗ) бивентрикулярный комплекс QRS был меньше по сравнению с исходными параметрами:  $171,8 \pm 25,2$  мс и  $162,52 \pm 28,63$  мс соответственно,  $p=0,041$ . Собственный комплекс QRS также был меньше:  $184,9 \pm 31,4$  мс и  $177,55 \pm 27,22$  мс, соответственно,  $p=0,049$ . Параметры гемодинамики имели следующие закономерности: значимое уменьшение размеров и объемов ЛЖ,  $p<0,001$ ; повышение ФВ ЛЖ с  $25,3 \pm 6,1\%$  до  $34,3 \pm 9,7\%$ ,  $p<0,001$ . Функциональный класс ХСН значимо изменился с  $3,0 \pm 0,4$  [2,0; 4,0] до  $2,0 \pm 0,7$  [1,0; 3,0],  $p<0,001$ . Дистанция теста с шестиминутной ходьбой повысилась с  $256,0 \pm 67,4$  м до  $419,6 \pm 66,4$  м,  $p=0,004$ . В группе II (оптимизация только предсердно-желудочковой задержки) за 24 месяца наблюдения ширина бивентрикулярного QRS не изменилась,  $p=0,671$ . Значимой динамики собственного комплекса QRS также не отмечено. Выявлено достоверное уменьшение размеров и объемов ЛЖ; ФВ ЛЖ повысилась с  $25,3 \pm 6,6\%$  до  $30,2 \pm 10,8\%$ ,  $p=0,019$ . Функциональный класс ХСН снизился с  $3,0 \pm 0,5$  [2,0; 4,0] до  $2,0 \pm 0,9$  [1,0; 4,0],  $p<0,001$ . Дистанция теста с шестиминутной ходьбой повысилась с  $240 \pm 64,17$  м до  $386,4 \pm 76,3$  м,  $p=0,001$ .

При межгрупповом анализе данных спустя 24 месяца наблюдения ширина бивентрикулярного комплекса QRS в группе I была значимо меньше, чем в группе II:  $162,5 \pm 28,6$  мс и  $173,7 \pm 23,7$  мс соответственно,  $p=0,016$ , рисунок 4. Собственный комплекс QRS также был уже в группе I:  $177,6 \pm 27,2$  мс в сравнении с  $186,3 \pm 21,8$  мс группы II,  $p=0,046$ . Конечные размеры и объемы ЛЖ в обеих группах не имели

статистически значимых различий. Прирост ФВ ЛЖ был более выражен в группе I:  $34,3 \pm 9,7\%$  против  $30,2 \pm 10,8\%$  в группе II,  $p=0,041$ , рисунок 4. Средняя степень прироста ФВ ЛЖ отмечена в большей мере в группе I,  $p=0,048$ , рассчитанная как разность между предыдущим и последующим значениями ФВ кратно 6 месяцам наблюдения (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов проспективного исследования спустя 24 месяца наблюдения

Параметры	Группа I	Группа II	P
Ширина бивентрикулярного QRS, мс	$162,5 \pm 28,6$	$173,7 \pm 23,7$	0,016
Собственный QRS, мс	$177,6 \pm 27,2$	$186,3 \pm 21,8$	0,046
КДД ЛЖ, мм	$64,7 \pm 12,1$	$61,8 \pm 10,9$	0,127
КСД ЛЖ, мм	$53,5 \pm 12,2$	$49,9 \pm 12,4$	0,489
КДО ЛЖ, мл	$241,7 \pm 97,3$	$236,6 \pm 118,6$	0,234
КСО ЛЖ, мл	$166,0 \pm 86,1$	$158,9 \pm 97,1$	0,188
ФВ ЛЖ, %	$34,3 \pm 9,7$	$30,2 \pm 10,8$	0,041
Доля увеличения ФВ, %	8,8	5,7	0,048
ФК ХСН (NYHA), мода [min; max]	$2,0 \pm 0,7$ [1,0; 3,0]	$2,0 \pm 0,9$ [1,0; 4,0]	0,036
ТШХ	$419,6 \pm 66,4$	$386,4 \pm 76,3$	0,019

Конечные значения функционального класса ХСН различались между группами, средний показатель в группе I был ниже, чем в группе II:  $1,76 \pm 0,65$  и  $1,94 \pm 0,71$ , соответственно,  $p=0,036$  (Рисунок 5). Данные теста с шестиминутной ходьбой показали сходную закономерность:  $419,6 \pm 66,4$  м в первой группе и  $386,4 \pm 76,3$  м во второй,  $p=0,019$ .

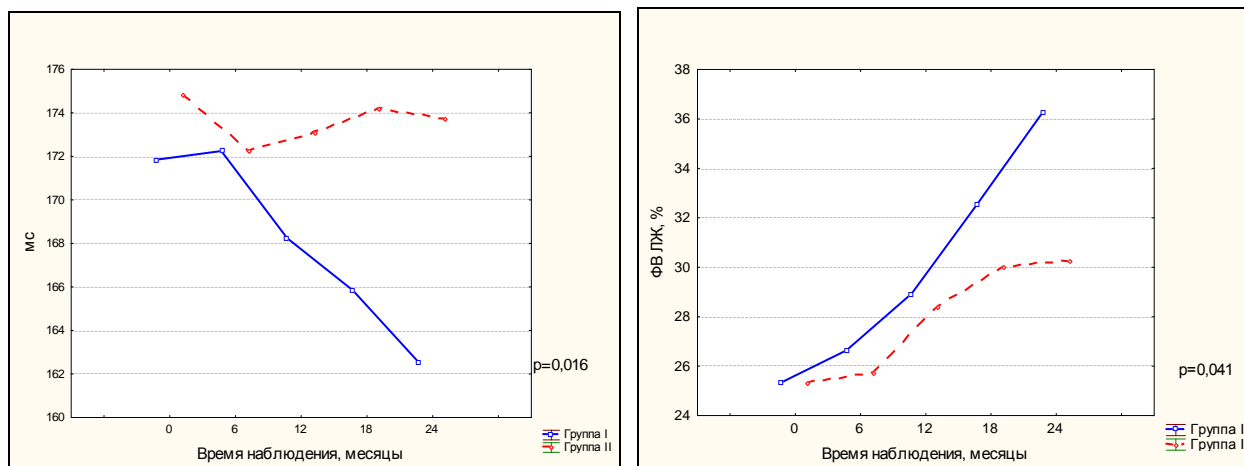


Рисунок 4 – Динамика бивентрикулярного комплекса QRS и прироста ФВ ЛЖ за 24 месяца наблюдения



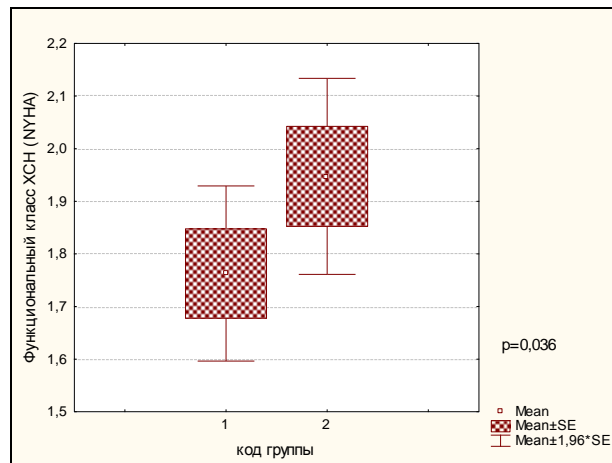


Рисунок 5 – Функциональный класс ХСН спустя 24 месяца наблюдения, сравнение между группами

Показатели выживаемости между группами не различались между собой. В группе I за 24 месяца наблюдения смертельный исход наступил в 4 случаях, в группе II – также в четырех. При последующем анализе данных различий по выживаемости между группами не получено (Рисунок 6).

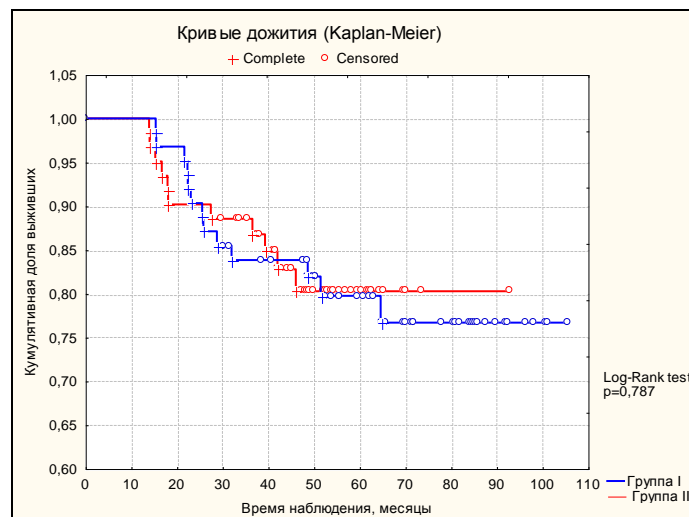


Рисунок 6 – Кривые дожития (смертность от всех причин), сравнение между группами проспективного анализа

Учитывая вышеизложенные данные по ширине бивентрикулярного комплекса QRS и связи данного показателя с ответом на ресинхронизирующую терапию был проведен анализ с разделением на группу пациентов с шириной бивентрикулярного

QRS 170 мс и более и группу с бивентрикулярным QRS 120-169 мс. При сравнении данных групп пациентов различий по полу, возрасту, а также длине собственного комплекса QRS получено не было. Частота встречаемости ишемического генеза ХСН, в том числе с анамнезом перенесенного ИМ, оказалась выше в группе широкого бивентрикулярного QRS: 81,1% и 34,9%, соответственно,  $p=0,001$ ; гемодинамический ответ на СРТ в данной группе был значимо ниже в сравнении с группой узкого бивентрикулярного комплекса QRS. Функциональный класс ХСН статистически недостоверно был ниже в группе с узким бивентрикулярным комплексом QRS,  $p=0,094$  (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ пациентов с бивентрикулярным комплексом QRS  $\geq 170$  мс спустя 24 месяца наблюдения

Параметры	Группа широкого QRSbiv	Группа контроля	P
Количество человек	37	83	-
Мужской пол N, %	24 (64,8)	53 (63,9)	0,358
Возраст, лет	60,4 $\pm$ 10,2	58,2 $\pm$ 11,5	0,155
Ишемический генез ХСН, N, %	30 (81,1)	29 (34,9)	0,001
Анамнез ИМ, N, %	28 (75,7)	23 (27,7)	0,001
Ширина бивентрикулярного QRS, мс	177,2 $\pm$ 33,4	156,6 $\pm$ 43,7	0,005
Собственный QRS, мс	189,7 $\pm$ 27,2	178,3 $\pm$ 31,8	0,086
КДД ЛЖ, мм	69,8 $\pm$ 14,2	58,8 $\pm$ 10,6	0,001
КСД ЛЖ, мм	63,3 $\pm$ 11,2	49,5 $\pm$ 13,1	0,033
КДО ЛЖ, мл	264,7 $\pm$ 67,3	235,3 $\pm$ 78,6	0,001
КСО ЛЖ, мл	169,0 $\pm$ 81,0	152,2 $\pm$ 77,4	0,001
ФВ ЛЖ, %	30,3 $\pm$ 8,7	38,7 $\pm$ 9,8	0,021
ФК ХСН (NYHA), мода [min; max]	2,0 $\pm$ 0,9 [1,0; 3,0]	2,0 $\pm$ 0,5 [1,0; 3,0]	0,094
ТШХ	386,6 $\pm$ 56,8	416,4 $\pm$ 68,7	0,064

## **Выводы**

1. Изменение продолжительности собственного и бивентрикулярного комплекса QRS связано с гемодинамическим ответом на СРТ: сужение данных параметров в динамике отражает более высокий эффект от СРТ, и наоборот, их увеличение связано с низким ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию.
2. Сердечная ресинхронизирующая терапия приводит к обратному ремоделированию миокарда и снижению функционального класса ХСН; изменение данных параметров более выражено при динамической оптимизации как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек.
3. Совпадение зоны максимальной внутрижелудочковой диссинхронии миокарда с местом имплантации ЛЖ электрода ассоциировано с высоким ответом на ресинхронизирующую терапию.
4. Параметрами, повышающими эффективность СРТ являются: наличие исходной внутрижелудочковой диссинхронии, совпадение ее зоны с местом имплантации ЛЖ электрода, степень расстояния между желудочковыми электродами, сужение бивентрикулярного комплекса QRS в динамике; параметрами, снижающими ответ на СРТ являются: ишемический генез ХСН, несовпадение зоны внутрижелудочковой диссинхронии с местом имплантации ЛЖ электрода, расположение желудочковых электродов в соседних сегментах миокарда, увеличение бивентрикулярного комплекса QRS в динамике.
5. Метод оптимизации предсердножелудочковой и межжелудочковой задержки при помощи поверхностной ЭКГ является воспроизводимым и безопасным для динамического наблюдения за пациентами с СРТ.

## **Практические рекомендации**

Учитывая данные о роли расстояния между желудочковыми электродами и зонах внутрижелудочковой диссинхронии может быть оптимизирована методика имплантации системы сердечной ресинхронизирующей терапии путем исходной имплантации левожелудочкового электрода, а затем – позиционирования

правожелудочкового электрода. Векторный анализ ЭКГ является универсальным и самостоятельным инструментом для динамического наблюдения за пациентами с СРТ без использования эхокардиографического исследования, а также дополнительных временных затрат; метод применим для подбора как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек, и подходит ко всем моделям сердечной ресинхронизирующей терапии.

Разработка алгоритма динамического наблюдения за пациентами с СРТ, оптимизация предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержек в устройствах позволяет повысить эффективность данного вида лечения ХСН.

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Зубарев С. В. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости / С. В. Зубарев, М. П. Чмелевский, М. А. Буданова, М. А. Трукшина, А. В. Рыжков, А. В. Пахомов, Т. А. Любимцева, В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев // Вестник Аритмологии. – 2015. - №80. - С. 42-48.
2. Лебедева В. К. Влияние динамической оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии на электрофизиологическое ремоделирование миокарда / В. К. Лебедева, Т. А. Любимцева, М.А. Трукшина, Е. А. Лясникова, Д.С. Лебедев // Вестник Аритмологии. – 2015. - №80. - С. 11-16.
3. Лебедева В. К. Диссинхрония миокарда и ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию / В. К. Лебедева, Т. А. Любимцева, М. А. Трукшина, Е. А. Лясникова, Д. С. Лебедев // Сибирский Медицинский Журнал. – 2015. - Том 30, №1. - С. 85-91.
4. Лебедева В. К. Применение векторного анализа электрокардиографии у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией / В. К. Лебедева, Т. А. Любимцева, Д.С. Лебедев // Сибирский Медицинский Журнал. – 2015. - Том 30, №1. - С. 79-84.
5. Лебедев Д. С. Случай фокусной предсердной тахикардии из области ушка левого предсердия / Д. С. Лебедев, С. А. Термосесов, В. К. Лебедева, Т. А. Любимцева // Российский кардиологический журнал. – 2015. - Том 127, № 11. - С. 111–113.
6. Способ оптимизации предсердно-желудочковой задержки у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией [Текст] : пат. 2551636 Рос. Федерация :

МПК А 61 В 5/04/02 (2006.01) / Лебедев Д. С., Лебедева В. К., Любимцева Т. А. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. - № 2014101758/14 ; заявл. 21.01.14 ; опубл. 27.05.15, Бюл. № 15. – 3 с. : ил.

7. Лебедева В. К. Векторный анализ ЭКГ у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией / В. К. Лебедева, Т.А. Любимцева, Д. С. Лебедев // Вестник Аритмологии. – 2014. - № 78. - С. 47-52.
8. Любимцева Т. А. Ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию в зависимости от зоны диссинхронии миокарда и позиции желудочковых электродов / Т. А. Любимцева, В. К. Лебедева, М. А. Трукшина, Е. А. Лясникова, Д. С. Лебедев // Вестник Аритмологии. – 2014. - № 78. - С. 12-18.
9. Лебедева В. К. Влияние оптимизации межжелудочковой задержки сердечной ресинхронизирующей терапии на показатели гемодинамики в отдаленном периоде с использованием поверхностной ЭКГ / В. К. Лебедева, Т. А. Любимцева, М. А. Трукшина, Д. С. Лебедев // Вестник Аритмологии. - 2012. – № 70. - С. 44-48.
10. Лебедев Д. С. Обоснование, цели и дизайн клинического исследования ВИСТА: Вид стимуляции при абляции атриовентрикулярного соединения у больных с фибрилляцией предсердий и умеренной хронической сердечной недостаточностью / Д. С. Лебедев, В. К. Лебедева, Е. И. Зубарев, Т. А. Любимцева, Д. В. Крыжановский, Е. В. Шляхто // Доктор.Ру. – 2012. – Том 74, № 6. - С. 5-10.
11. Lebedeva V. Cardiac resynchronization therapy optimization by ECG / V. Lebedeva, T. Lubimceva, M. Trukshina, E. Lyasnikova, D. Lebedev // Europace. – 2015. - Vol. 17. - Issue suppl 3. – P. 1032.
12. Lebedeva V. Ventricular lead position and mechanical dyssynchrony in response to cardiac resynchronization therapy / V. Lebedeva, T. Lubimceva, M. Trukshina, E. Lyasnikova, D. Lebedev // Europace. – 2015. - Vol. 17. - Issue suppl 3. - P. 502.
13. Lebedeva V. Ventricular lead position and left-ventricular dyssynchrony: response to cardiac resynchronization therapy / V. Lebedeva, T. Lubimceva, M. Trukshina, E. Lyasnikova, D. Lebedev // Europace. – 2014. - Vol. 16. - Issue suppl 2. - P. 16P/60.
14. Lebedeva V. CRT and atrial fibrillation: 3- year follow-up / V. Lebedeva, T. Lubimceva, M. Trukshina, D. Lebedev // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2013. - Vol. 12. - P. 1517.

15. Lebedeva V. Optimization of cardiac resynchronization therapy: the role of ECG / V. Lebedeva, T. Lubimceva, M. Trukshina, D. Lebedev // European Journal of Heart Failure Supplements. – 2013. - Vol. 12. - P. 1087.

### Список сокращений

ВЖД	внутрижелудочковая диссинхрония
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КДД	конечно-диастолический диаметр
КДО	конечно-диастолический объем
КСД	конечно-систолический диаметр
КСО	конечно-систолический объем
ЛЖ	левый желудочек
МЖЗ	межжелудочковая задержка
МЖД	межжелудочковая диссинхрония
МЖП	межжелудочковая перегородка
ПЖ	правый желудочек
ПЖЗ	предсердножелудочковая задержка
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
ТШХ	тест с шестиминутной ходьбой
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	электрокардиография
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭХОКГ	эхокардиография