

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Любимцева Тамара Алексеевна

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук Лебедев Д.С.

Санкт-Петербург – 2016

Содержание

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Патофизиологическое обоснование сердечной ресинхронизирующей терапии.....	12
1.2 Роль позиции желудочковых электродов при сердечной ресинхронизирующей терапии.....	15
1.3 Обзор методов оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии.....	19
1.4 Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с сердечной ресинхронизирующей терапией.....	28
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	31
2.1 Дизайн исследования.....	31
2.2 Клиническая характеристика пациентов.....	33
2.3 Методы исследования.....	41
2.4 Статистическая обработка данных.....	64
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	66
3.1 Анализ данных ретроспективного исследования.....	66
3.2 Анализ данных проспективного исследования.....	74
ГЛАВА 4. Сравнение результатов анализа исследуемых групп.....	88
ГЛАВА 5. Заключение.....	92
Выводы.....	94
Практические рекомендации.....	95

Список сокращений.....	96
Список литературы.....	97

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

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% [1,2]. 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 [3,4,5]. К настоящему времени завершены серии рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности СРТ у пациентов с ХСН (MUSTIC-SR, MIRACLE, MUSTIC-AF, COMPANION, CARE-HF, PATH CHF). Они показали, что данный вид терапии существенно улучшает такие показатели, как пиковое потребление кислорода, дистанцию 6-минутной ходьбы, функциональный класс (ФК) ХСН, качество жизни пациентов, а также снижает частоту эпизодов декомпенсации ХСН и уровень смертности [6,7,8,9]. Эхокардиографический контроль подтверждает обратное ремоделирование миокарда — повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшение размеров камер сердца.

В нескольких рандомизированных исследованиях было продемонстрировано, что эффект изолированной левожелудочковой стимуляции в триггерном режиме (в ответ на собственные события ПЖ) не уступает эффекту бивентрикулярной стимуляции [10]. Также имеются сообщения об успешном применении с целью ресинхронизации многофокусной правожелудочковой и

биатриальной стимуляции [11]. Однако существенная доказательная база для этих методик на сегодня отсутствует [12,13,14].

В современных бивентрикулярных кардиостимулирующих системах (ЭКС) имеется возможность программирования различных комбинаций предсердножелудочковой (ПЖЗ) и межжелудочковой задержек (МЖЗ). Динамическая оптимизация данных параметров может обеспечивать улучшение сердечной гемодинамики и приводить к снижению функционального класса ХСН. Так, в исследовании RATH-SHF был отмечен положительный гемодинамический эффект подбора ПЖЗ в остром периоде после имплантации устройств CRT [15]. В работах по сравнению ответа на CRT при фиксированных значениях ПЖЗ и динамическом подборе данного параметра показана высокая эффективность оптимизации ПЖЗ, однако методы ее проведения были различны [16,17,18].

Несмотря на отсутствие крупных сравнительных работ по подбору МЖЗ, существующие исследования показали положительный результат последовательной желудочковой стимуляции с преактивацией ЛЖ, основываясь на изменениях градиента давления в ЛЖ, измеренном инвазивными методами, эхокардиографических показателях, а также повышении толерантности к физической нагрузке [19,20,21]. Что касается влияния подбора МЖЗ на показатели гемодинамики в отдаленном периоде, то имеющиеся данные достаточно противоречивы [22,23].

На сегодняшний день не существует стандартизированного метода оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ, однако подбор МЖЗ следует осуществлять только при оптимально подобранной ПЖЗ [24,25]. Наиболее известные эхокардиографические подходы требуют достаточного опыта и навыков в проведении исследования, а также существенных временных и финансовых затрат [26,27,28]. Эффективность представленных автоматизированных алгоритмов подбора ПЖЗ и МЖЗ остается дискуссионной [29,30,31], 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 [25,32]. Одним из

неинвазивных способов оптимизации ПЖЗ и МЖЗ можно считать электрокардиографический метод. Известно, что бивентрикулярная стимуляция изменяет морфологию поверхностной ЭКГ с тенденцией к сужению стимулированного комплекса QRS [33,34]. Показана прямая взаимосвязь между механическим и электрическим ремоделированием миокарда, что свидетельствует о роли оптимизации ПЖЗ и МЖЗ, основываясь на морфологии комплекса QRS [35,36].

Для объективизации эффекта СРТ используется определение динамики различных показателей: фракции выброса ЛЖ, систолических, диастолических диаметров и объемов ЛЖ, степени митральной регургитации, давления в легочной артерии, показателей, характеризующих ПЖЗ, МЖЗ; проводится оценка функционального класса ХСН. Однако в ряде исследований было показано, что 20-30% пациентов не отвечает на ресинхронизирующую терапию [37,38,39]. К наиболее частым причинам недостаточного ответа на СРТ или его отсутствия можно отнести: несовершенство критериев отбора больных, большой объем рубцового поражения миокарда, неоптимальные параметры программирования устройства, нецелевые позиции желудочковых электродов и низкий процент истинной бивентрикулярной стимуляции [40,41].

Таким образом, в настоящее время проблема эффективности ресинхронизирующей терапии в отдаленные сроки наблюдения изучена не в полной мере. Речь идет о дальнейшем поиске предикторов недостаточного ответа на СРТ, роли позиции и количества право- и левожелудочковых электродов, влиянии систематической оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ на параметры гемодинамики, а также определение прогноза и качества жизни пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ.

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 электрокардиографические, эхокардиографические, анатомические 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.

Положения, выносимые на защиту

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

Научная новизна

1. Впервые выявлены морфофункциональные факторы недостаточного ответа на СРТ: несовпадение зоны внутрижелудочковой диссинхронии с местом имплантации ЛЖ электрода, расположение желудочковых электродов в соседних сегментах миокарда;
2. Впервые показана взаимосвязь ширины бивентрикулярного комплекса QRS и параметров размеров, объемов, ФВ ЛЖ у пациентов с СРТ: уменьшение данного показателя с течением времени свидетельствует об улучшении показателей гемодинамики и функционального класса ХСН в отдаленные сроки наблюдения;
3. Впервые применен метод оптимизации предсердножелудочковой и межжелудочковой задержки при помощи поверхностной ЭКГ.

Практическая значимость

1. Оптимизирована методика имплантации желудочковых электродов в зависимости от относительной дистанции между ними и с учетом зоны внутрижелудочковой диссинхронии миокарда;
2. Векторный анализ ЭКГ является универсальным инструментом для динамического наблюдения за пациентами с СРТ без привлечения дополнительных временных затрат; метод применим ко всем моделям сердечной ресинхронизирующей терапии;
3. Разработан алгоритм оптимизации предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержек в устройствах СРТ.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на X Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (16-18 февраля 2012 г., Санкт-Петербург), VIII Региональной научно-практической конференции с международным участием "Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология" (24-25 мая 2012 г., Томск), VIII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» (сентябрь 2012 г., Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов (3-5 октября 2012 г., Москва), III Мировом конгрессе по сердечной недостаточности «The 3rd World Heart Failure Congress» (29 ноября - 2 декабря 2012 г., Стамбул), международном конгрессе «Heart Failure 2013» (25-28 мая 2013 г., Лиссабон), Пятом Всероссийском съезде аритмологов (13-15 июня 2013 г., Москва), международном конгрессе «EHRA Europace 2013» (23-26 июня 2013 г., Афины), международном конгрессе кардиологов «ESC Congress 2013» (31 августа - 4 сентября 2013 г., Амстердам), XI Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (27 февраля – 1 марта 2014 г., Санкт-Петербург), международном конгрессе «Cardiostim 2014» (18-21 июня 2014 г., Ницца),

Шестом Всероссийском съезде аритмологов (11-13 июня 2015 г., Новосибирск), международном конгрессе «EHRA Europace 2015» (21-24 июня 2015 г., Милан), международном конгрессе кардиологов «ESC Congress 2015» (29 августа – 2 сентября 2015 г, Лондон).

Внедрение

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и используются на практике в отделении рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ Городской Больницы №40, отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 2 кардиохирургическом отделении клиники имени Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. Результаты исследования используются в учебном процессе в Институте постдипломного образования СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 9 статей в журналах, входящих в перечень 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.

Объем и структура 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 8 отечественных и 136 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 35 рисунками и 8 таблицами.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Патофизиологическое обоснование сердечной ресинхронизирующей терапии

На сегодняшний день сердечная ресинхронизирующая терапия вносит значительный вклад в комплексное лечение хронической сердечной недостаточности, - улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов, способствует обратному ремоделированию миокарда, а также снижает уровень смертности и госпитализаций вследствие ХСН [3,4]. СРТ направлена на снижение выраженности предсердножелудочковой, меж- и внутривентрикулярной диссинхронии миокарда. Однако около 30% пациентов не отвечают на данный вид терапии [37,38,39]. Рубцовые поля, отсутствие диссинхронии ЛЖ, неоптимальная позиция желудочковых электродов, а также неадекватно подобранные параметры программирования, - факторы, связанные с низким ответом на СРТ [42, 43].

Диссинхрония миокарда является сложным патофизиологическим процессом. Удлинение атриовентрикулярного интервала задерживает фазу систолического сокращения и далее может влиять на фазу раннего диастолического наполнения. Давление в предсердиях снижается из-за расслабления миокарда. Если систола желудочков задерживается, то диастолическое давление ЛЖ превышает давление в предсердиях. Данное явление обуславливает диастолическую митральную регургитацию. Потеря преднагрузки приводит к снижению сократимости ЛЖ по механизму Франка-Старлинга [44]. Межжелудочковая и внутривентрикулярная задержки проведения приводят к асинхронным сокращениям стенок ЛЖ, нарушая эффективность сокращения миокарда, - снижая ударный объем и систолическое давление. Плохо скоординированная работа папиллярных мышц может вызвать или усугубить функциональную систолическую митральную регургитацию. Нарушение

вышеописанных фаз сокращения миокарда способствует развитию патологического ремоделирования ЛЖ [45].

Наиболее часто встречающейся патологией проводящей системы сердца у пациентов с ХСН является блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), которая связана с задержкой проведения по нескольким анатомическим зонам ЛЖ, - первой активируется свободная стенка ПЖ, затем возбуждение распространяется на межжелудочковую перегородку и заднебазальные отделы ПЖ; далее происходит активация апикальных (реже срединных или базальных) отделов перегородочной зоны ЛЖ [46]. Показано, что фронт волны возбуждения распространяется по ЛЖ одновременно вверх и вниз и у большинства пациентов напрямую не достигает боковой стенки ЛЖ, вместо чего сперва идет через верхушку и нижнюю стенку ЛЖ, и далее - к переднелатеральным, латеральным и заднебазальным его отделам, описывая так называемую U-образную кривую возбуждения [47]. Таким образом, имеет место достаточно обширная область поздней активации миокарда ЛЖ - свободная стенка, где анатомически располагаются боковая и заднебоковая вены коронарного синуса. Ответ на СРТ с позиционированием электродов в данные вены наблюдается в 90% случаев [48]. Однако зоны активации ЛЖ и, соответственно, механической диссинхронии могут различаться, несмотря на одну и ту же ширину и морфологию комплекса QRS [49]. Нередко степень ответа на СРТ сложно предсказуема из-за локальных свойств миокарда – местных функциональных блокад и рубцовых зон. Незначительные изменения позиции электродов и/или их взаимной ориентации могут серьезно влиять на ход возбуждения миокарда [50].

Влияние ПЖ стимуляции на распространение фронта возбуждения исследовано недостаточно; показано, что при стимуляции различных зон ПЖ изменяется пространственный ход волны возбуждения между ПЖ и ЛЖ электродами, который, в свою очередь, по-разному влияет на диссинхронию миокарда. Данные наблюдения достаточно пациент-специфичны и зависят от характера собственного проведения и генеза кардиомиопатии [51].

Известно, что пациенты с широким комплексом QRS имеют худший прогноз, а сужение QRS ассоциировано с уменьшением выраженности симптоматики ХСН [52,53]. В исследовании MADIT в группе пациентов с имплантированными СРТ-Д аппаратами лица с внутрижелудочковыми блокадами, блокадой ПНПГ, а также блокадой ЛНПГ имели трехлетнюю смертность 4, 7 и 8% соответственно [45].

Механизм достижения эффекта от СРТ является комплексным; кроме того, он индивидуален и изменчив в каждом конкретном случае, а также с течением времени. На сегодняшний день нет какого-либо доминирующего показателя, который был бы способен точно предсказывать ответ на СРТ [54]. По данным рандомизированных клинических исследований существуют убедительные доказательства как краткосрочного, так и долгосрочного преимущества СРТ у пациентов с III ФК ХСН (CARE-HF, COMPANION). Показано уменьшение клинической симптоматики, снижение уровня общей смертности (на 22%) и госпитализаций по поводу СН (на 35%). Доказательства эффективности СРТ у пациентов с IV ФК СН ограничены в связи с малым числом пациентов, включенных в рандомизированные исследования (от 7 до 15%). В субанализе исследования COMPANION пациенты с IV ФК ХСН, не имевшие плановых или внеплановых госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в течение последнего месяца (IV ФК на амбулаторном этапе лечения) показали в объединенной первичной конечной точке значительное изменение времени наступления общей смертности и госпитализаций, а также тенденцию к снижению уровня смертности от всех причин и смертности вследствие ХСН [45].

В большинстве рандомизированных исследований критерием включения была продолжительность комплекса QRS при имплантации системы СРТ ≥ 120 мс [55]. Анализ исследуемых подгрупп в отношении оценки влияния ширины комплекса QRS на эффективность СРТ показал, что у пациентов с III-IV ФК ХСН, имевших длительность комплекса QRS ≥ 150 мс, значительно снижался уровень общей смертности и/или госпитализаций (COMPANION, CARE-HF). Ответ на СРТ был менее выражен при уменьшении продолжительности комплекса QRS

[6,56]. Исследование ECHO-CRT продемонстрировало неэффективность ресинхронизирующей терапии у пациентов с узким комплексом QRS – ширина менее 130 мс, несмотря на эхокардиографические признаки диссинхронии миокарда [57]. Кроме того, доказано, что морфология комплекса QRS по типу БЛНПГ связана с более выраженным ответом на CRT по сравнению с пациентами, имеющими иную морфологию QRS [58,59].

Таким образом, сердечная ресинхронизирующая терапия на сегодняшний день является современным, комплексным и перспективным методом лечения определенных групп пациентов с ХСН.

1.2 Роль позиции желудочковых электродов при сердечной ресинхронизирующей терапии

Влияние взаимного расположения желудочковых электродов на эффективность CRT впервые было продемонстрировано в работах Heist et al., где по данным рентгенограмм 51 пациента с CRT в прямой и боковой проекциях наибольшее расстояние между дистальными частями ПЖ и ЛЖ электродов коррелировало с более выраженным гемодинамическим ответом на ресинхронизирующую терапию [60]. Для стандартизации позиционирования ЛЖ электрода было предложено деление ЛЖ на 12 условных сегментов [61]. В проспективном исследовании Merchant et al., было показано достоверное повышение смертности, уменьшение степени обратного ремоделирования ЛЖ, а также усугубление ФК ХСН в группе с апикальной позицией ЛЖ электрода по сравнению с группой базальной/срединной зоны имплантации за период наблюдения 15 месяцев [62]; сходные результаты были продемонстрированы и в субанализе исследований MADIT-CRT [63, 64].

Вопрос влияния места имплантации ЛЖ электрода относительно зон механической диссинхронии миокарда на гемодинамические параметры пациентов с CRT в отдаленные сроки наблюдения изучен лишь в нескольких работах. Так, имплантация ЛЖ электрода относительно зоны максимальной

внутрижелудочковой диссинхронии миокарда рассматривалась в работах Ypenburg et al. По данным тканевой доплерографии самыми частыми зонами поздней активации ЛЖ являлись задняя (36%) и боковая (33%) стенки ЛЖ; стимуляция в зоне поздней активации ЛЖ ассоциировалась с большим эхокардиографическим ответом СРТ и лучшим прогнозом спустя 6 месяцев наблюдения [64]. В исследовании Stankovic et al. наличие внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД) исходно – до имплантации СРТ, - приводило к лучшему гемодинамическому ответу и большей выживаемости по сравнению с пациентами без ВЖД [65].

В работах Polasek et al. показано, что имплантация ЛЖ электрода, сопровождающаяся наличием локальной задержки проведения (временной интервал от начала комплекса QRS до электрограммы с электрода ЛЖ) являлась независимым предиктором лучшего ответа на СРТ в отдаленный период наблюдения (срок наблюдения 12 месяцев). Данная задержка проведения импульса имела место вследствие имплантации электрода в область зоны поздней активации миокарда ЛЖ [66].

В недавнем исследовании TARGET было выявлено более значимое улучшение клинических и гемодинамических параметров, а также снижение смертности и уровня госпитализаций вследствие СН у пациентов с СРТ, где имплантация ЛЖ электрода проводилась с учетом зоны наибольшей ВЖД [67]. Однако итоговое расположение ЛЖ электрода, прежде всего, зависит от анатомии вен коронарного синуса, наличия или отсутствия диафрагмальной стимуляции, а также свойств и стабильности положения самого электрода [68,69].

Роль позиции ПЖ электрода в отношении эффективности СРТ изучена в меньшей степени. По данным мета-анализа рандомизированных исследований по изучению апикальной и септальной стимуляции ПЖ было показано, что обе зоны имплантации ПЖ электрода в одинаковой степени соотносились с данными обратного ремоделирования ЛЖ и функционального статуса пациентов с СРТ в отдаленные сроки наблюдения с примечанием, что при септальной стимуляции ПЖ отмечалась тенденция к лучшему ответу на СРТ у пациентов с

неишемической кардиомиопатией [70]. Проспективное многоцентровое исследование SEPTAL-CRT по анализу апикальной и среднесептальной стимуляции ПЖ за 6 месяцев наблюдения показало отсутствие различий между группами в степени обратного ремоделирования миокарда (уменьшение КСО ЛЖ), а также в клиническом статусе, уровне госпитализаций и смертности [71]. Имеются данные, что позиционирование ПЖ электрода в область выходного тракта ПЖ или в средние отделы МЖП при невозможности имплантации ЛЖ электрода у кандидатов для CRT приводила к умеренному повышению ФВ, а также уменьшению диссинхронии ЛЖ [72,73].

В работах Miranda RI et al. особое внимание уделено последовательности имплантации желудочковых электродов - первым этапом устанавливался ЛЖ электрод, вторым – правожелудочковый с учетом временной задержки между электрограммой на фоне ЛЖ стимуляции и собственной электрограммой ПЖ. Показано, что лучший эффект от CRT спустя 3 месяца наблюдения был у пациентов с большей временной задержкой между желудочковыми электрограммами, степень которой прямо пропорционально коррелировала с абсолютным межэлектродным расстоянием по данным рентгеноскопии ($r=0,67$, $P<0,001$) [74]. К сожалению, из-за отсутствия точных данных о месте имплантации как ПЖ, так и ЛЖ электродов в существующих работах оценка роли их взаимного расположения на эффект от CRT в крупных мета-анализах не представлена [70].

В подавляющем большинстве исследований, касающихся топического расположения электродов относительно сегментов ПЖ и ЛЖ, использовалась прямая визуализирующая методика – рентгенография либо рентгеноскопия с применением стандартных рентгенологических проекций. Данный метод применяется во время процедуры имплантации устройства или при подозрении на дислокацию, перелом электродов; при рутинном динамическом наблюдении за пациентами с CRT он, как правило, не используется [75]. При оценке достоверности рентгенологических заключений по позиции желудочковых электродов в сравнении с данными компьютерной томографии оказалось, что

заклучения, полученные первым способом достаточно субъективны: точность позиции ПЖ электрода составила 37%, ЛЖ электрода по длинной оси - 33%, по короткой - 41%; воспроизводимость данных - 64% для ПЖ электрода, 58% - для ЛЖ электрода по длинной оси и 37% - по короткой оси [76].

В то же время существует альтернативный метод топической диагностики зоны имплантации желудочковых электродов - векторный анализ ЭКГ [77]. Его оценка может быть полезна при смещении ЛЖ электрода в пределах вены КС при динамическом наблюдении, - учитывая то, что подавляющее большинство ЛЖ электродов не имеет механизмов активной фиксации. Несмотря на разные точки зрения, изолированная стимуляция как правого, так и левого желудочков дает уникальную для конкретной зоны миокарда электрокардиографическую картину в 12 общепринятых отведениях. Дискутируется сравнение ЭКГ-данных при ПЖ и ЛЖ стимуляции в отношении топике желудочковых электродов по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки; влияние на запись ЭКГ веса пациента, изменения положения его тела, анатомических особенностей расположения сердца. Некоторые авторы, опираясь на анализ электрической оси сердца во время изолированной стимуляции правого/левого желудочков, считают метод электрокардиографии недостаточно специфичным и объективным по сравнению с КТ [78]. В то же время коллектив авторов Barold S.S. et al. показал высокую точность и воспроизводимость топического анализа желудочковых электродов при их изолированной стимуляции по 12 отведениям ЭКГ с применением векторного анализа [79]. Следует отметить, что векторный анализ стимулированных комплексов QRS не учитывает в полной мере поворотов сердца вокруг переднезадней, продольной и поперечной осей. Наличие поворота сердца определяется по картине ЭКГ собственного спонтанного ритма, но если такового нет (при полной атриовентрикулярной блокаде), определить положение электрической оси сердца невозможно [80]. Наличие блокад ножек пучка Гиса также затрудняет диагностический поиск. Кроме того, при тяжелой степени ХСН полости сердца изменены – нередко увеличены в размерах, что, в свою очередь, предрасполагает к изменению всей пространственной позиции сердца в грудной

клетке [81]. Часть стенок как левого, так и правого желудочков могут быть расположены в одной плоскости на одном и том же уровне. Тогда ЭКГ различия между данными сегментами миокарда будут минимальны [82]. С другой стороны, при увеличенном сердце рентгенологическое представление о границах сегментов правого и левого желудочков весьма условно, в особенности, срединных и срединно-апикальных зон. ЭКГ в данном случае выступает как более объективный метод диагностики.

Таким образом, применение векторного анализа ЭКГ может быть использовано в качестве безопасной косвенной методики определения топического расположения электродов в ПЖ и ЛЖ в процессе динамического наблюдения, а исследование влияния взаимного расположения желудочковых электродов на эффективность СРТ может служить поиском предикторов высокого ответа на данный вид лечения ХСН.

1.3 Обзор методов оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии

По данным принятых национальных и зарубежных рекомендаций по имплантации и динамическому наблюдению за пациентами с кардиостимуляторами на сегодняшний день не существует какого-либо единого универсального метода оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии [45,83]. Экспертные советы по данной проблеме приводят комплекс мер, направленных на снижение числа пациентов-неответчиков на данный вид интервенционной терапии. Прежде всего, речь идет о грамотном отборе кандидатов для СРТ. Общепризнанными критериями являются наличие полной блокады ЛНПГ, причем, по последним данным это ширина комплекса QRS более 150 мс (класс показаний IA); фракция выброса ЛЖ равная и менее 35%, измеренная по методу Симпсона, высокий ФК ХСН, который исходно был обозначен как III и IV на амбулаторном этапе ведения, а по данным европейских рекомендаций от 2013 г. – II, III и IV ФК ХСН у пациентов с синусовым ритмом, III и IV ФК ХСН у пациентов с постоянной формой ФП [45,83]. Краеугольным

камнем является грамотно подобранная оптимальная медикаментозная терапия ХСН и сопутствующей патологии. Терапия ХСН представляет собой набор различных групп препаратов, включающих адекватные дозы бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов к рецепторам ангиотензина II, а также диуретическую терапию, в виде блокаторов рецепторов к альдостерону, петлевых диуретиков и некоторых других препаратов [84]. При недостаточной медикаментозной терапии или несоблюдении режима ее приема сердечная ресинхронизирующая терапия малоэффективна либо не дает клинических результатов вовсе [85]. К дополнительным факторам отбора на СРТ, которые не вошли в качестве обязательных в национальные и зарубежные рекомендации по кардиостимуляции, но нередко применяются в различных клиниках, относятся: исследование электрической и механической диссинхронии миокарда, определение зон его жизнеспособности, а также проведение различных функциональных проб [86,87,88].

При имплантации системы СРТ показано, что позиционирование ЛЖ электрода в базальные отделы латеральной и заднелатеральной стенок ЛЖ с учетом зоны наиболее поздней электрической активации миокарда сопряжено с лучшим ответом на СРТ; и наоборот, доля нереспондеров возрастает при имплантации ЛЖ электрода в апикальные отделы ЛЖ [89,90]. В существующих руководствах пока нет единой точки зрения по поводу позиции ПЖ электрода, а также изолированной ЛЖ стимуляции [45,83]. В существующих руководствах пока нет единой точки зрения по поводу позиции ПЖ электрода, а также изолированной ЛЖ стимуляции [45,83]. Также нет убедительных данных о динамической оптимизации как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек [91,92]. Тем не менее, учитывая значимую долю пациентов - около 30%, - не отвечающих на данный вид лечения, разрабатываются алгоритмы по дальнейшему поиску предикторов высокого ответа на СРТ.

Интересны данные по сравнению гемодинамической эффективности тривентрикулярной и бивентрикулярной стимуляции в устройствах СРТ. В рандомизированном многоцентровом исследовании V(3) Trial, включающем 84 пациента, спустя 12 месяцев наблюдения не было выявлено различий между группами (два ЛЖ электрода против стандартной бивентрикулярной стимуляции) ни по функциональному статусу пациентов, ни по степени ответа на СРТ, ни по уровню госпитализаций и смертности. В то же время отмечены более высокие интраоперационные риски, связанные с имплантацией второго ЛЖ электрода (развитие пневмоторакса, увеличение продолжительности оперативного лечения, повышение дозы облучения), а также ограничения в имплантации вследствие анатомических особенностей [93]. Однако в рандомизированном исследовании TRUST, напротив, отмечен более выраженный гемодинамический эффект в группе с двойной ЛЖ стимуляцией [94]. В работах, связанных с анализом эффекта СРТ при двух ПЖ электродах, имплантация которых проводилась в верхушку ПЖ и в базальные отделы МЖП, были получены данные о тенденции к более выраженному ответу на ресинхронизирующую терапию в сравнении со стандартной бивентрикулярной стимуляцией [95]. Однако в силу расчетных технических сложностей, а также повышения интра- и послеоперационных рисков данные методики не нашли широкого применения в клинической практике.

Альтернативным подходом повышения эффективности ресинхронизирующей терапии можно считать применение квадриполярных ЛЖ электродов, когда имеется возможность изменения вектора бивентрикулярной стимуляции при программировании устройства [96]. Многоцентровое исследование MORE-CRT, включающее 1068 пациентов с рандомизацией 1:2 (группа контроля, n=348, исследуемая группа с квадриполярным ЛЖ электродом, n=720), показало эффективность и безопасность использования многополюсных ЛЖ электродов, а также снижение уровня смертности в исследуемой группе [97]. Применение квадриполярных ЛЖ электродов сопряжено с более сложным процессом имплантации ввиду их толщины, а также необходимостью

использования специальных устройств СРТ, имеющих соответствующий набор необходимых параметров программирования.

Кроме того, существуют данные об успешной имплантации ЛЖ электрода посредством пункции межпредсердной перегородки у пациентов с низким ответом на СРТ, что спустя 6 месяцев наблюдения приводило к повышению эффективности СРТ [98]. Однако данный метод альтернативной имплантации сопряжен с необходимостью постоянного применения антикоагулянтной терапии в связи с повышенным риском тромбообразования [99]. В некоторых клиниках данный метод рассматривается как метод выбора у пациентов с постоянной формой ФП, когда имплантация ЛЖ электрода внутрисосудистым доступом технически сложно достижима, и одновременно сохраняются показания к антикоагулянтной терапии [100].

После имплантации системы СРТ для оптимизации ее параметров наиболее широко применяются методы динамического подбора предсердно-желудочковой задержки, оптимизация которой считается более значимой для пациента, нежели коррекция межжелудочкового интервала [25]. Индивидуальный подбор как ПЖЗ, так и МЖЗ с патофизиологической точки зрения обусловлен различной степенью атриовентрикулярного проведения, возможными внутрипредсердными блокадами, различными вариантами внутрижелудочкового проведения, меж- и внутрижелудочковой диссинхронией миокарда, влиянием комбинаций медикаментозной терапии на сердечную мышцу, изменением потребностей организма при физической нагрузке и в покое, а также с течением времени [45].

Подбор ПЖЗ и МЖЗ осуществляется как прямыми, инвазивными, так и непрямими методами. К первым относят измерение производной градиента давления ЛЖ за единицу времени ($LV\ dp/dt$) при различных комбинациях ПЖЗ и МЖЗ. В настоящее время данный подход мало используется в обычной практике, и применим лишь во время имплантации системы СРТ, так как процедура сопряжена с риском оперативного вмешательства [25].

Наиболее известны эхокардиографические подходы коррекции ПЖЗ и МЖЗ. Используется оценка систолической функции ЛЖ ($LVOT-VTI$ –

производная скорости пульсовой волны выходного тракта ЛЖ, AV-VTI – производная скорости движения кровотока через аортальный клапан, LV dP/dt – не прямое измерение градиента давления ЛЖ за единицу времени), а также оценка диастолической функции ЛЖ (MI-VTI - производная скорости кровотока через митральный клапан). Одним из наиболее современных эхокардиографических способов оценки меж- и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда ЛЖ является тканевая доплерография, TDI (Tissue Doppler imaging), оценивающая скорость сокращения, деформацию миокарда по сегментам. Межжелудочковая диссинхрония диагностируется при удлинении времени межжелудочковой механической задержки более 40 мс. Данный интервал представляет собой разность между периодами предвыброса из левого и правого желудочков [101, 102]. Наличие внутрижелудочковой диссинхронии считается, когда разность интервала между базальными сегментами боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (септально-латеральный интервал) более 60 мс. Группа авторов С.М. Yu et al. предложили методику расчета индекса диссинхронии, когда проводилась оценка времени от начала комплекса QRS до пика систолической скорости в 12 условных сегментах миокарда [103,104]. Показатель стандартного отклонения данного интервала менее 34 принимался за норму. Тем не менее, эхокардиографические подходы требуют достаточного опыта и навыков в проведении исследования, а также существенных временных и финансовых затрат.

В современных кардиоресинхронизирующих системах имеются автоматизированные алгоритмы динамического подбора как ПЖЗ, так и МЖЗ. Наиболее известными являются: QuickOpt (St. Jude Medical, USA), SMART-AV (Boston Scientific, USA), AdaptivCRT (Medtronic, USA), SonR (Sorin Biomedica, Italy). Первые три алгоритма основаны на измерении внутрисердечных электрограмм предсердий и желудочков. Так, механизм подбора ПЖЗ при алгоритме QuickOpt заключается в следующем: за оптимальную детектированную ПЖЗ принимается время, рассчитанное от начала предсердной электрограммы до ее окончания (межпредсердное время проведения импульса) с прибавкой индекса:

+30 мс (если время проведения ≥ 100 мс), либо +60 мс (если время проведения < 100 мс). Стимулированная ПЖЗ – сумма значений детектированной ПЖЗ и 50 мс [105]. Доказательной базой для данного алгоритма являлось проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование FREEDOM, включающее 1644 пациента, из которых 816 были с активированным алгоритмом Quick-Opt, 299 - с оптимизацией ПЖЗ при помощи различных эхокардиографических параметров однократно в первые 4 недели после имплантации; у 525 пациентов устанавливали эмпирические или оставляли номинальные значения ПЖЗ. Период наблюдения составил 12 месяцев с кратностью визитов в первой группе каждые 3 месяца (оптимизация ПЖЗ, МЖЗ при помощи алгоритмом Quick-Opt). За указанный период между группами не было выявлено различий как в ФК ХСН, так и качестве жизни, степени обратного ремоделирования миокарда, а также уровне смертности и госпитализаций [106].

Другой автоматизированный алгоритм SMART-AV также представляет собой динамический анализ внутрисердечных электрограмм и автоматическую подстройку предсердножелудочкового и межжелудочкового интервалов у СРТ-устройств. В одноименном проспективном рандомизированном исследовании SMART-AV, включающем 980 пациентов, разделенных на 3 группы: 332 - в группе SMART-AV, 323 - в группе эхокардиографии (оптимизация при помощи оценки производной скорости кровотока через митральный клапан, - MI-VTI), и 325 – в группе с фиксированной предсердно-желудочковой задержкой 120 мс [107]. Визиты в группах осуществлялись в первые 14 дней после имплантации СРТ, далее на 3 и 6 месяцы. За полугодовой период наблюдения не выявлено различий между группами в степени обратного ремоделирования миокарда, ФК ХСН, качестве жизни, уровне теста с 6-минутной ходьбой [108].

Механизм алгоритма AdaptivCRT представляет собой минимизацию ПЖ стимуляции при сохранном атриовентрикулярном проведении на фоне регулярного ритма с ЧСС ≤ 100 уд/мин, анализ проведения постоянно мониторируется от удара к удару сердца. Работа устройства происходит в триггерном режиме ЛЖ стимуляции (триггер на собственные события,

детектированные в ПЖ). При удлинении атриовентрикулярного интервала – достижения определенной критической величины, а также при учащении ритма более 100 уд/мин и/или его нерегулярном профиле устройство самостоятельно переключается в режим истинной бивентрикулярной стимуляции. Таким образом, сохраняется проведение электрического сигнала на желудочки по системе Гиса-Пуркинье с синхронной ЛЖ стимуляцией на фоне синусового ритма [109]. В рандомизированном исследовании AdaptivCRT, включающем 478 пациентов, за 12 месяцев наблюдения показано, что в группе с триггерным режимом работы СРТ (n=318) совокупная оценка качества жизни оказалась выше, а уровень госпитализаций и смертности был ниже по сравнению с группой контроля (бивентрикулярная стимуляция с эхокардиографической оптимизацией ПЖЗ, n=160); в то же время эффект от СРТ - оценка размеров и объемов, ФВ ЛЖ, - не различался между группами [110].

В противоположность вышеописанным автоматическим возможностям алгоритм оптимизации ПЖЗ и МЖЗ SonR основан на измерении вибрационных кривых миокарда в период его изоволюмического сокращения посредством микроакселерометра, расположенного на конце предсердного электрода. С помощью данного устройства производится распознавание и оценка степени механических вибраций миокарда. Микроакселерометр находится внутри жесткой герметичной капсулы, прочность которой предотвращает образование артефактов вследствие сжатия самого электрода [111]. В рандомизированном контролируемом исследовании CLEAR, включающем всего 199 пациентов, 66 из которых составляли группу с активированным алгоритмом SonR, а 133 - представляли группу контроля (оптимизация ПЖЗ, МЖЗ стандартными методами). За 12 месяцев наблюдения было выявлено снижение уровня смертности, госпитализаций вследствие ХСН, а также снижение ФК ХСН у пациентов с синусовым ритмом [112]. Для реализации данного алгоритма необходимо использование специального предсердного электрода с встроенным микроакселерометром [113]. При дислокации данного электрода адекватность

алгоритма будет сомнительной – ложные сигналы вибрационных кривых миокарда или, наоборот, их отсутствие.

Таким образом, представленные автоматизированные алгоритмы подбора ПЖЗ и МЖЗ требуют дальнейшего изучения, в том числе, и анализа отдаленных результатов их применения [114]. Механизм оптимизации недоступен для анализа врачом-специалистом, что в случае неадекватной записи электрограмм или вибрационных кривых миокарда может повлечь ошибочный тайминг СРТ-аппарата и, как следствие, ухудшение клиники ХСН [115].

Одним из неинвазивных и легко воспроизводимых способов оптимизации ПЖЗ и МЖЗ можно считать электрокардиографический метод. Известно, что бивентрикулярная стимуляция призвана улучшить гемодинамический ответ миокарда с последующим повышением систолической функции ЛЖ, также она изменяет морфологию поверхностной ЭКГ с тенденцией к сужению стимулированного комплекса QRS [116]. Группа авторов В. Vidal, D. Tamborero et al. показали взаимосвязь между подбором МЖЗ эхокардиографическим и электрокардиографическим способами [117], а также прямым методом измерения градиента давления ЛЖ [118]. Более того, МЖЗ, основанная на максимально узком стимулированном комплексе QRS, ассоциировалась с бóльшим процентом СРТ-респондеров, нежели эхокардиографический метод [119]. N. Lellouche et al. показали прямую взаимосвязь между механическим и электрическим ремоделированием миокарда, что свидетельствует о роли оптимизации МЖЗ на основании морфологии комплекса QRS [120].

В большинстве исследований, посвященных влиянию ПЖЗ и МЖЗ, результаты оценивались либо в раннем послеоперационном периоде, либо в достаточно короткие сроки наблюдения (3-6 месяцев), без изучения роли ЭКГ в оптимизации данных параметров [121]. В. Vidal et al. в раннем постимплантационном периоде показали достоверную корреляцию между подбором МЖЗ эхокардиографическим и электрокардиографическим способами [117]. Кроме того, авторы продемонстрировали успех подбора МЖЗ на основании ЭКГ, опираясь на данные прямого измерения градиента давления ЛЖ ($LV\ dp/dt$)

как наиболее объективного способа оценки сердечного выброса за единицу времени [118]. В качестве электрокардиографической методики в данном случае была использована ширина бивентрикулярного комплекса QRS с различным временем преактивации правого/левого желудочков, измеренная непосредственно от точки отклонения изолинии ЭКГ. Оценка отдаленных результатов оптимизации МЖЗ по ЭКГ была проведена той же группой авторов в рандомизированном исследовании, включающем 156 пациентов. Гемодинамический эффект подбора МЖЗ электрокардиографическим методом был больше по сравнению с методом тканевой доплерографии спустя 6 месяцев наблюдения [119].

К основным недостаткам вышеописанного способа оптимизации МЖЗ следует отнести: выбор способа измерения стимулированного комплекса QRS, большие интервалы времени преактивации правого/левого желудочков (-30, 0, +30 мс), короткий период наблюдения - 6 месяцев, - с целью анализа отдаленных результатов. Измерение стимулированного комплекса QRS проводилось непосредственно от начала зубца R, а не от спайка стимула, что может существенно увеличивать субъективность измерения, а также искажает понятие электрической систолы миокарда при нанесении стимуляции и не дает унифицированной схемы подбора МЖЗ у разных пациентов. С учетом возможностей современных имплантируемых аппаратов, временные интервалы при подборе МЖЗ могут быть представлены более точно, с шагом в 5-10 мс. Кроме того, оценку обратного ремоделирования ЛЖ целесообразнее проводить не в первые полгода с момента имплантации устройства – в течение острого постимплантационного периода, а значительно позднее – спустя 6-12 месяцев и более, когда имеются хронические пороги стимуляции, стабильная позиция ЛЖ электрода, отлаженная медикаментозная терапия и индивидуально подобранные параметры программирования.

Кроме того, необходимо отметить, что с физиологической точки зрения ПЖЗ и МЖЗ не могут являться постоянными величинами, наоборот, для них характерно изменение во времени, - по отношению к физической нагрузке и

эмоциональному фону, а также в результате обратного ремоделирования миокарда. Результаты работ по данной теме показали необходимость динамического подбора как ПЖЗ, так и МЖЗ, однако убедительных доказательств дополнительной оптимизации данных параметров в период физической нагрузки получено не было [122].

Таким образом, на сегодняшний день не существует общепринятого золотого стандарта динамической оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ. Ни один эхокардиографический параметр не показал достоверного преимущества в сравнении ультразвуковых показателей между собой [45]. Не достаточно данных по анализу работы автоматизированных алгоритмов в отдаленные сроки наблюдения. Представляет интерес оптимизация СРТ при помощи ЭКГ, что требует дальнейшего изучения.

1.4 Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с сердечной ресинхронизирующей терапией

На сегодняшний день сердечная ресинхронизирующая терапия клинически опробована более чем у 5 тысяч пациентов, которые были включены в различные многоцентровые исследования. Показано, что применение СРТ имеет большую пользу у лиц с выраженной ХСН, а именно, с III ФК (NYHA), и у некоторых категорий - с IV ФК ХСН на амбулаторном этапе лечения. Отмечено улучшение функционального статуса, а также повышение толерантности к физическим нагрузкам. Кроме уменьшения симптоматики ХСН, имеются доказательства обратного ремоделирования миокарда, повышения фракции выброса ЛЖ, снижения степени митральной регургитации на фоне ресинхронизирующей терапии. И наконец, все вышеописанные изменения связаны со снижением уровня госпитализаций и смертности [123].

В четырех крупнейших исследованиях за шестимесячный период наблюдения (MUSTIC SR, MIRACLE, CONТАК-CD, MIRACLE ICD) было доказано значимое повышение качества жизни и функционального статуса

пациентов (проба с шестиминутной ходьбой и уровень пикового потребления кислорода при проведении кардиореспираторного теста) [124]. Исследование CARE-HF с длительностью наблюдения более 37 месяцев впервые показало изолированную роль ресинхронизирующей терапии в повышении выживаемости и снижении уровней заболеваемости и смертности вне связи с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. Одним из ведущих механизмов для достижения подобных результатов считается обратное ремоделирование миокарда.

Применение СРТ у лиц с умеренно выраженной ХСН - I и II ФК (NYHA) остается спорным вопросом. В исследованиях REVERSE, MADIT-CRT спустя 12 месяцев наблюдения было показано значимое повышение ответа на СРТ при ширине комплекса QRS ≥ 150 мс, а также снижение уровня госпитализаций и смертности в группах умеренной ХСН [125]. Имеются данные о большем количестве интраоперационных осложнений при имплантации системы СРТ и их последствий у лиц более пожилого возраста – старше 70 лет, однако, существуют технические способы снижения данных рисков [126]. В существующих рекомендациях нет данных за имплантацию кардиоресинхронизирующей системы пациентам без выраженной ХСН, то есть с I ФК [45,83].

Найдены основные предикторы низкой расчетной эффективности СРТ. К ним относят ишемический генез кардиомиопатии, обширные рубцовые поля в миокарде, морфологию комплекса QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса, а также его ширину менее 120 мс; отсутствие механической диссинхронии миокарда, неоптимальную позицию ЛЖ электрода и нецелевую медикаментозную терапию [127]. Кроме того, во многих исследованиях показана роль неоптимально подобранных предсердножелудочковой и межжелудочковой задержек, а также низкая доля истинной бивентрикулярной стимуляции. В подавляющем большинстве клиник пациентам с ишемическим генезом кардиомиопатии перед имплантацией системы СРТ проводится коронарография с целью определения показаний к возможной реваскуляризации миокарда и, соответственно, возможному последующему повышению насосной функции сердца, что в

дальнейшем нивелирует необходимость СРТ; а также в некоторых случаях проводится оценка жизнеспособности миокарда при помощи позитронно-эмиссионной томографии [128].

Несмотря на вышеперечисленные факторы, на сегодняшний день недостаточно исследований, изучающих роль взаимного расположения желудочковых электродов и соответствующую эффективность СРТ, требуются новые данные по отдаленным результатам динамической оптимизации предсердножелудочковой и межжелудочковой задержек. Более того, применение электрокардиографии, векторного анализа ЭКГ с целью оптимизации работы ресинхронизирующей терапии изучено недостаточно и применяется в рутинной клинической практике не всегда.

Целью настоящей работы является оценка взаимосвязи электрофизиологических и структурно-функциональных показателей в динамике у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией, на основании которой возможно уточнение предикторов ответа на данный вид лечения ХСН, а также оптимизация подходов к практическому применению бивентрикулярных ЭКС.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования

Работа представлена двумя взаимосвязанными частями: ретроспективным анализом данных 40 пациентов и проспективным исследованием 120 пациентов, которым была имплантирована система СРТ на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». 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, рисунок 1.

В исследование включены пациенты с синусовым ритмом, которым имплантирована система СРТ по показаниям, согласно существующим национальным клиническим рекомендациям [83]: III и IV ФК ХСН на оптимальной медикаментозной терапии; наличием ПБЛНПГ с шириной комплекса QRS более 120 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Ретроспективное исследование, включающее 40 пациентов, основано на исходном разделении пациентов на 2 группы: 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 [121,129]. Критериями низкого ответа на СРТ или его отсутствия являлись: отсутствие положительной динамики размеров, объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ, либо она имела отрицательные значения в виде дальнейшего расширения камер сердца и снижения его сократительной способности. Исходное разделение пациентов по степени ответа на кардиоресинхронизирующую терапию предполагает проверку гипотезы о том, что различный ответ на СРТ может быть связан с позицией, взаимным

расположением желудочковых электродов и параметрами диссинхронии миокарда.

В проспективное рандомизированное исследование включено 128 пациентов. Случайным образом проведено разделение на 2 группы: группа I, N=63, - подбор как ПЖЗ, так и МЖЗ, группа II, N=65, - подбор только ПЖЗ. При дальнейшем наблюдении и анализе данных в исследовании оставлены 60 пациентов первой группы и 60 – второй. 8 пациентов выведены из исследования ввиду отсутствия необходимых данных для анализа, а именно: невозможность приезда на плановые визиты – 7 человек, отсутствие эхокардиографических данных в динамике – 1 человек.

Методикой оптимизации как ПЖЗ, так и МЖЗ являлась поверхностная электрокардиография, гемодинамический ответ на СРТ основывался на данных трансторакальной ЭХОКГ в динамике кратно 6 месяцам. Выраженность сердечной недостаточности определялась по клиническим критериям 4 функциональных классов ХСН (NYHA) и проведением теста с шестиминутной ходьбой. В рамках протоколов программирования СРТ проводилась регулярная оценка параметров чувствительности и электростимуляции кратно 6 месяцам в течение всего периода наблюдения, который составил $24,0 \pm 1,7$ месяца; сроки наблюдения с 2012 по 2015 года.

Первичными конечными точками проспективной 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.

Ведение пациентов, клиническое наблюдение, а также коррекция медикаментозной терапии осуществлялось на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» с участием врачей-кардиологов научно-исследовательского отдела хронической сердечной недостаточности и научно-исследовательского отдела аритмологии.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациенты были подробно проинформированы об участии в исследовании, задали все интересующие вопросы по клиническому состоянию, обследованию и динамическому наблюдению, а также по теме данной работы, и получили исчерпывающие ответы. Все пациенты-участники дали согласие на анализ данных в соответствии с целью настоящего исследования.

2.2 Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 160 пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией, 40 из которых проанализированы ретроспективно. Критериями включения в исследование были:

1. Возраст старше 18 лет;
2. ХСН III ФК (NYHA), а также IV ФК – на амбулаторном этапе лечения;
3. Фракция выброса ЛЖ равная и менее 35% (Simpson);
4. Синусовый ритм, полная блокада ЛНПГ;
5. Оптимальная медикаментозная терапия ХСН;

6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

1. Перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения менее 3 месяцев до начала исследования;
2. Пациенты, которым планировалось выполнение реваскуляризации миокарда или трансплантация сердца в течение срока наблюдения;
3. Врожденные и приобретенные пороки, а также опухоли сердца, аневризма ЛЖ, когда планировалась их хирургическая коррекция в течение срока наблюдения;
4. Активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда;
5. Тиреотоксикоз на момент включения в исследование;
6. Анемический синдром: уровень гемоглобина крови равный и менее 90 г\л;
7. Заболевания, ограничивающие продолжительность жизни (менее 1 года).

Обе линии исследования (ретроспективный и проспективный анализ) составляли пациенты среднего и старшего возраста: средний показатель $59,5 \pm 8,1$ лет, мода значений – 60 лет; минимальный возраст 22 года, максимальный – 87 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%).

Основной сердечнососудистой патологией являлась ишемическая кардиомиопатия, $n=80$ (50,0%), включая перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, $n=65$ (40,6%); и также – дилатационная кардиомиопатия, $n=74$ (46,3%). В двух случаях расширение камер сердца и снижение его насосной функции было обусловлено перенесенным ранее миокардитом (1,3%), в двух других случаях вследствие токсического генеза, - длительной полихимиотерапии (1,3%). У одного пациента был диагностирован некомпактный миокард, еще в одном случае - амилоидоз. В 28 случаях (17,5%) наблюдалась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий без достоверных различий между группами. Все пациенты были с высоким ФК ХСН: 155 человек (96,9%) с III классом и 5

пациентов (3,1%) с IV классом сердечной недостаточности на амбулаторном этапе лечения, получающих оптимальную медикаментозную терапию.

Основными группами медикаментозной терапии являлись: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты к рецепторам ангиотензина II, блокаторы рецепторов к альдостерону, петлевые диуретики, ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), антиагрегантная и/или антикоагулянтная терапия, статины. По показаниям – различные антигипертензивные препараты, ингибитор I_r-каналов синусового узла (ивабрадин), антиаритмическая и антиангинальная терапия.

Дислипидемия по данным развернутой липидограммы была диагностирована у 123 пациентов (76,9%). Из значимой сопутствующей патологии у 32 пациентов (20,0%) имел место сахарный диабет II типа, компенсированный на фоне соблюдения низкоуглеводной диеты либо в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулинотерапией. У 72 человек (45,0%) было выявлено ожирение II степени; у 24 человек (15,0%) – многоузловой нетоксический зуб, в 31 случае (19,4%) – хроническая обструктивная болезнь легких. У 18 пациентов (11,3%) имел место вторичный подагрический синдром на фоне повышенного уровня мочевой кислоты. К более редким сопутствующим заболеваниям относились: мочекаменная болезнь (n=18, 11,3%), хроническая болезнь почек невысоких степеней (n=10, 6,3%), желчнокаменная болезнь (n=16, 10%), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (n=15, 9,4%).

Клиническая характеристика пациентов ретроспективного анализа

В ретроспективный анализ включено 40 пациентов с имплантированной системой СРТ. Средний возраст составлял $61,1 \pm 9,0$ лет, мода значений – 60 лет; минимальный возраст 46 лет, максимальный – 82 года. Доля мужчин составляла 82,5% (n=33), женщин – 17,5% (n=7). У 16 пациентов (40,0%) проведена имплантация СРТ-Р, у 24 человек (60,0%) – СРТ-Д.

Доминирующей сердечнососудистой патологией являлась ишемическая кардиомиопатия, $n=21$ (52,5%), включая 14 пациентов с анамнезом перенесенного инфаркта миокарда (35,0%); а также – дилатационная кардиомиопатия, $n=16$ (40,0%). В двух случаях этиологией кардиомиопатии являлся перенесенный в прошлом миокардит (5%), у одного пациента имел место некомпактный миокард (2,5%). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 12 пациентов (30%) без статистически значимых различий между группами. У 38 пациентов имел место III ФК ХСН (95%), у двоих функциональный класс сердечной недостаточности расценивался как четвертый на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Исходные клинические данные пациентов представлены в таблице 1. Видно, что пациенты не различались по полу, возрасту, типу имплантированных устройств, исходным ЭКГ и ЭХОКГ параметрам. В группе низкого ответа на СРТ наблюдалась значимая доля пациентов с ишемическим генезом кардиомиопатии, включая анамнез перенесенного инфаркта миокарда, а также данные о реваскуляризации. Ширина собственного комплекса QRS на фоне ПБЛНПГ составляла в группе высокого ответа на СРТ 178 ± 21 мс, в группе низкого ответа – 164 ± 33 мс, без статистических различий, $p=0,307$. КДД, КСД ЛЖ также не различались между группами: $p=0,229$ и $p=0,291$, соответственно. Средние значения объемов ЛЖ были сопоставимы и составляли для КДО $294,1\pm 63,4$ и $277,7\pm 84,8$ мл, $p=0,498$, для КСО – $213,0\pm 62,1$ и $206,5\pm 78,4$ мл, $p=0,776$. Фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона в первой группе была $24,4\pm 6,9\%$, во второй – $25,6\pm 6,5\%$, $p=0,565$.

По данным тканевой доплерографии различий по межжелудочковой и по внутрижелудочковой диссинхронии не получено. Отсутствие внутрижелудочковой диссинхронии наблюдалось у 7 пациентов первой группы и 8 пациентов второй группы, $p=0,503$. ПЖ электрод имплантировался в межжелудочковую перегородку – базальный ее отдел у 12 пациентов, в срединный – у четырех человек. В верхушку ПЖ имплантация была осуществлена в 24 случаях.

Таблица 1 – Исходная характеристика пациентов ретроспективного анализа

Параметр, единицы измерения	Группа I	Группа II	P
Количество пациентов	20	20	-
Возраст, годы	59,8±10,4	62,1±8,2	0,264
Мужской пол, N (%)	15 (75)	18 (90)	0,142
СРТ-Р/ СРТ-Д, N	9/11	7/13	0,468
Ишемическая болезнь сердца, N (%)	6 (30)	15 (75)	0,014
Анамнез инфаркта миокарда, N (%)	2 (10)	12 (60)	0,009
Анамнез реваскуляризации миокарда, N (%)	5 (25)	10 (50)	0,042
III ФК (NYHA), N (%)	19 (95)	19 (95)	-
IV ФК (NYHA), N (%)	1 (5)	1 (5)	-
Ширина QRS, мс	178±21	164±33	0,307
Ширина QRS ≥ 150 мс, N (%)	15 (75)	17 (85)	0,285
<i>Эхокардиографические данные</i>			
КДД ЛЖ, мм	75,8±7,1	72,9±7,6	0,229
КСД ЛЖ, мм	65,4±7,5	62,5±8,9	0,291
КДО ЛЖ, мл	294,1±63,4	277,7±84,8	0,498
КСО ЛЖ, мл	213,0±62,1	206,5±78,4	0,776
ФВ ЛЖ, %	24,4±6,9	25,6±6,5	0,565
Межжелудочковая механическая задержка, мс	49,2±23,7	51,5±19,8	0,346
Отсутствие внутрижелудочковой диссинхронии, N (%)	7 (35)	8 (40)	0,503
<i>Электроды</i>			
ПЖ электрод – МЖП, базальный отдел, N (%)	7 (35)	5 (25)	0,204
ПЖ электрод – МЖП срединный отдел, N (%)	2 (10)	2 (10)	-
ПЖ электрод – верхушка ПЖ	11 (55)	13 (65)	0,492

Клиническая характеристика пациентов проспективного анализа

В проспективный анализ исходно было включено 128 пациентов. Проведена рандомизация на 2 группы: группа I, N=63, - подбор как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек, группа II, N=65, - подбор только предсердно-желудочковой задержки. Однако 8 пациентов выведены из исследования ввиду отсутствия необходимых данных для анализа. Возрастные значения представлены следующим образом: средний показатель $58,1 \pm 11,1$ лет, мода значений – 59 лет; минимальный возраст 22 года, максимальный – 87 лет. Из 120 человек 77 были мужского пола (64,2%), 43 – женского (35,8%). Имплантация СРТ-Р была проведена у 58 пациентов (48,3%), СРТ-Д – у 62 человек (51,7%).

Наиболее частой сердечнососудистой патологией являлась ишемическая болезнь сердца, n=59 (49,2%), включая перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, n=51 (42,5%); и также – дилатационная кардиомиопатия, n=58 (48,3%). В двух случаях расширение камер сердца и снижение его насосной функции было вследствие токсического генеза, а именно, проведения длительных курсов полихимиотерапии (1,7%). У одного пациента был диагностирован амилоидоз (0,8%). В 16 случаях (13,3%) имела место пароксизмальная форма фибрилляции предсердий без достоверных различий между группами: 9 пациентов первой и 7 пациентов второй группы, $p=0,304$. Функциональный класс ХСН распределялся следующим образом: 117 человек (97,5%) с III ФК и 3 пациента (2,5%) с IV ФК на амбулаторном этапе лечения сердечной недостаточности на оптимальной медикаментозной терапии.

Базовые параметры проспективного анализа являлись однородными и не различались между исследуемыми группами. В группе I отмечено превалирование пациентов с митральной и трикуспидальной недостаточностью II степени в сравнении с группой II. Данный факт не противоречил критериям включения в исследование, а также не влиял на процесс рандомизации. Наиболее частой предсердно-желудочковой задержкой в группе I являлось значение 130/95 мс (стимуляция/детекция Р-волны), в группе II - 130/100 мс. Исходные средние

показатели теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) составляли $256 \pm 67,4$ м в первой группе и $240 \pm 64,2$ м во второй, $p=0,136$. Ширина собственного комплекса QRS была $184,9 \pm 31,4$ мс в группе I и $183,9 \pm 25,5$ мс в группе II, $p=0,327$. Исходно 51 пациент первой группы и 55 пациентов второй имели ширину собственного комплекса QRS более 150 мс без статистически значимых различий, $p=208$. Средние значения бивентрикулярного комплекса QRS в группе I составляли $171,8 \pm 25,2$ мс, в группе II – $174,8 \pm 24,3$ мс, $p=0,337$.

Данные о размерах ЛЖ были однородными и составляли по КДД в группе I $76,6 \pm 9,1$ мм, в группе II - $72,6 \pm 7,9$ мм, $p=0,145$, по КСД - $66,0 \pm 10,1$ мм и $62,6 \pm 8,6$ мм, соответственно, $p=0,362$. Средние значения объемов ЛЖ не различались между группами и составлял и для КДО $312,9 \pm 88,3$ и $276,6 \pm 76,4$ мл, $p=0,261$, для КСО - $231,1 \pm 79,9$ и $202,5 \pm 71,1$ мл, $p=0,144$. Фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона в первой группе была равна $25,3 \pm 6,1\%$, во второй - $25,3 \pm 6,6\%$, $p=0,278$.

Средние значения межжелудочковой механической задержки составляли $45,2 \pm 27,2$ мс в первой группе и $55,3 \pm 18,5$ мс во второй группе, $p=0,351$. Внутрижелудочковая диссинхрония была выявлена у 51 пациента группы I и 49 пациентов группы II, $p=0,528$. Позиция ПЖ электрода была различной – в базальных (7,5%) и срединных отделах МЖП (39,2%), а также – в верхушке ПЖ (53,3%). Расположение ЛЖ электрода представлено в главе результатов исследования.

Проверка однородности качественных признаков в группах производилась с помощью таблиц сопряженности с использованием критериев Пирсона χ квадрат и точного критерия Фишера, количественных – с помощью критерия Уилкоксона. Однородными группы считались при значении P равном и более 0,05.

Таблица 2 – Исходная характеристика пациентов проспективного анализа

Параметр, единицы измерения	Группа I	Группа II	P
Количество пациентов	60	60	-
Возраст, годы	55,3±12,4	60,9±11,4	0,211
Мужской пол, N (%)	39 (65,0)	38 (63,3)	0,454
СРТ-Р/ СРТ-Д, N	31/29	27/33	0,362
Ишемическая болезнь сердца, N (%)	27 (45,0)	32 (53,3)	0,407
Анамнез инфаркта миокарда, N (%)	22 (36,6)	29 (48,3)	0,071
Анамнез реваскуляризации миокарда, N (%)	17 (28,3)	13 (21,6)	0,164
III ФК (NYHA), N (%)	59 (98,3)	58 (97,0)	-
IV ФК (NYHA), N (%)	1 (1,7)	2 (3,0)	-
ТШХ, м	256±67,4	240±64,2	0,136
Ширина QRS, мс	184,9±31,4	183,9±25,5	0,327
Ширина QRS ≥ 150 мс, N (%)	51 (85,0)	55 (91,6)	0,208
Ширина бивентрикулярного QRS, мс	171,8±25,2	174,8±24,3	0,337
ПЖЗ - стимуляция/детекция Р-волны [min; max]	130[95;200] / 95 [65;150]	130[110;220] / 100 [70;160]	-
<i>Эхокардиографические данные</i>			
КДД ЛЖ, мм	76,6±9,1	72,6±7,9	0,145
КСД ЛЖ, мм	66,0±10,1	62,6±8,6	0,362
КДО ЛЖ, мл	312,9±88,3	276,6±76,4	0,261
КСО ЛЖ, мл	231,1±79,9	202,5±71,1	0,144
ФВ ЛЖ, %	25,3±6,1	25,3±6,6	0,278
МН II ст, N (%)	31 (51,7)	13 (21,7)	0,031
ТН II ст, N (%)	16 (26,7)	7 (11,7)	0,008
АН II ст, N (%)	0	0	-
Межжелудочковая механическая задержка, мс	45,2±27,2	55,3±18,5	0,351
Отсутствие внутрижелудочковой диссинхронии, N (%)	9 (15,0)	11 (18,3)	0,528

<i>Электроды</i>			
ПЖ электрод – МЖП, базальный отдел, N (%)	5 (8,3)	4 (6,6)	0,347
ПЖ электрод – МЖП срединный отдел, N (%)	24 (40,0)	23 (38,3)	0,451
ПЖ электрод – верхушка ПЖ, N (%)	31 (51,7)	33 (55)	0,232

2.3 Методы исследования

Всем пациентам выполнялись стандартные методы диагностики сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии, а также специальные для данной работы исследования. К стандартным методам относятся:

- Клиническое обследование (жалобы, анамнез заболевания, объективный осмотр) – при включении, далее каждые 6 месяцев в течение всего срока наблюдения;
- Общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, калий, натрий, креатинин, мочевины, общий билирубин и его фракции, общий холестерин, общий белок, АСТ, АЛТ), общий анализ мочи – при включении и по показаниям;
- ЭКГ в 12 отведениях – при включении и далее по показаниям, но не реже 1 раза в полгода; ЭКГ-мониторинг во время программирования устройств СРТ каждые 6 месяцев в течение всего срока наблюдения;
- Нагрузочные пробы для исключения/подтверждения ИБС: стресс-эхокардиография, велоэргометрия либо тредмил-тест, - по показаниям;
- Коронарография – по показаниям.

К специальным для данной работы методам исследования относятся:

ЭКГ и векторный анализ комплекса QRS

В клинической электрокардиографии электрические явления, возникающие на поверхности возбудимой среды, принято описывать с помощью так называемой дипольной концепции распространения возбуждения в миокарде, которая характеризуется не только количественным значением электрического сигнала, но и направлением – пространственной ориентацией от отрицательно заряженного участка возбудимой ткани к положительно заряженному участку [130].

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 с применением векторного анализа ЭКГ. К основным его принципам относят следующие: 1) если в процессе распространения возбуждения вектор диполя направлен в сторону положительного электрода отведения ЭКГ, то на записи ЭКГ будет отклонение вверх от изолинии (положительный зубец); 2) если вектор диполя направлен в сторону отрицательного электрода отведения, то на ЭКГ будет зафиксировано отрицательное отклонение, - отрицательный зубец; 3) если вектор диполя расположен перпендикулярно к оси отведения, то на ЭКГ будет записана изолиния [131]. Это означает, что конфигурация ЭКГ будет зависеть от направления вектора диполя по отношению к электродам отведения, а именно, по отношению к направлению оси электрокардиографического отведения. Однако оси отведений ЭКГ могут располагаться в электрическом поле не только параллельно и перпендикулярно направлению диполя, но и под некоторым углом к нему. Чтобы в этих случаях определить величину и конфигурацию электрокардиографических комплексов, необходимо использовать правила

разложения векторов. В сердце одновременно происходит возбуждение многих участков миокарда, причем направление векторов деполяризации и реполяризации в каждом из этих участков может быть различным, в том числе и противоположным. При этом электрокардиограф регистрирует суммарное, результирующее, направление вектора в каждом отведении.

Также следует отметить, что существенное влияние на амплитуду электрокардиографических зубцов оказывает расстояние от исследующего электрода до источника тока. Величина зубцов ЭКГ обратно пропорциональна квадрату расстояния от электрода до источника тока. Последнее означает, что чем дальше расположен электрод от источника тока, тем меньше амплитуда зубцов ЭКГ. Однако при удалении электродов более, чем на 12 см от сердца дальнейшее изменение амплитуды зубцов ничтожно [132].

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 ПЖ электрода определялась во время изолированной стимуляции ПЖ с применением 3 условных сегментов – базальный отдел МЖП, срединный отдел МЖП, верхушка ПЖ.

Ниже представлены примеры ЭКГ при изолированной стимуляции левого и правого желудочков. На рисунке 2 зона стимуляции ЛЖ электрода расположена в базальном отделе боковой стенки ЛЖ, о чем свидетельствуют отрицательные комплексы QRS в I и aVL отведениях (без положительного компонента), положительные комплексы QRS во II, III и aVF отведениях, положительные грудные отведения с V1 по V4 с эквивалентным QRS в V6, где результирующий вектор волны возбуждения перпендикулярен данному отведению. ЭКГ картина изолированной стимуляции верхушки ПЖ представлена на рисунке 3: комплексы QRS в отведениях I, aVL положительные, а в отведениях II, III, aVF – отрицательные; преобладание отрицательного компонента в грудных отведениях свидетельствует о расположении ПЖ электрода кпереди относительно

фронтальной плоскости. Рентгенологическая картина позиции желудочковых электродов показана на рисунке 4.

Другой пример изолированной стимуляции ЛЖ представлен на рисунке 5. Обращает на себя внимание преобладание отрицательного компонента комплексов QRS в первом и нижних стандартных отведениях; положительные грудные отведения с V1 по V3 с эквивалентным QRS в V4, что говорит об апикальной позиции электрода в зоне боковой стенки ЛЖ. ПЖ стимуляция представлена на рисунке 6: электрод расположен в базальном отделе МЖП (положительные отведения I, II, aVL, aVF, эквивалентный QRS в III отведении; преобладание отрицательного компонента в правых грудных отведениях). На рисунке 7 представлены рентгенологические проекции соответствующих желудочковых электродов.

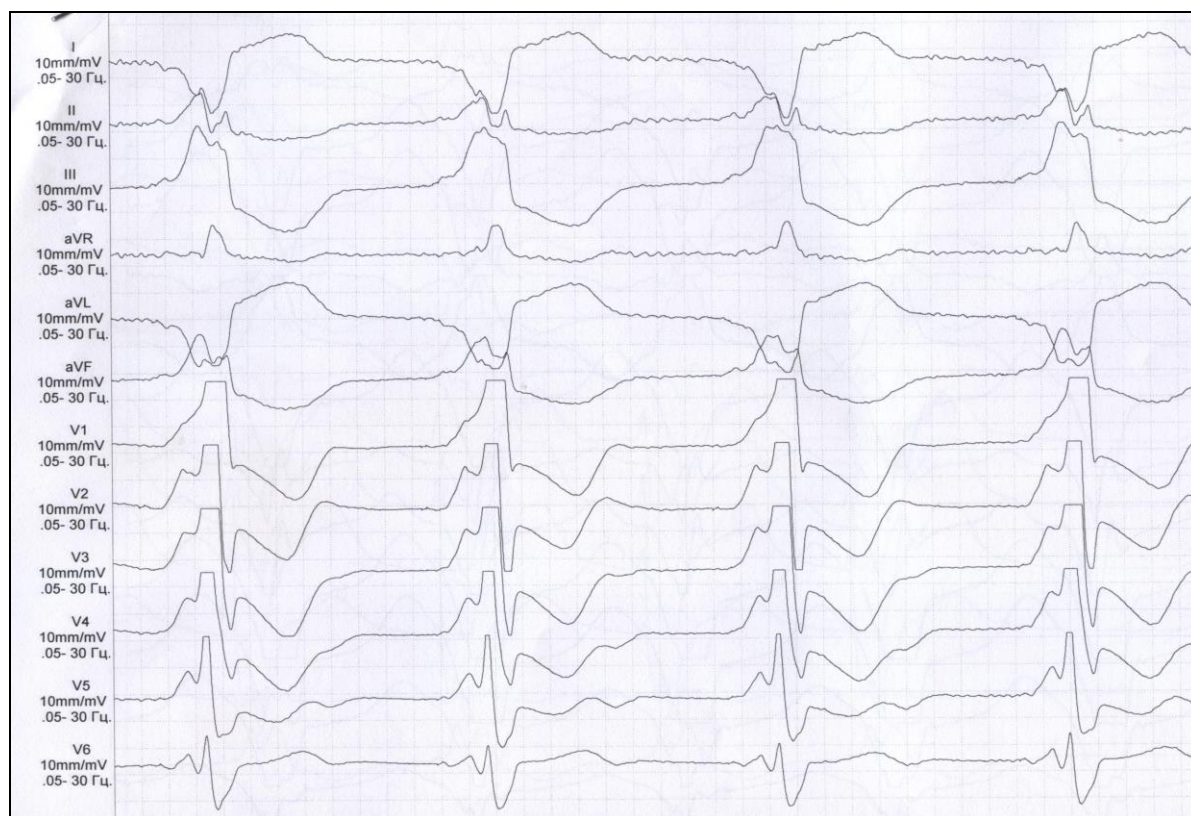


Рисунок 2 – ЭКГ при изолированной стимуляции ЛЖ: базальный отдел боковой стенки ЛЖ

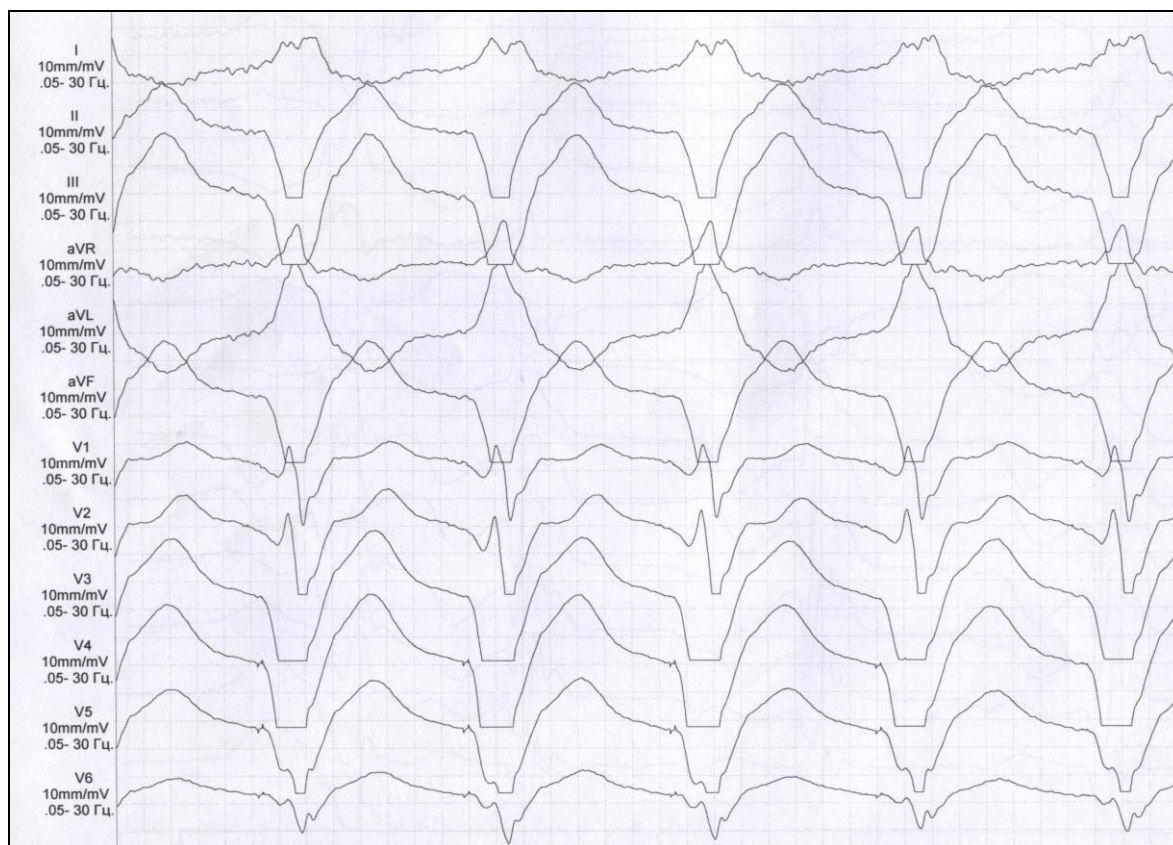


Рисунок 3 – ЭКГ при изолированной стимуляции верхушки ЛЖ

Рисунок 8 отражает ЛЖ стимуляцию в области срединных отделов боковой стенки ЛЖ. Отведения I, aVL отрицательны, правые грудные – положительные, что в сумме говорит о распространении волны возбуждения с боковой стенки ЛЖ слева направо. Комплексы QRS в отведениях III и aVF практически эквивалентны, соответственно, вектор волны возбуждения перпендикулярен результирующей осей данных отведений. Рентгенологическое расположение данного ЛЖ электрода представлено на рисунке 9.

ЭКГ картина стимуляции ЛЖ из заднебоковых его отделов представлена на рисунке 10. Обращает внимание исходно положительное отклонение комплекса QRS в I, aVL отведениях с последующим отрицательным компонентом, означая, что сначала вектор волны возбуждения направлен в сторону положительного полюса I отведения, - справа налево, как при заднем расположении ЛЖ электрода, однако потом происходит изменение направления вектора в противоположную сторону (отрицательная часть комплекса QRS), как при боковой позиции. Комплекс QRS в I отведении практически эквивалентный, в отведении aVL

доминирует отрицательный компонент, все грудные отведения положительны; соответственно, результирующий вектор направлен сзади наперед и слева направо. Рентгенологическая позиция соответствующего электрода представлена на рисунке 11.

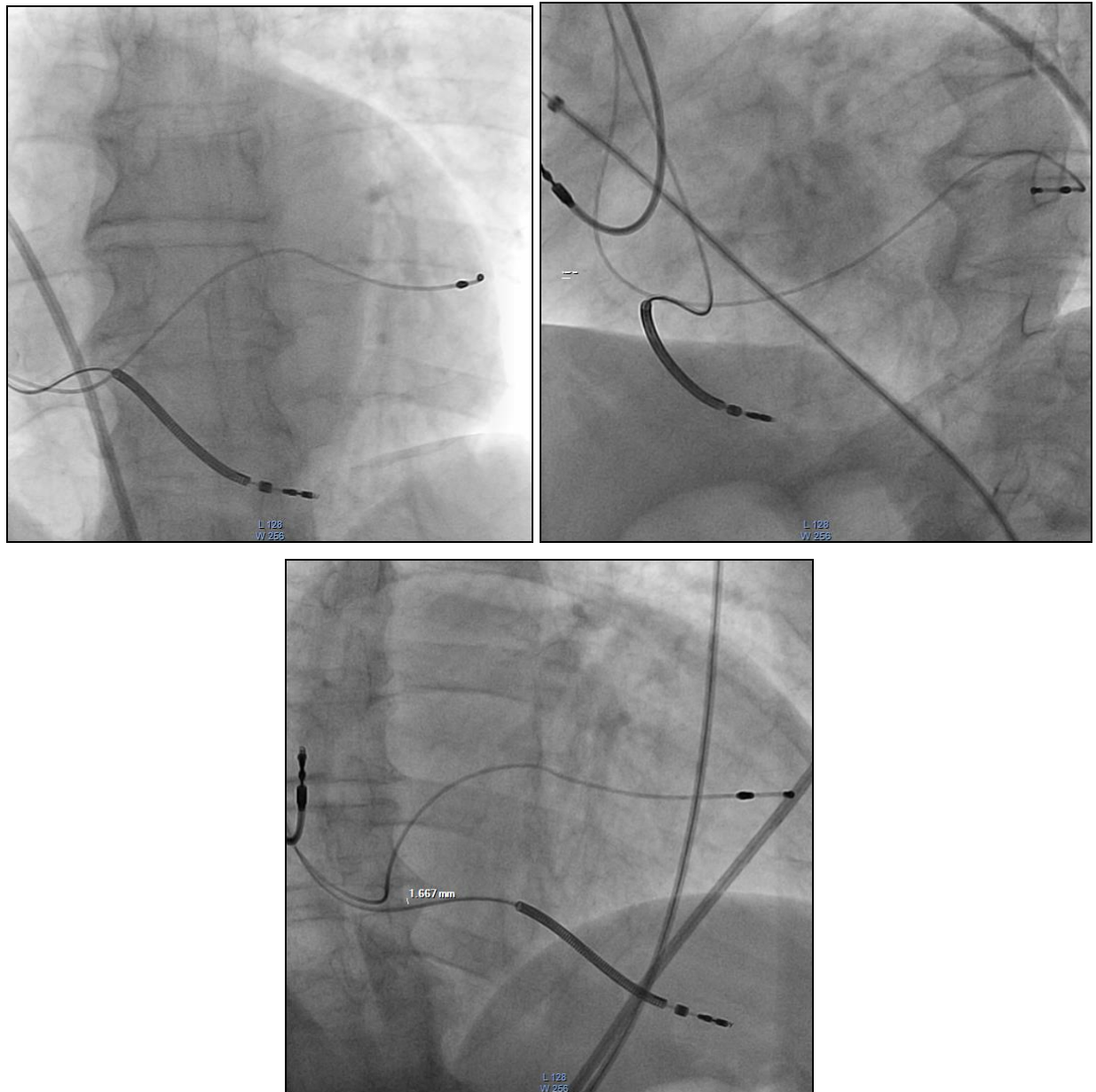


Рисунок 4 – Расположение желудочковых электродов (передне-задняя проекция, левая косая проекция, правая косая проекция)



Рисунок 5 – ЭКГ при изолированной стимуляции ЛЖ: апикальный отдел боковой стенки ЛЖ

При ЭКГ анализе желудочковой стимуляции трудности интерпретации могут возникать с апикальными сегментами, учитывая их близкое анатомическое расположение и небольшую площадь. Различия в ЭКГ картине стимуляции апикальной зоны заднебоковой и задней стенок ЛЖ заключаются в направлении отведений I, aVL – чем они более положительны, тем более кзади расположена зона стимуляции; правые грудные отведения при этом остаются положительными (Рисунок 12). Нередко подобная ЭКГ картина напоминает правожелудочковую стимуляцию, учитывая положительные комплексы QRS I, aVL; однако в данном случае правые грудные отведения будут преимущественно отрицательными (Рисунок 3).

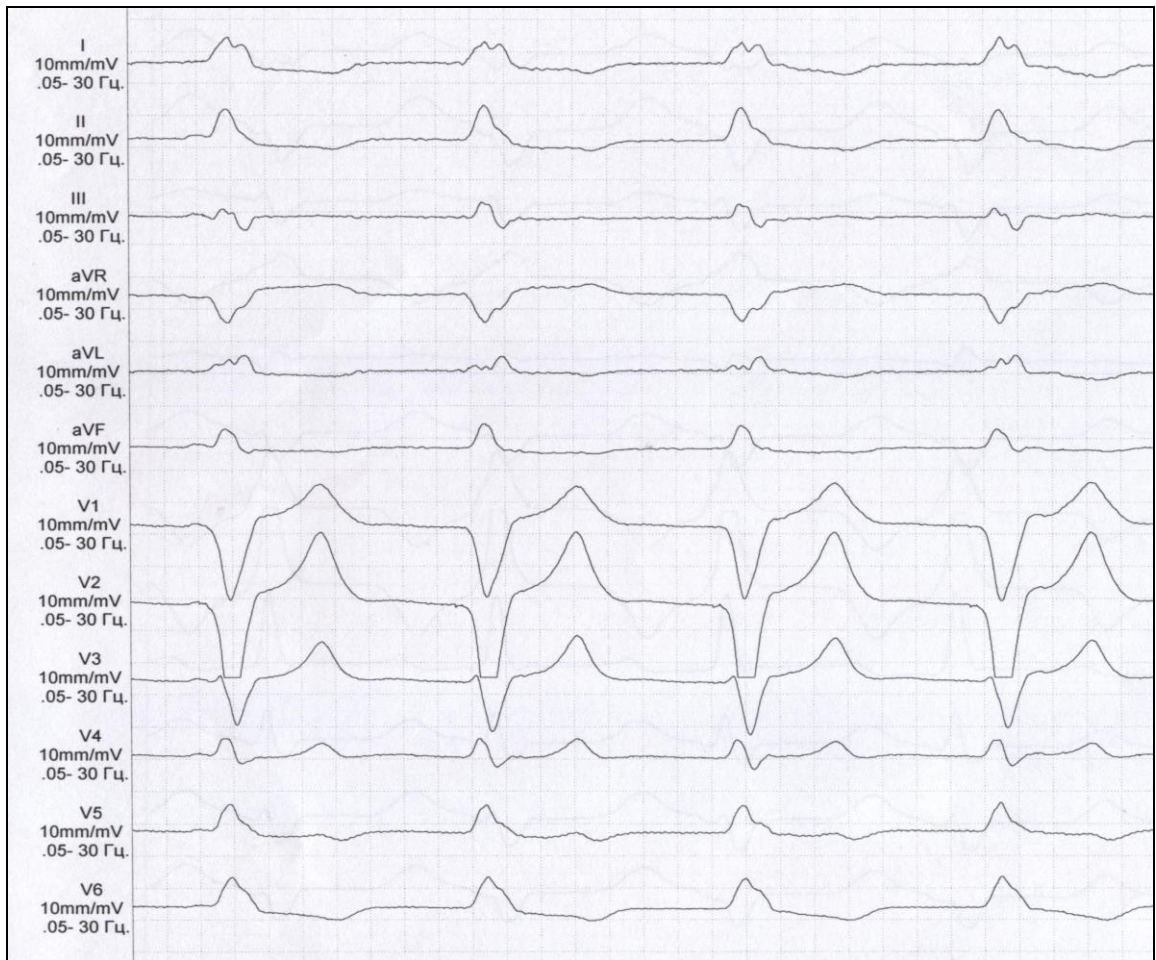


Рисунок 6 – ЭКГ при изолированной стимуляции базального отдела МЖП

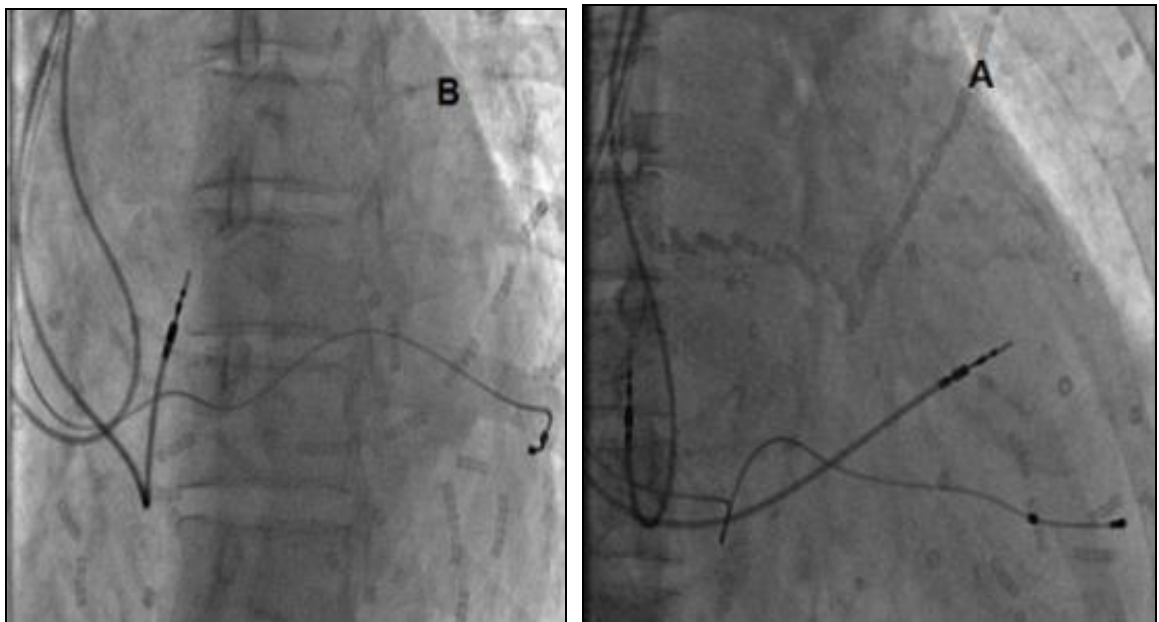


Рисунок 7 – Расположение желудочковых электродов (слева: передне-задняя проекция; справа: правая косая проекция)

Векторный анализ ЭКГ является неинвазивным диагностическим методом. С учетом корректной интерпретации ЭКГ можно определить зону стимуляции желудочкового электрода, а также ее изменение с течением времени, например, при смещении ЛЖ электрода в пределах вены коронарного синуса или же изменении взаимного расположения электродов при процессах ремоделирования миокарда.



Рисунок 8 – ЭКГ при изолированной стимуляции ЛЖ: срединный отдел боковой стенки ЛЖ (третий комплекс QRS – желудочковая экстрасистола)

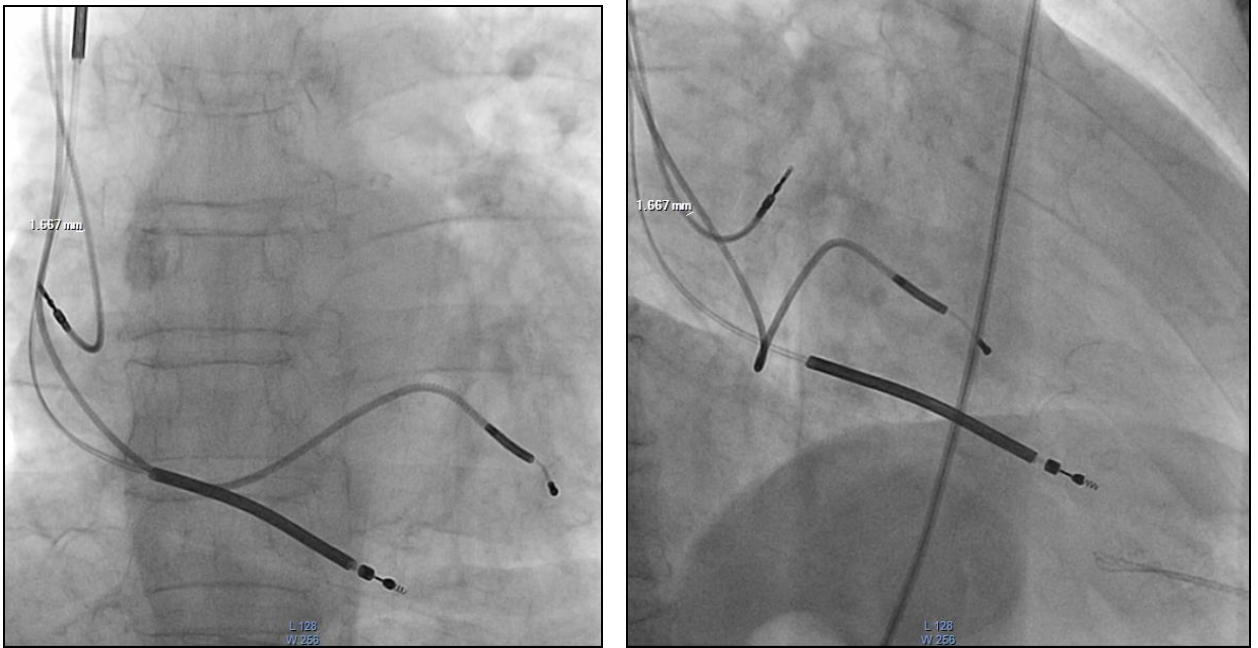


Рисунок 9 – Расположение желудочковых электродов (передне-задняя проекция, правая косая проекция)



Рисунок 10 – ЭКГ при изолированной стимуляции ЛЖ: базальный отдел заднебоковой стенки ЛЖ

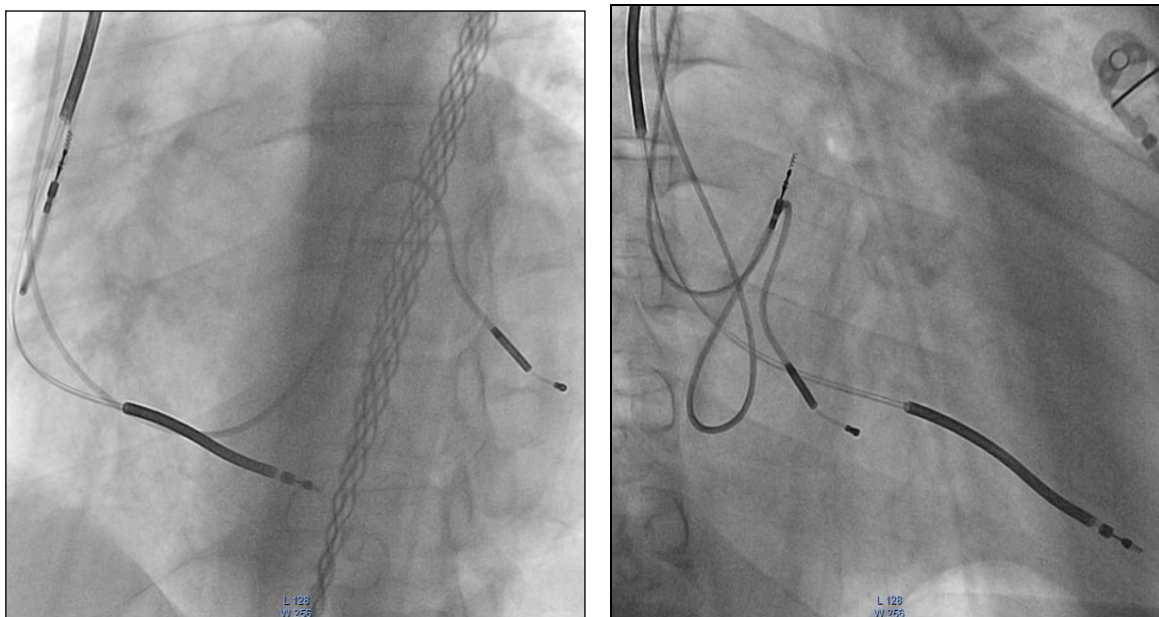


Рисунок 11 – Расположение желудочковых электродов (левая косая проекция, правая косая проекция)



Рисунок 12 – ЭКГ при изолированной стимуляции ЛЖ: апикальный отдел задней стенки ЛЖ

Эхокардиография

Трансторакальное 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 гемодинамики (КДД, КСД, КДО, КСО, ФВ ЛЖ) и диссинхронии миокарда в режиме тканевой доплерографии. Анализ МЖД и ВЖД проводился по методу С.М.Yu [104]. Межжелудочковую диссинхронию оценивали по разнице во времени между началом систолических потоков в аорту и легочный ствол, измеряемых импульсно-волновым доплером, за норму МЖД принимали значение менее 40 мс (Рисунок 13, 14). Внутрижелудочковую диссинхронию оценивали по двум показателям: индекс диссинхронии ($T_s \max - T_s \min$) и стандартное отклонение по 12 сегментам ЛЖ (SD-12). $T_s \max - T_s \min$ - показатель, отражающий максимальную временную разницу пиковых систолических скоростей между 12 сегментами ЛЖ, за норму принималось значение до 105 мс. Для определения пиковых систолических скоростей использовали методику цветной тканевой доплерографии. SD-12 - статистический показатель, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ, показатель до 34 принимался за норму (Рисунок 15).

Заключение по внутрижелудочковой диссинхронии представлялось следующей схемой (Рисунок 16), пример: максимальная ВЖД выявлена в срединном отделе боковой стенки ЛЖ.



Рисунок 13 – Этап определения межжелудочковой диссинхронии (или межжелудочковой задержки): определение времени до начала систолического потока в аорту

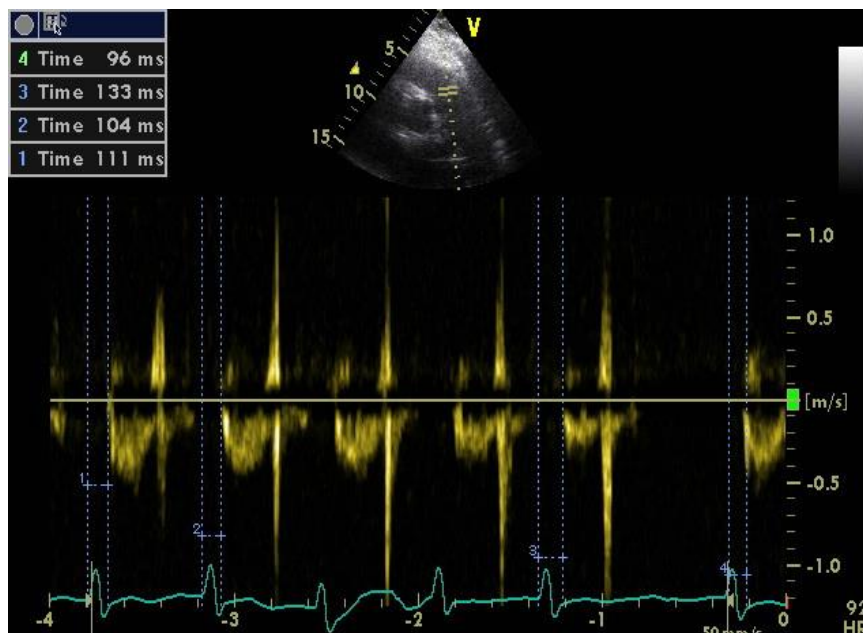


Рисунок 14 – Этап определения межжелудочковой диссинхронии (или межжелудочковой задержки): определение времени до начала систолического потока в легочный ствол



Рисунок 15 – Использование методики цветной тканевой доплерографии для определения пиковых систолических скоростей 12 сегментов ЛЖ: представлено четырехкамерное сечение сердца, цветными маркерами отмечены сегменты МЖП и боковой стенки ЛЖ, сокращение их синхронно, $T_s = 210$ мс.

Локализация	Базальный сегмент (T_s мс)	Срединный сегмент (T_s мс)
Задняя стенка	310	310
Передне-перегородочная	250	250
Передняя	250	250
Нижняя	250	250
Перегородочная	230	230
Боковая	320	340

$T_s \max - T_s \min = 110$ мс (норма < 105 мс)

$SD_{12} = 38,1$ мс (норма $< 34,0$ мс)

Рисунок 16 – Схема заключения по внутрижелудочковой диссинхронии

Совпадение зоны максимальной ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода оценивалось при помощи векторного анализа ЭКГ по 12 стандартным отведениям во время изолированной стимуляции ЛЖ с применением 12 условных сегментов: 3 задних, 3 заднебоковых, 3 боковых, 3 переднебоковых с разделением на

базальный, срединный и апикальный уровни. Локализация ПЖ электрода определялась во время изолированной стимуляции ПЖ с применением 3 условных сегментов – базальный отдел МЖП, срединный отдел МЖП, верхушка ПЖ [133, 134]. Анализ данных проводился дважды: после имплантации системы СРТ и в конце периода наблюдения.

Рентгенологический метод исследования

Имплантация системы СРТ проводилась под рентгеноскопическим контролем с применением стандартных рентгенологических проекций (переднезадняя, левая косая 30°, правая косая 30°). Использовалось рентгенологическое оборудование Siemens Angioskop (Германия), Philips Allura (Нидерланды). Фирмами-производителями устройств СРТ являлись: компании Medtronic (США), Biotronik (Германия), Boston Scientific (США). Имплантировались следующие модели СРТ: Stratos LV-T (Biotronik), Lumax 300 HF-T (Biotronik), Lumax 340 HF-T (Biotronik), Insync III (Medtronic), Insync III Protect (Medtronic), Maximo II CRT-D (Medtronic), Syncra (Medtronic), Protecta CRT-D (Medtronic), Cognis 100 D (Boston Scientific). Для интраоперационного анализа электрических показателей электродов, а именно, локальных электрограмм, параметров сопротивления и электростимуляции, применялись следующие анализаторы: ERA I и ERA II (Biotronik, Германия), а также система электрофизиологического оборудования LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США) для электрофизиологических процедур, включая непрерывный мониторинг ЭКГ и электрограмм. Принимаемыми нормальными значениями для имплантации предсердного электрода считались: амплитуда сигнала более 1,5 мВ, пороговое значение эффективной электростимуляции равное и менее 1,5 В, импеданс более 150 и менее 1500 Ом; для имплантации правожелудочкового электрода – амплитуда сигнала более 5 мВ, пороговое значение эффективной электростимуляции равное и менее 1,0 В, импеданс более 150 и менее 1500 Ом; для имплантации левожелудочкового электрода –

амплитуда сигнала более 5 мВ, пороговое значение эффективной электростимуляции равно и менее 1,5 В, импеданс более 150 и менее 1500 Ом.

Правопредсердный электрод позиционировался в ушко правого предсердия, правожелудочковый электрод - в область межжелудочковой перегородки, - ее базальный или срединный отделы, или верхушку ПЖ. ЛЖ электрод имплантировался в одну из ветвей коронарного синуса. В 6 случаях была диагностирована дислокация ЛЖ электрода в раннем послеоперационном периоде; электроды были успешно репонированы в ближайшие сроки после верификации данного события.

В ретроспективном анализе 40 пациентов проводилось сопоставление рентгенологической картины расположения желудочковых электродов с результатами векторного анализа ЭКГ при изолированной стимуляции ПЖ и ЛЖ электродов.

Программирование устройств СРТ

Программирование аппаратов СРТ осуществлялось при помощи соответствующих программаторов, а именно, следующих фирм-производителей: Medtronic (модель устройства 2090), Biotronik (модель устройства ICS 3000 Operation Module), Boston Scientific (модель устройства Zoom Latitude Programming System). Для непрерывного мониторинга ЭКГ во время процедуры программирования 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. В рамках стандартного протокола программирования устройств СРТ проводилась регулярная оценка и коррекция параметров детекции и электростимуляции по схеме 0 – 3 – 6 месяцев и далее регулярно 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

Одной из самых частых причин недостаточного ответа на СРТ является субоптимальная предсердножелудочковая задержка [25]. На сегодняшний день не существует универсального метода оптимизации ПЖЗ [45,83,126]. Оптимальная предсердно-желудочковая задержка для устройств СРТ представляет собой временной интервал, в течение которого происходит заполнение кровью желудочков сердца за счет предсердно-желудочкового градиента давления в период диастолы (пассивный период) и за счет сокращения – систолы – предсердий (активный период). После окончания оптимального интервала ПЖЗ наступает сокращение желудочков - бивентрикулярная стимуляция с максимальной преднагрузкой. Ожидаемый эффект подобного временного соотношения – повышение градиента давления крови в миокарде желудочков, и соответственно, повышение показателей ударного объема крови и сердечного выброса. При удлинении интервала ПЖЗ возникают условия для поздней диастолической регургитации крови через атриовентрикулярные клапаны по градиенту давления обратно в предсердия, что влечет за собой синдром малого выброса, повышение давления в малом круге кровообращения и ухудшение течения ХСН. Чрезмерно короткая ПЖЗ приводит к недостаточному заполнению кровью желудочков сердца вследствие прерванной систолы предсердий, что также снижает ударный объем крови и сердечный выброс [132,135].

Влияние медикаментозной терапии на проводимость миокарда, различные интервалы PR поверхностной ЭКГ при собственном проведении импульса по миокарду (нормальный или удлинённый PR интервал), межпредсердные задержки проведения - внутрисердечные блокады, а также изменение параметров во времени - физическая нагрузка, покой, обратное ремоделирование миокарда, - все перечисленные факторы обуславливают целесообразность динамической оптимизации ПЖЗ в устройствах СРТ [136].

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 (Рисунок 17). Патофизиологическим обоснованием электрокардиографического подхода является то, что зубец Р на поверхностной ЭКГ отражает электрическую систолу – деполяризацию правого и левого предсердий.

Из известных аналогов в качестве прототипа к вышеописанному методу выбран способ динамической оптимизации ПЖЗ на основании предсердных электрограмм Quik-Opt [106]. Данный вид подбора ПЖЗ относится к автоматизированным алгоритмам компании-производителя электрокардиостимуляторов St. Jude Medical (USA).



Рисунок 17 – Процедура подбора ПЖЗ (детекция)

Примечания: а) измерение собственного зубца Р – 134 мс; б) чрезмерно короткая ПЖЗ 85 мс: интервал PR 120 мс, комплекс QRS 209 мс



Рисунок 17, продолжение – Процедура подбора ПЖЗ (детекция)

Примечания: в) длинная ПЖЗ 130 мс: интервал PR 167 мс, видна изолиния между зубцом P и QRS; комплекс QRS 199 мс; г) оптимальная ПЖЗ 100 мс: интервал PR 136 мс, комплекс QRS 192 мс.

Подбор межжелудочковой задержки

На сегодняшний день не существует стандартизированного метода оптимизации МЖЗ, однако ее подбор следует осуществлять только при оптимально подобранной ПЖЗ [25]. Показана прямая взаимосвязь между

механическим и электрическим ремоделированием миокарда, что свидетельствует о роли оптимизации МЖЗ, основываясь на морфологии комплекса QRS - ширина и форма комплекса напрямую зависят от скорости и типа проведения импульса по миокарду [35].

Методика подбора МЖЗ осуществлялась при помощи измерения ширины бивентрикулярного комплекса QRS (QRS_{ст}) в 12 стандартных отведениях ЭКГ. Также измерялась ширина комплекса QRS при временном отключении аппарата (QRS_{откл}). 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 (Рисунок 18). Ширина стимулированного комплекса QRS определялась как интервал от начала спайка желудочкового стимула с формированием желудочкового комплекса и до перехода в изолинию зубца R/S. Ширина комплекса QRS при отключении аппарата определялась как интервал от начала отклонения изолинии ЭКГ с формированием желудочкового комплекса и до перехода в изолинию зубца R/S в выбранном отведении с наилучшей визуализацией.

Тест с шестиминутной ходьбой

Выраженность сердечной недостаточности определялась по клиническим критериям 4 функциональных классов ХСН (NYHA) и проведением теста с шестиминутной ходьбой.

Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) впервые предложил Lipkin в 1986 году как способ оценки физической активности, коррелирующий с результатами велоэргометрии и тредмила [137]. В клинической практике тест используется для объективизации функционального статуса и контроля лечения ХСН. При проведении ТШХ оценивается дистанция, пройденная пациентом с максимальной переносимой скоростью за 6 минут.

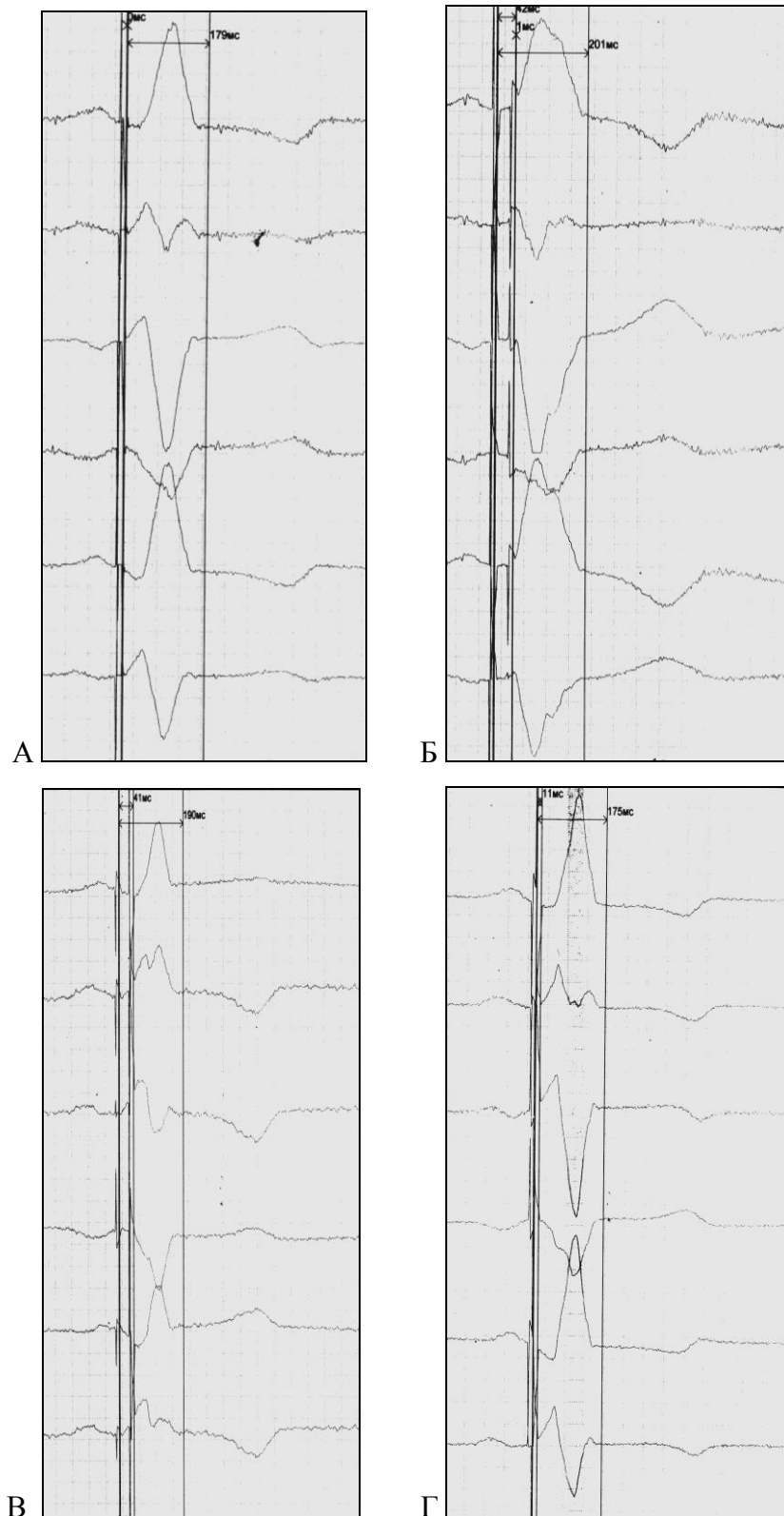


Рисунок 18 – Процедура подбора МЖЗ

Примечания: а) синхронная бивентрикулярная ЭС (правый-левый желудочек - ПЛЖ = 0мс) – QRS 179мс; б) ПЛЖ 40 мс – QRS 201мс; в) ЛПЖ 40 мс – QRS 190мс; г) ЛПЖ 10 мс – QRS 175мс – наименьшая ширина QRS, МЖЗ выбрана как оптимальная

Тест проводили в коридоре стационара с подробной разметкой через 1 метр длиной 70 метров; возможностью отдыха в сидячем положении, быстрым доступом к наружному дефибрилятору в целях безопасности. Перед проведением пробы проводилась беседа с пациентом о методике и целях данного исследования.

После 15 минут отдыха пациент ходил в течение 6 минут по коридору, стараясь преодолеть как можно большую дистанцию, под наблюдением врача-исследователя. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста; они должны были возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивалась степень одышки по шкале Борга, пульс и сатурация кислородом крови. Если при тестировании появлялись симптомы усугубления сердечной недостаточности – выраженная одышка, слабость, головокружение, или развитие приступа стенокардии, или возникновение болей в скелетной мускулатуре, - тест прекращали. Критериями немедленного прекращения ТШХ являлись: боль в грудной клетке, прогрессирование одышки, судороги в нижних конечностях, нарушение устойчивости, головокружение, резкая бледность, снижение насыщения крови кислородом до 86%.

Абсолютными противопоказаниями к проведению ТШХ являлись: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение предыдущего месяца; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению пробы. Относительными противопоказаниями считались: исходная ЧСС в покое менее 50 в минуту или более 120 в минуту, систолическое АД более 180 мм рт.ст., диастолическое АД более 120 мм рт.ст.

Расстояние, пройденное за 6 минут, косвенно может отражать степень тяжести хронической сердечной недостаточности. В имеющихся литературных данных соотношение представлено следующим образом: для I ФК ХСН дистанция составляет 426-550 м, для II ФК ХСН – 301-425 м, для III ФК ХСН – 151-300 м, для IV ФК – менее 150 м [138].

Несмотря на разные точки зрения относительно чувствительности и специфичности оценки тяжести хронической сердечной недостаточности при помощи пробы с шестиминутной ходьбой, данный тест является объективным, воспроизводимым и простым в применении [139]. В данной работе проведение теста не являлось самостоятельной оценкой ФК ХСН, а осуществлялось в рамках комплексной оценки клинического состояния пациента.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Рандомизация в проспективной части исследования проводилась с использованием приложения к пакету программы Statistica 10. Тип рандомизации: стратифицированная с соответствующим выделением подвыборок по признакам, предположительно влияющим на результат исследования (пол, возраст, этиология кардиомиопатии, ФВ ЛЖ).

Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения осуществлялся 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 количественных признаков статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических математических критериев - U-критерия Манна-Уитни, двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова - для независимых выборок, и критерия Вилкоксона парных сравнений, а также критерия Хи-квадрат Макнемара (категориальные переменные) - для зависимых выборок. 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, Кендаллу. 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.

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Анализ данных ретроспективного исследования

Ретроспективное исследование, включающее 40 пациентов, основано на исходном разделении пациентов на 2 группы: группа I, N=20, - высокий ответ на СРТ, группа II, N=20, - недостаточный ответ на СРТ (отсутствие положительной динамики размеров, объемов, ФВ ЛЖ, либо она имела отрицательные значения). Как указано выше, базовые параметры данных групп не различались между собой. Отсутствие внутрижелудочковой диссинхронии до имплантации СРТ было выявлено у 7 пациентов группы I и 8 пациентов группы II. У трети пациентов (N=13) – 32,5% от общего количества, - встречалось более 1 зоны внутрижелудочковой диссинхронии: в первой группе – у 8 человек, во второй – у 5 человек. Наиболее частыми зонами внутрижелудочковой диссинхронии являлись базальные и срединные сегменты боковой, задней и нижней стенок ЛЖ (Таблица 3). Статистически значимых различий в локализациях и количестве исходных зон внутрижелудочковой диссинхронии между группами получено не было.

Таблица 3 – 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 кардиомиопатии ишемического генеза значимо превалировала во второй группе, N=15, 75%, $p=0,014$, рисунок 19. Анамнез перенесенного инфаркта миокарда (3 месяца и более до имплантации СРТ) и проведенная реваскуляризация миокарда также преобладали во второй группе (Таблица 1). Дислокаций электродов в отдаленные сроки после имплантации системы СРТ

выявлено не было. По данным векторного анализа ЭКГ имело место смещение ЛЖ электрода в пределах вены коронарного синуса в трех случаях: два в первой группе, один – во второй. Смещение ЛЖ электрода в первой группе представляло собой изменение зоны стимуляции с базальных отделов на апикальные отделы боковой и заднебоковой стенок ЛЖ соответственно; во второй группе - с базальных отделов боковой стенки ЛЖ на срединные ее отделы. Доля бивентрикулярной стимуляции в обеих группах составляла 95% и более в течение всего периода наблюдения. Зоны стимуляции желудочковых электродов приведены в рисунке 20, таблице 4. Статистически значимых различий по локализации ПЖ и ЛЖ электродов между группами получено не было.

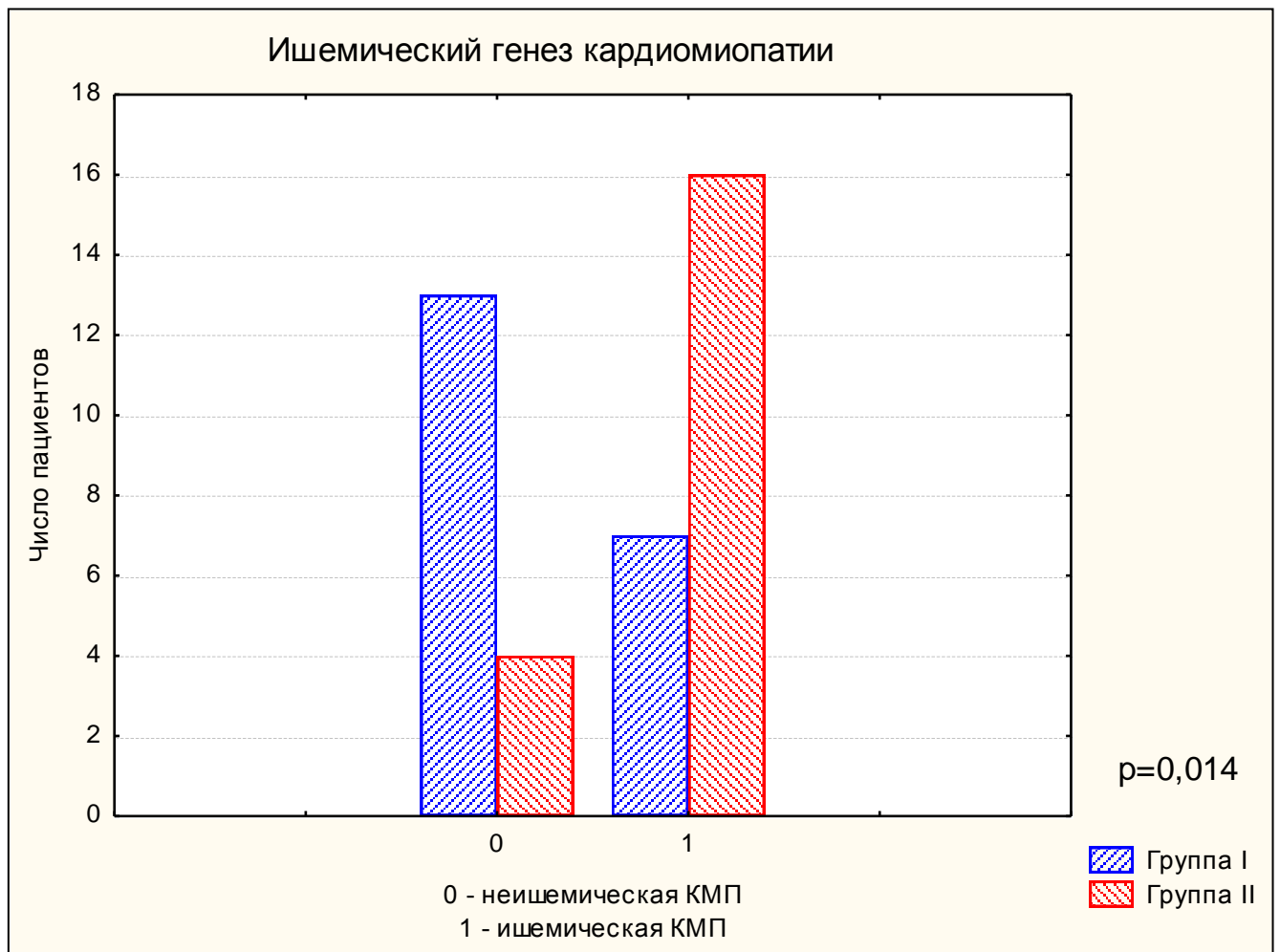


Рисунок 19 – Ишемический генез кардиомиопатии: распределение по группам

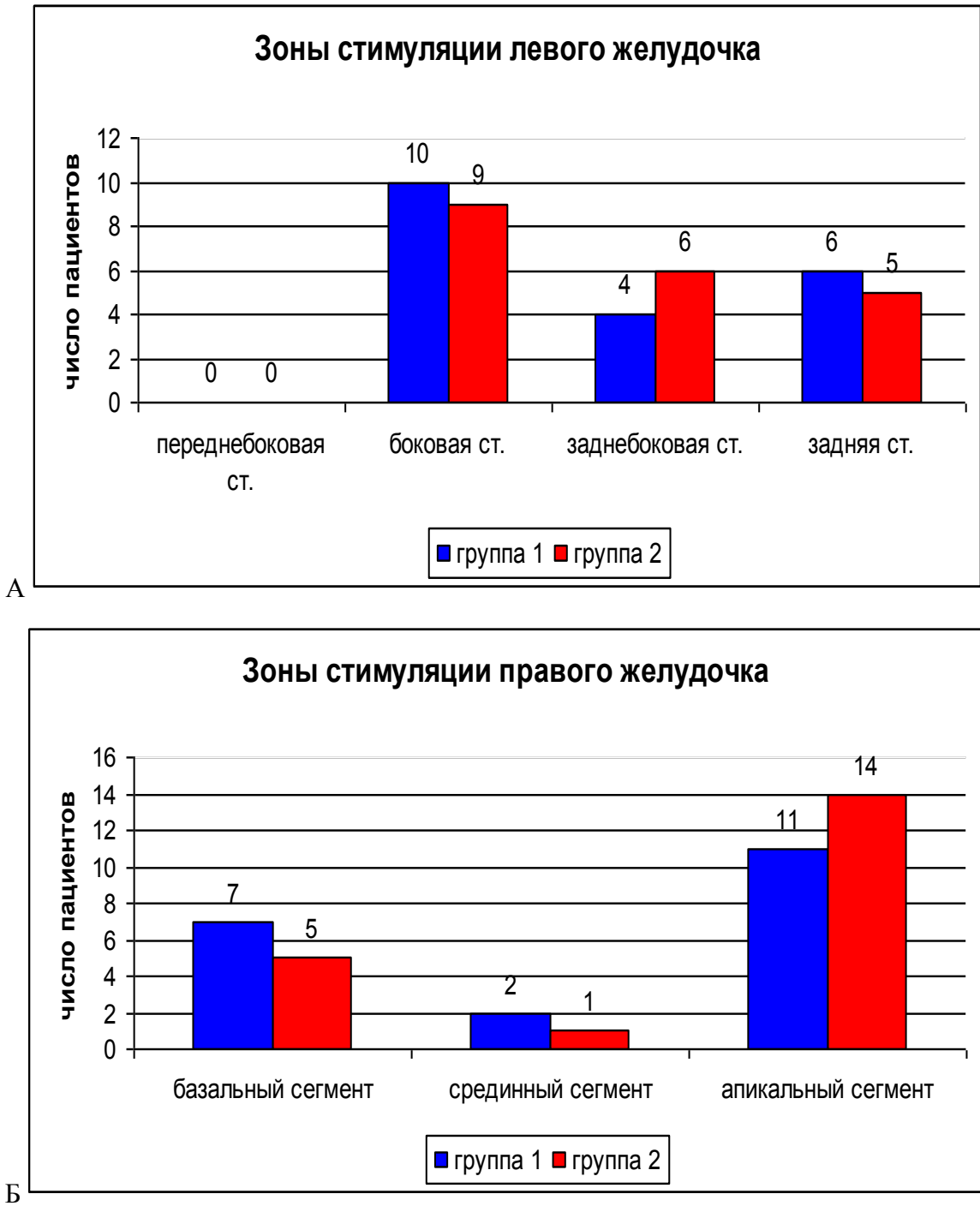


Рисунок 20 – Зоны стимуляции желудочковых электродов: А – левого желудочка,
Б – правого желудочка

Таблица 4 – Зоны стимуляции желудочковых электродов

Зона	Передняя стенка ЛЖ		Передне-боковая стенка ЛЖ		Боковая стенка ЛЖ		Задне-боковая стенка ЛЖ		Задняя стенка ЛЖ		Всего, N	ПЖ	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		1	2
<i>Группа пациентов</i>													
Базальная	0	0	0	0	6	6	1	4	0	0	17	7	5
Срединная	0	0	0	0	1	3	1	0	0	1	6	2	1
Апикальная	0	0	0	0	3	0	2	2	6	4	17	11	14
Всего, N	-	-	-	-	10	9	4	6	6	5	40	20	20

На момент окончания ретроспективного анализа конечные размеры, объемы и фракция выброса ЛЖ значительно различались между группами в соответствии с критериями исходного отбора; средняя ФВ ЛЖ группы I составила $44,9 \pm 5,9\%$, группы II – $26,9 \pm 6,4\%$. ФК ХСН был ниже в группе I: N=16 против N=6 в группе 2 с II ФК (NYHA), $p=0,041$ (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика пациентов спустя 24 месяца наблюдения

Параметр, единицы измерения	Группа I	Группа II	P
I ФК (NYHA), N (%)	4 (20)	-	-
II ФК (NYHA), N (%)	16 (80)	6 (30)	0,041
III ФК (NYHA), N (%)	-	14 (70)	-
Ширина QRS, мс	$169,0 \pm 42,3$	$171,1 \pm 31,8$	0,198
Ширина бивентрикулярного QRS, мс	$161,2 \pm 34,6$	$167,5 \pm 41,1$	0,093
<i>Эхокардиографические данные</i>			
КДД ЛЖ, мм	$56,2 \pm 5,1$	$71,7 \pm 8,1$	<0,001
КСД ЛЖ, мм	$42,9 \pm 4,4$	$60,8 \pm 8,6$	<0,001
КДО ЛЖ, мл	$153,4 \pm 70,4$	$292,1 \pm 84,9$	<0,001
КСО ЛЖ, мл	$85,9 \pm 40,8$	$214,9 \pm 71,1$	<0,001
ФВ ЛЖ, %	$44,9 \pm 5,9$	$26,9 \pm 6,4$	<0,001
Межжелудочковая механическая задержка, мс	$35,8 \pm 19,1$	$39,4 \pm 16,4$	0,267
Отсутствие внутрижелудочковой диссинхронии, N (%)	19 (95)	17 (85)	0,378
<i>Электроды</i>			
Совпадение зоны ВЖД и ЛЖ электрода, N (%)	12	6	0,028

Конечные значения МЖД не различались между группами и были в пределах нормальных значений: $35,8 \pm 19,1$ мс, $39,4 \pm 16,4$ мс соответственно, $p=0,267$. Отсутствие ВЖД спустя 24 месяца наблюдалось у 19 пациентов первой группы и 17 пациентов второй группы, $p=0,378$. Причем среди пациентов с исходной внутрижелудочковой диссинхронией ($N=13$ в первой группе, $N=12$ во второй) спустя 24 месяца после имплантации СРТ наличие данного параметра было только у одного человека первой группы и 4 человек группы 2. Таким образом, ВЖД нормализовалась в 91,7% случаев в первой группе и 66,7% - во второй. Совпадение зоны максимальной внутрижелудочковой диссинхронии с зоной имплантации ЛЖ электрода по данным ЭКГ отмечено в большей степени в группе 1, $p=0,028$ (Рисунок 21).

Ширина бивентрикулярного комплекса QRS была несколько меньше в группе высокого ответа на СРТ, однако статистической значимости получено не было: $161,2 \pm 34,6$ мс в группе 1 и $167,5 \pm 41,1$ мс в группе 2, $p=0,093$.

Топический анализ взаимного расположения ПЖ и ЛЖ электродов представлен схемой межэлектродного соотношения (Рисунок 22). 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. Сводная характеристика межэлектродных соотношений представлена в таблице 6 (передняя стенка ЛЖ не учитывалась ввиду отсутствия имплантации ЛЖ электродов в данную область).

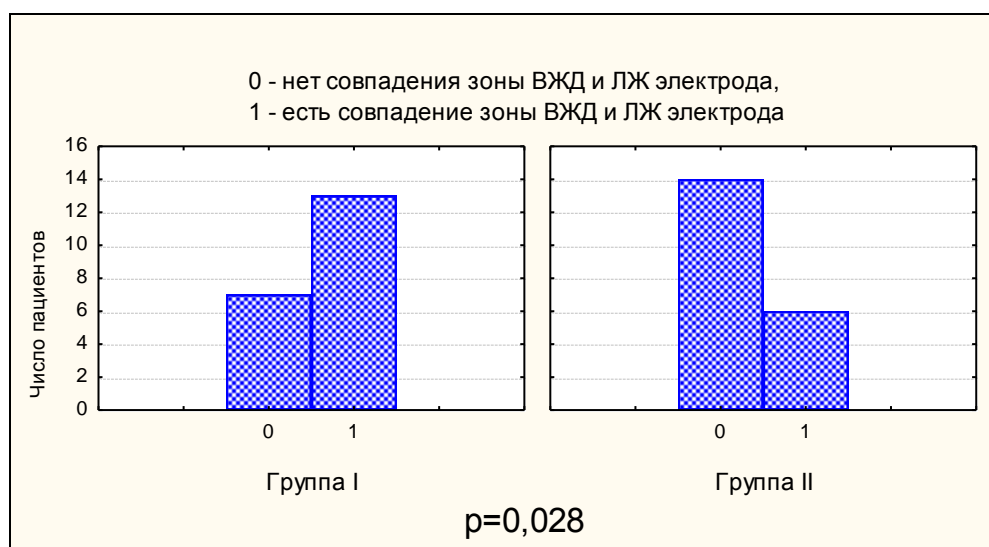


Рисунок 21 – Совпадение зон внутрижелудочковой диссинхронии и локализации ЛЖ электрода

Таблица 6 – Характеристика межэлектродных условных дистанций: минимальной (1), промежуточной (2), максимальной (3)

Сегменты миокарда	Базальный отдел МЖП	Срединный отдел МЖП	Апикальный отдел ПЖ
Боковая ст. ЛЖ, базальный отдел	2	2	3
Боковая ст. ЛЖ, срединный отдел	2	2	3
Боковая ст. ЛЖ, апикальный отдел	3	2	2
Заднебоковая ст. ЛЖ, базальный отдел	1	2	2
Заднебоковая ст. ЛЖ, срединный отдел	2	1	2
Заднебоковая ст. ЛЖ, апикальный отдел	2	2	1
Задняя ст. ЛЖ, базальный отдела	1	2	2
Задняя ст. ЛЖ, срединный отдел	2	1	2
Задняя ст. ЛЖ, апикальный отдел	2	2	1
Переднебоковая ст. ЛЖ, базальный отдел	1	2	2
Переднебоковая ст. ЛЖ, срединный отдел	2	1	2
Переднебоковая ст. ЛЖ, апикальный отдел	2	2	1

При сравнении трех условных схем межэлектродного соотношения – минимальной (1), промежуточной (2), максимальной дистанции (3), с динамикой размеров, объемов и ФВ ЛЖ была получена следующая зависимость: чем больше межэлектродное соотношение при имплантации системы СРТ, тем меньше размеры, объемы ЛЖ и больше ФВ ЛЖ в отдаленные сроки наблюдения; коэффициент корреляции $r=0,44$ (ФВ/дистанция), $r=0,54$ (КСО/дистанция), $p<0,05$, рисунок 23.

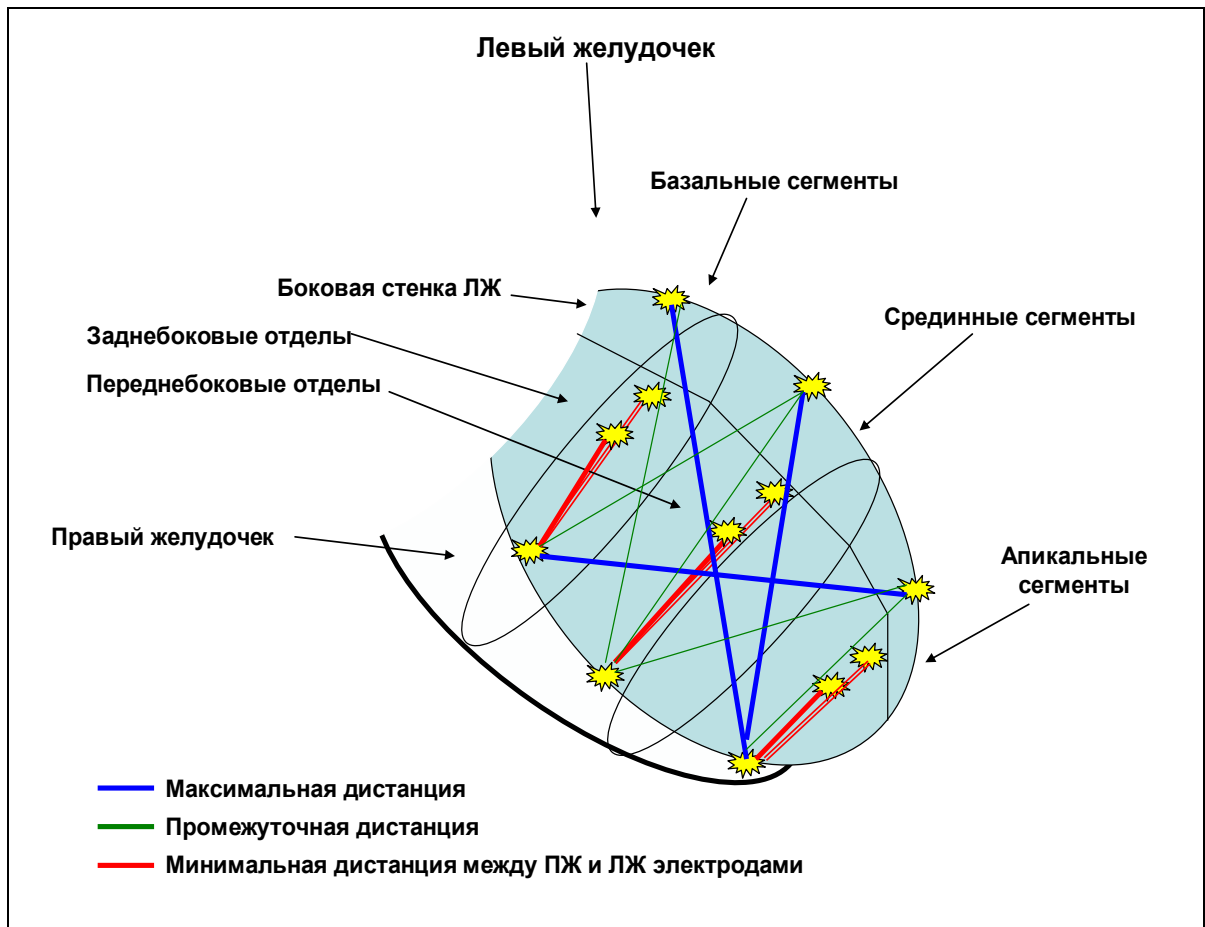


Рисунок 22 – Схема топического анализа взаимного расположения ПЖ и ЛЖ электродов

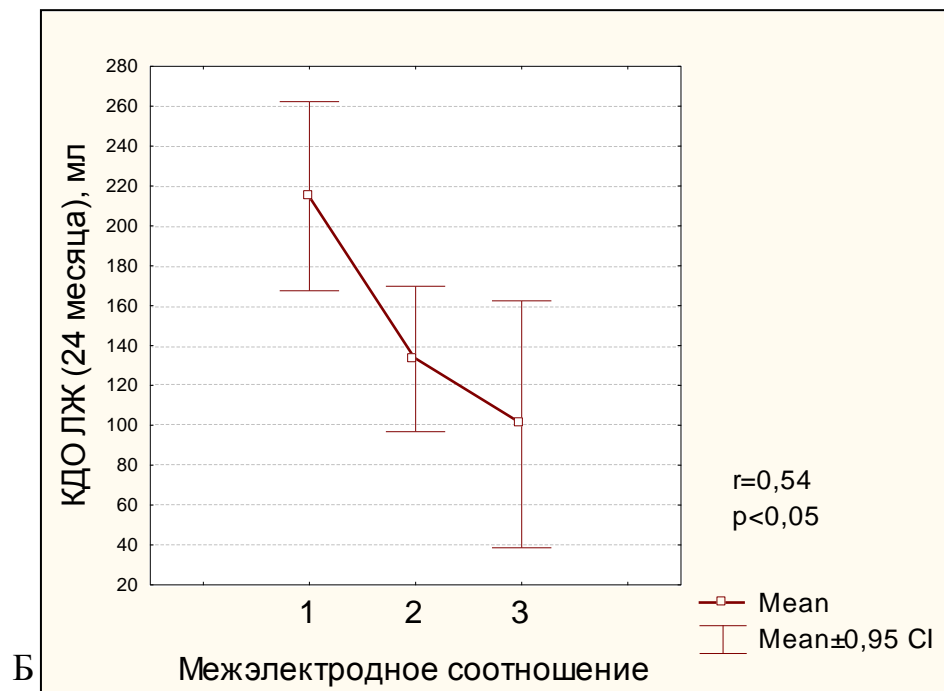
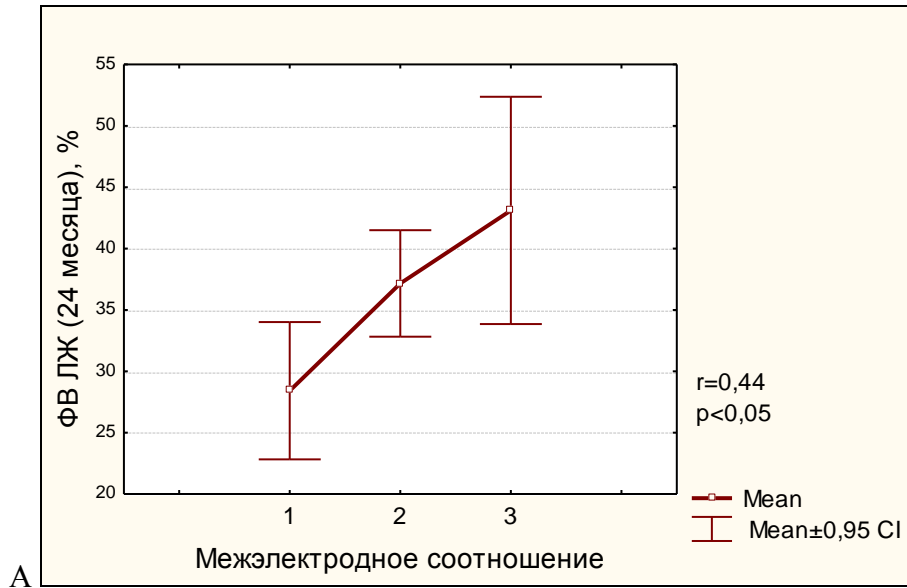


Рисунок 23 – Взаимосвязь эхокардиографических показателей и межэлектродной дистанции. Примечания: а) корреляция между фракцией выброса ЛЖ и условной межэлектродной дистанцией; б) корреляция между КСО ЛЖ и условной межэлектродной дистанцией

Таким образом, при анализе ретроспективных данных пациентов с высоким и низким ответом на СРТ обращают внимание два прогностических фактора. Одним из них является совпадение зоны внутрижелудочковой диссинхронии с

местом имплантации ЛЖ электрода, другим – межэлектродная дистанция – необходимо достаточное расстояние между желудочковыми электродами для осуществления эффективной бивентрикулярной стимуляции с повышением насосной функции миокарда.

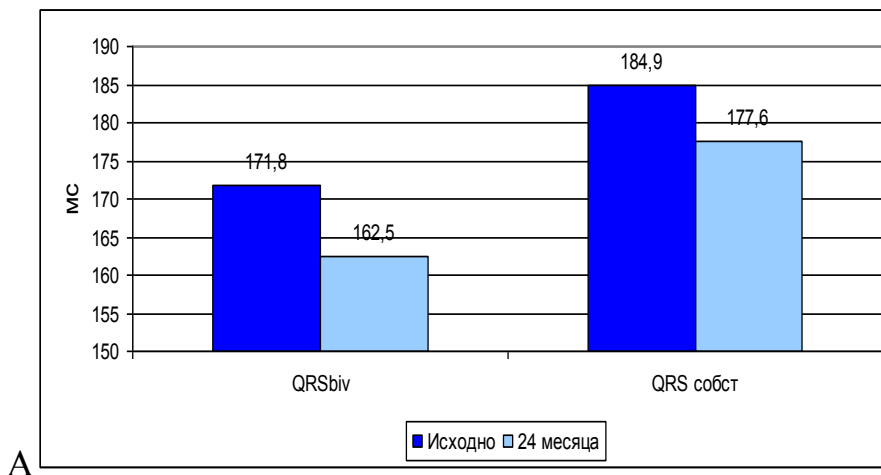
3.2 Анализ данных проспективного исследования

Анализ проспективного исследования включал 120 пациентов, рандомизированных на 2 группы: группа I, N=60, с подбором как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой задержек (группа сравнения), группа II, N=60, с подбором только предсердно-желудочковой задержки (группа контроля). Методикой оптимизации ПЖЗ и МЖЗ являлась поверхностная электрокардиография, гемодинамический ответ на СРТ основывался на данных трансторакальной ЭХОКГ.

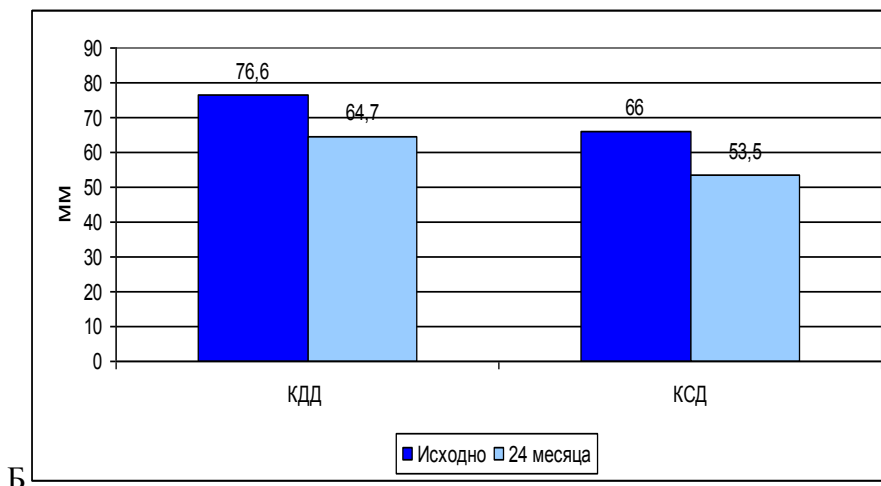
Исходно группы не различались по полу, возрасту, этиологии кардиомиопатии, выраженности хронической сердечной недостаточности, расположению желудочковых электродов, электрокардиографическим и эхокардиографическим параметрам в виде размеров, объемов, а также фракции выброса ЛЖ (Таблица 2).

Спустя 24 месяца наблюдения были выявлены следующие различия внутри групп: в группе I (оптимизация ПЖЗ и МЖЗ) бивентрикулярный комплекс QRS (QRS_{biv}) 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 спустя период наблюдения: $184,9 \pm 31,4$ мс и $177,55 \pm 27,22$ мс, соответственно, $p=0,049$. Параметры гемодинамики имели следующие закономерности: значимое уменьшение КДД ЛЖ – $76,6 \pm 9,1$ мм и $64,7 \pm 12,1$ мм, $p<0,001$; КСД ЛЖ – $66,0 \pm 10,1$ мм и $53,5 \pm 12,2$ мм, $p<0,001$; КДО ЛЖ – $312,9 \pm 88,3$ мл и $241,7 \pm 97,3$ мл, $p<0,001$; КСО ЛЖ – $231,1 \pm 79,9$ мл и $166,0 \pm 86,1$ мл, $p<0,001$; повышение ФВ ЛЖ с $25,3 \pm 6,1\%$ до $34,3 \pm 9,7\%$, $p<0,001$. Графическое отражение динамики показателей представлено на рисунке 24. 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], $p < 0,001$, рисунок 25. Дистанция теста с шестиминутной ходьбой повысилась с $256,0 \pm 67,4$ м до $419,6 \pm 66,4$ м, $p = 0,004$.



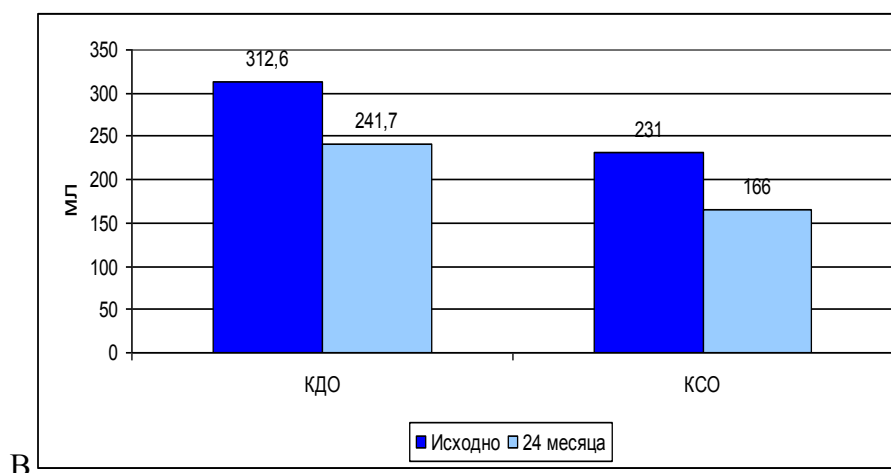
QRSbiv: $p = 0,041$, QRScобств: $p = 0,049$



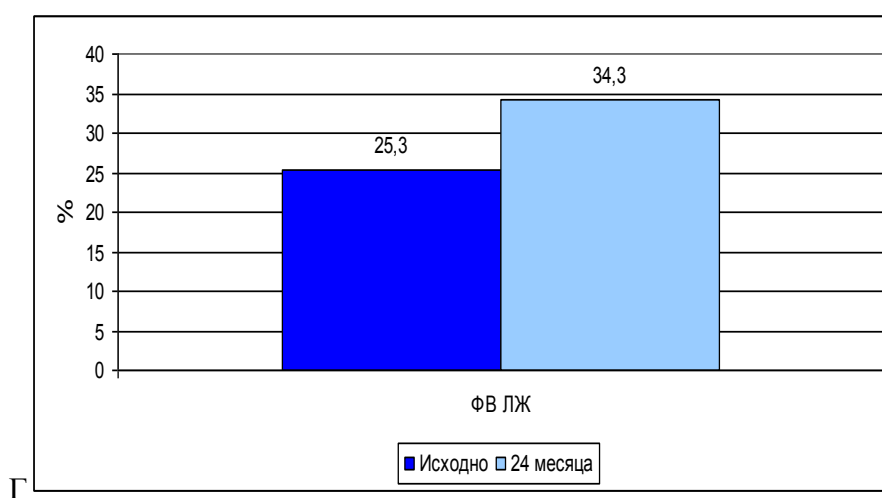
КДД ЛЖ: $p < 0,001$, КСД ЛЖ: $p < 0,001$

Рисунок 24 – Динамика параметров ЭКГ и ЭХОКГ в группе I за 24 месяца

Примечания: а) динамика комплекса QRS (бивентрикулярный, собственный); б) динамика размеров ЛЖ



КДО ЛЖ: $p < 0,001$, КСО ЛЖ: $p < 0,001$



ФВ ЛЖ: $p = p < 0,001$

Рисунок 24 (продолжение) – Динамика параметров ЭКГ и ЭХОКГ
в группе I за 24 месяца

Примечания: в) динамика объемов ЛЖ; г) динамика фракции выброса ЛЖ

В группе II (оптимизация только предсердно-желудочковой задержки) за 24 месяца наблюдения ширина бивентрикулярного QRS не изменилась: $174,8 \pm 24,3$ мс и $173,7 \pm 23,7$ мс, $p = 0,671$. Значимой динамики собственного комплекса QRS отмечено не было: $183,9 \pm 25,5$ мс и $186,3 \pm 21,8$ мс соответственно, $p = 0,659$. Эхокардиографические показатели имели следующие значения: КДД ЛЖ снизился с $72,6 \pm 7,9$ мм до $61,8 \pm 10,9$ мм, $p < 0,001$; КСД ЛЖ – с $62,6 \pm 8,6$ мм до $49,9 \pm 12,4$ мм, $p < 0,001$; КДО ЛЖ – уменьшился с $276,6 \pm 76,4$ мл до $236,6 \pm 118,6$ мл, $p = 0,029$; КСО ЛЖ – с $202,5 \pm 71,1$ мл до $158,9 \pm 97,1$ мл, $p = 0,005$. ФВ ЛЖ

повысилась с $25,3 \pm 6,6\%$ до $30,2 \pm 10,8\%$, $p=0,019$. Динамика показателей представлена на рисунке 26.

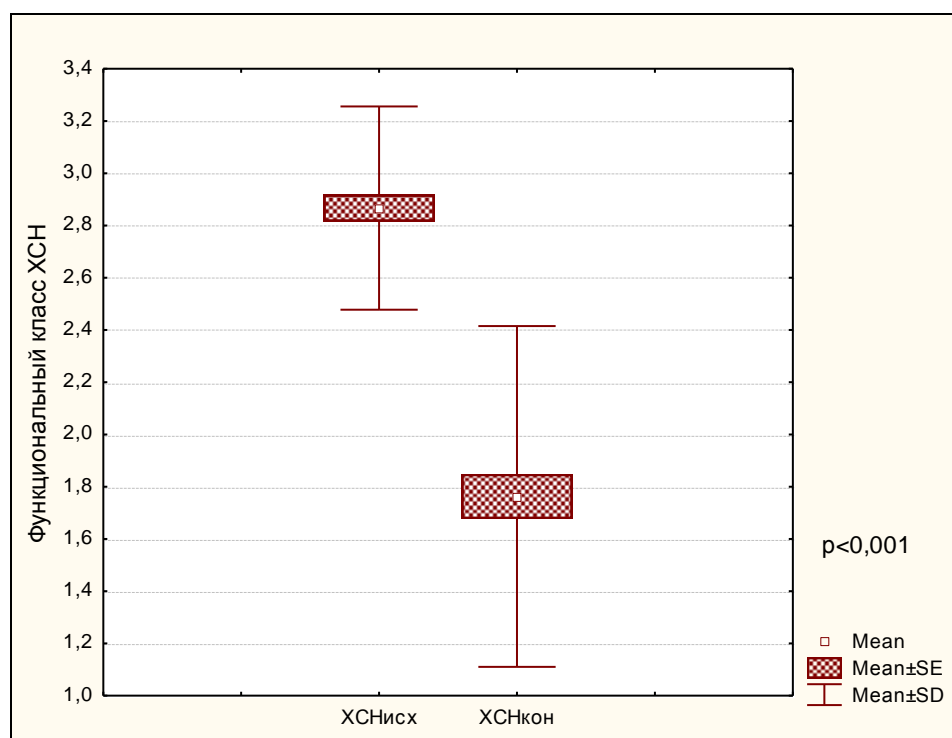
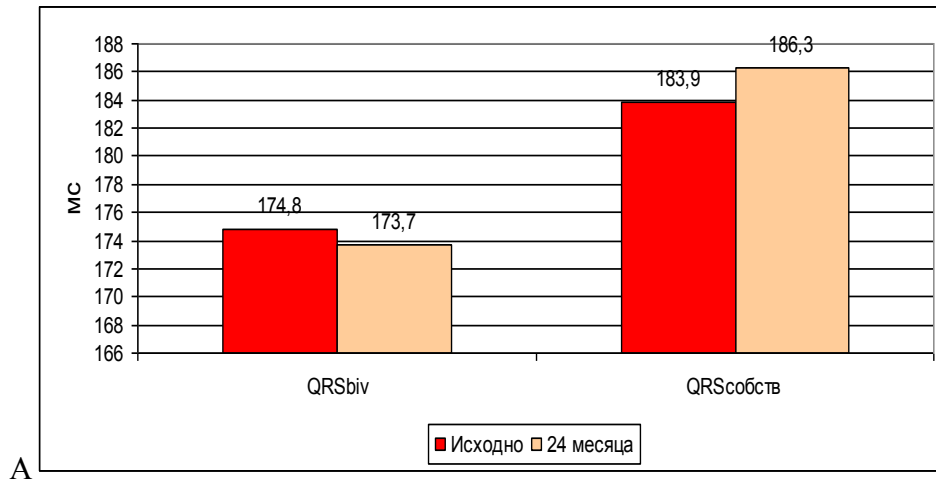


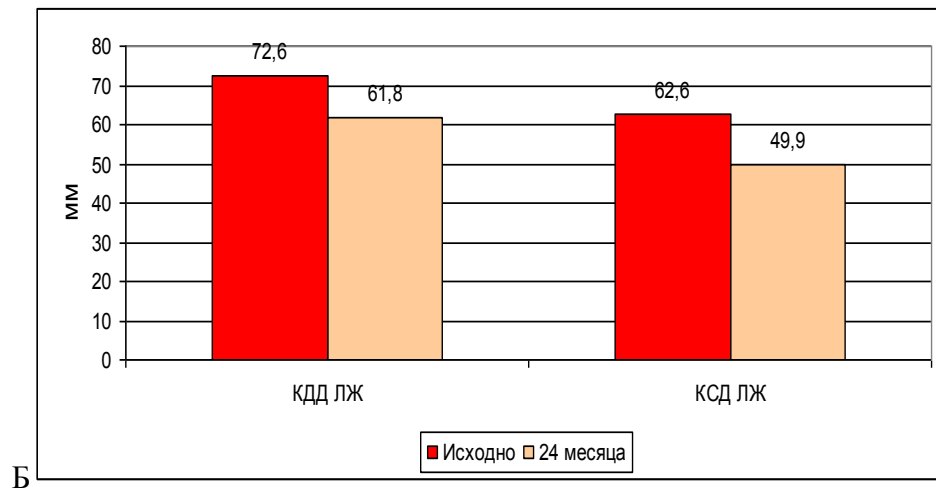
Рисунок 25 – Динамика функционального класса ХСН (NYHA) за 24 месяца наблюдения в группе I

Функциональный класс ХСН значительно снизился с $3,0 \pm 0,5$ [2,0; 4,0] до $2,0 \pm 0,9$ [1,0; 4,0], $p < 0,001$, рисунок 27. Дистанция теста с шестиминутной ходьбой повысилась с $240 \pm 64,17$ м до $386,4 \pm 76,3$ м, $p = 0,001$.

При сравнении показателей между группами были получены следующие результаты (Таблица 7). Спустя 24 месяца наблюдения ширина бивентрикулярного комплекса QRS в группе I была значительно меньше, чем в группе II: $162,5 \pm 28,6$ мс и $173,7 \pm 23,7$ мс соответственно, $p = 0,016$, рисунок 28. 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, $p = 0,046$, рисунок 29.



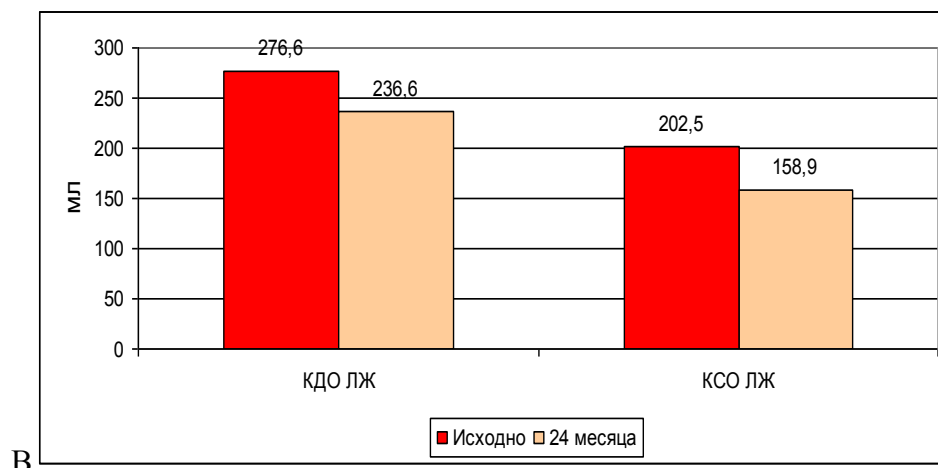
QRSbiv: $p=0,671$, QRSсобств: $p=0,659$



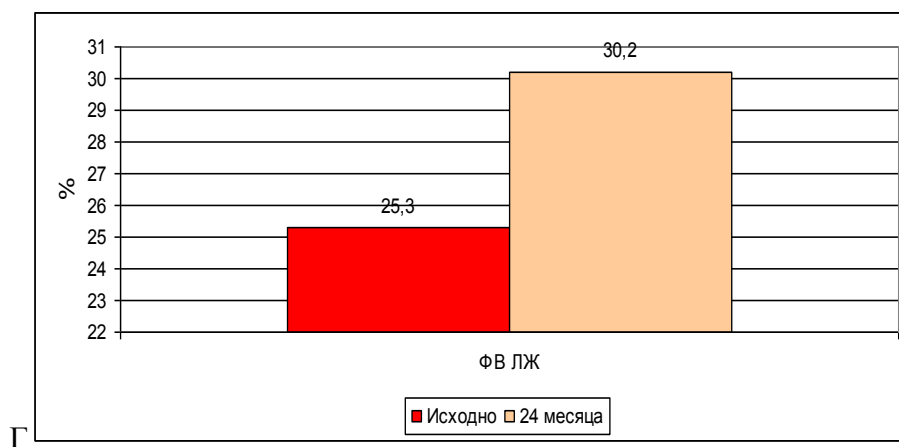
КДД ЛЖ: $p<0,001$; КСД ЛЖ: $p<0,001$

Рисунок 26 – Динамика параметров ЭКГ и ЭХОКГ в группе II за 24 месяца

Примечания: а) динамика комплекса QRS (бивентрикулярный, собственный); б) динамика размеров ЛЖ



КДО ЛЖ: $p=0,029$, КСО ЛЖ: $p=0,005$



ФВ ЛЖ: $p=0,019$

Рисунок 26 (продолжение) – Динамика параметров ЭКГ и ЭХОКГ
в группе II за 24 месяца

Примечания: в) динамика объемов ЛЖ; г) динамика фракции выброса ЛЖ

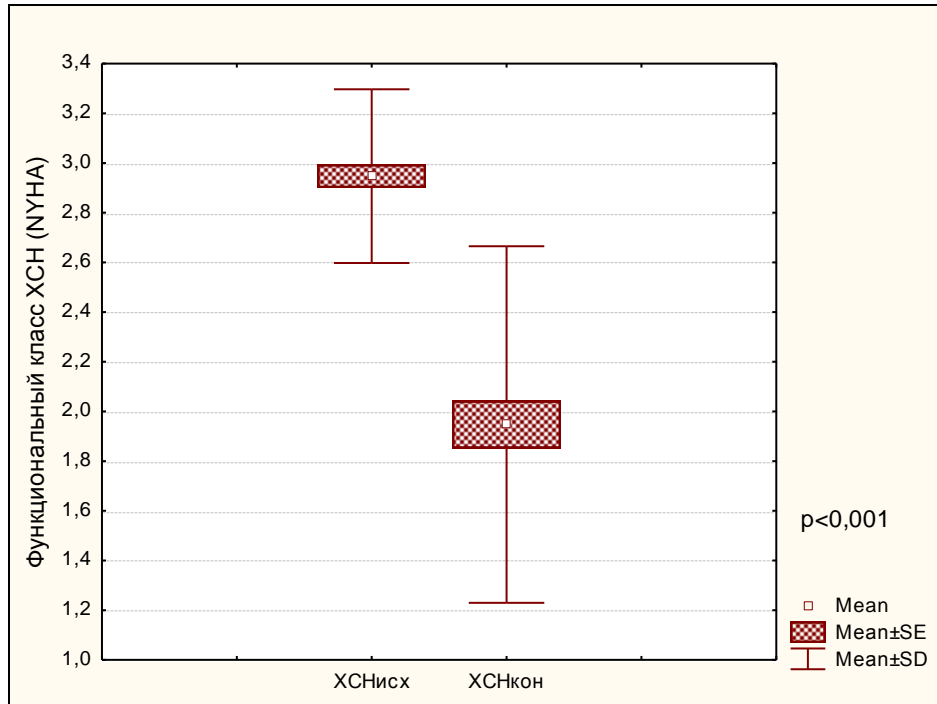


Рисунок 27 – Динамика функционального класса XCH (NYHA) за 24 месяца наблюдения в группе II

Конечные размеры и объемы ЛЖ в обеих группах не имели статистически значимых различий. Интересно, что спустя 6 и 12 месяцев наблюдения КДО и КСО ЛЖ группы I были достоверно меньше по сравнению с группой II: спустя 12 месяцев наблюдения КДО ЛЖ группы I составлял $256,3 \pm 98,5$ мл, группы II – $271 \pm 75,2$ мл, $p=0,032$; КСО ЛЖ группы I – $167,8 \pm 87,4$ мл, КСО ЛЖ группы II – $178,2 \pm 76,9$ мл группы II, $p=0,011$. Однако спустя 24 месяца наблюдения данная тенденция не прослеживалась. 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 30. 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, рисунок 31.

Конечные значения функционального класса XCH различались между группами, средний показатель в группе I был ниже: $1,76 \pm 0,65$ и $1,94 \pm 0,71$ в группе II, $p=0,036$, рисунок 32. Данные теста с шестиминутной ходьбой также показали

сходную закономерность: $419,6 \pm 66,4$ м в первой группе и $386,4 \pm 76,3$ м во второй, $p=0,019$.

Таблица 7 – 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

Учитывая вышеизложенные данные по ширине бивентрикулярного комплекса QRS и связи данного показателя с ответом на ресинхронизирующую терапию был проведен анализ данных с разделением на группу пациентов с QRS 170 мс и более и группу пациентов с бивентрикулярным QRS 120-169 мс. В качестве критерия выбрана длина QRS 170 мс и более с связи с тем, что данное значение приведено на основании нескольких исследований по отдаленным результатам ресинхронизирующей терапии, где отмечался низкий или недостаточный ее эффект при широком бивентрикулярном комплексе QRS [140]. Из 120 пациентов в анализ включено 37 человек: 16 из группы I, 21 – из группы II. Среднее значение бивентрикулярного комплекса QRS составило $177,2 \pm 33,4$ мс, собственного комплекса QRS – $189,7 \pm 27,2$ мс. При сравнении данной группы пациентов с группой узкого бивентрикулярного комплекса QRS (контроль) различий по полу, возрасту, а также длине собственного комплекса QRS получено не было. Частота встречаемости ишемической кардиомиопатии, в том числе с анамнезом перенесенного ИМ, оказалась выше по сравнению с группой контроля:

81,1% и 34,9%, соответственно, $p=0,001$. Гемодинамический ответ на СРТ был значимо ниже в сравнении с группой узкого бивентрикулярного комплекса QRS. Так, КДД в исследуемой группе составил $69,8\pm 14,2$ мм против $58,8\pm 10,6$ мм, $p=0,001$; КСД - $63,3\pm 11,2$ мм против $49,5\pm 13,1$ мм, $p=0,033$. КДО группы широкого QRSbiv был больше: $264,7\pm 67,3$ мл и $235,3\pm 78,6$ мл, соответственно, $p=0,001$; КСО составил $169,0\pm 81,0$ мл против $152,2\pm 77,4$ мл группы контроля, $p=0,001$. ФВ ЛЖ также отличалась между группами: $30,3\pm 8,7\%$ и $38,7\pm 9,8\%$, соответственно, $p=0,021$ (Рисунок 33). Функциональный класс ХСН статистически недостоверно был ниже в группе с узким бивентрикулярным комплексом QRS, $p=0,094$; по данным теста с шестиминутной ходьбой имела место тенденция к лучшему функциональному статусу пациентов группы контроля, $p=0,064$ (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ пациентов с бивентрикулярным комплексом QRS ≥ 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
Ишемическая кардиомиопатия, 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

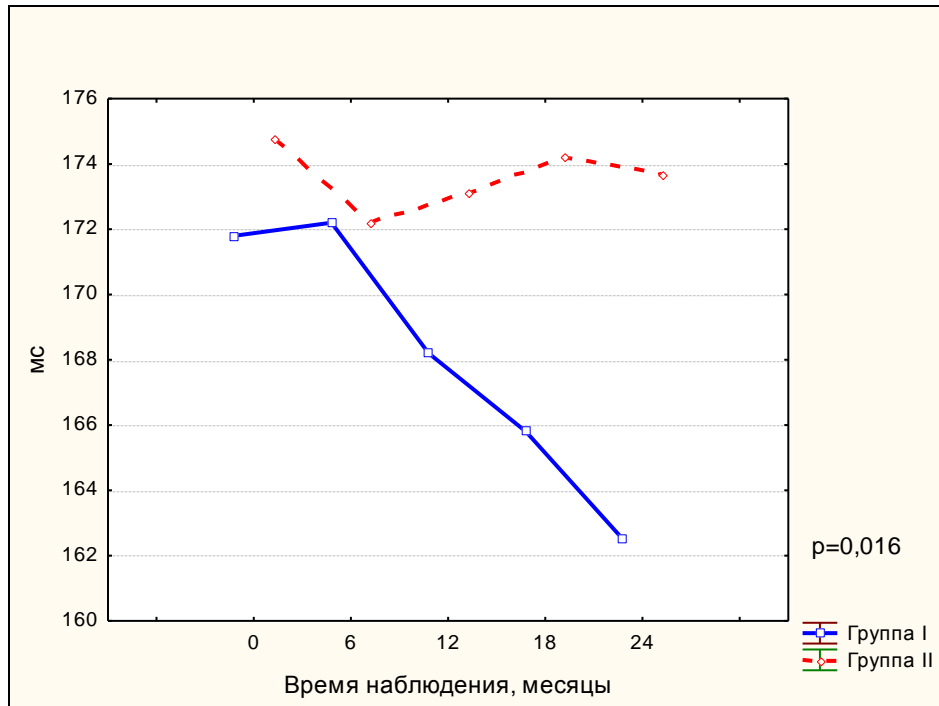


Рисунок 28 – Динамика бивентрикулярного комплекса QRS за 24 месяца наблюдения

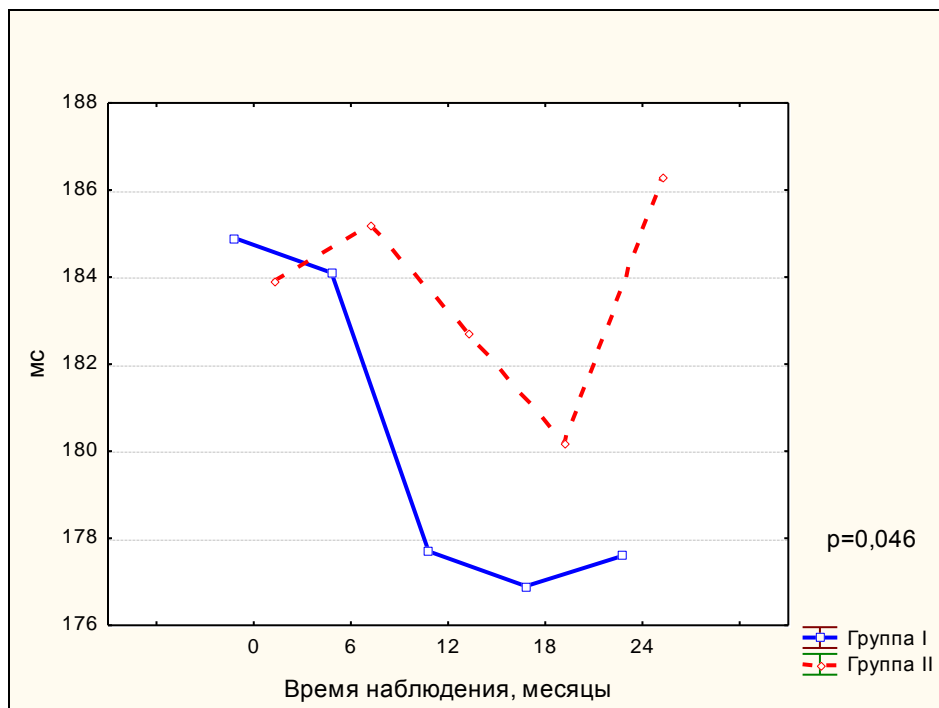


Рисунок 29 – Динамика собственного комплекса QRS за 24 месяца наблюдения

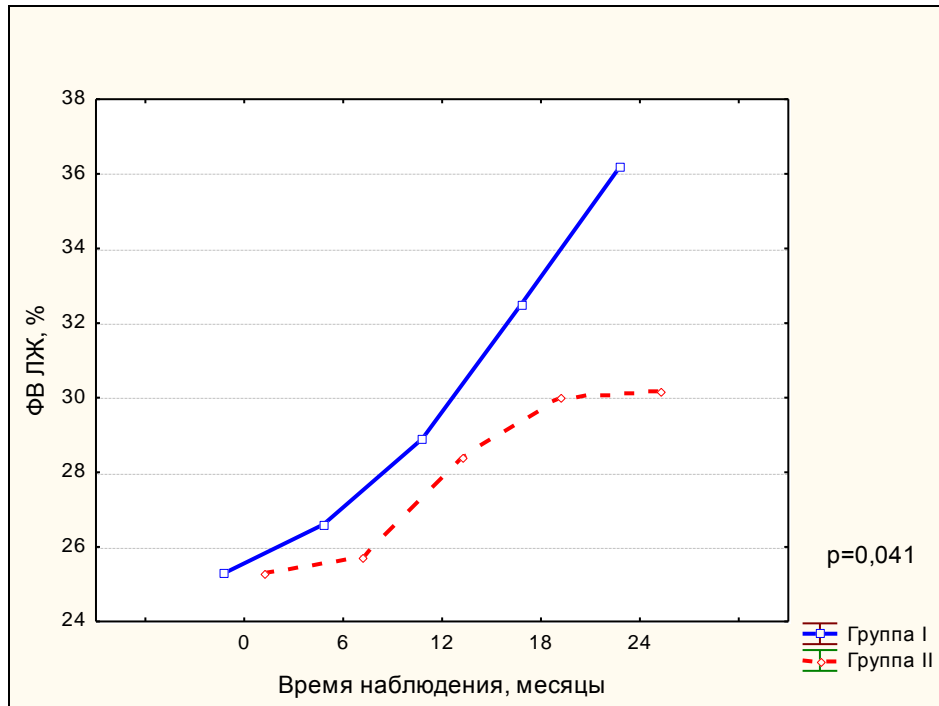


Рисунок 30 – Динамика прироста фракции выброса левого желудочка в течение 24 месяцев наблюдения

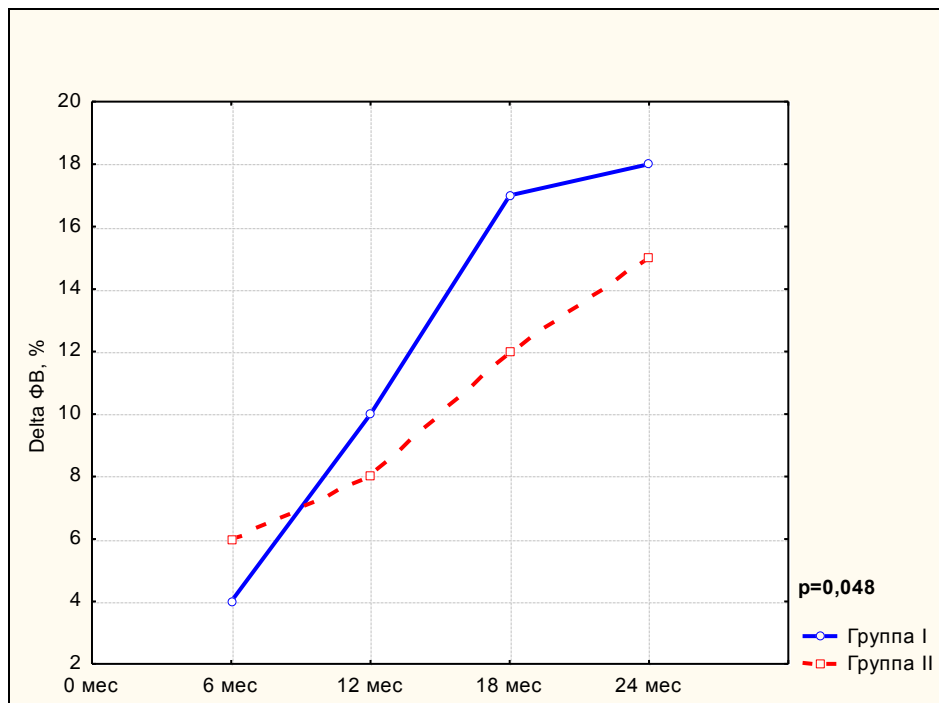


Рисунок 31 – Доля прироста фракции выброса левого желудочка по группам пациентов

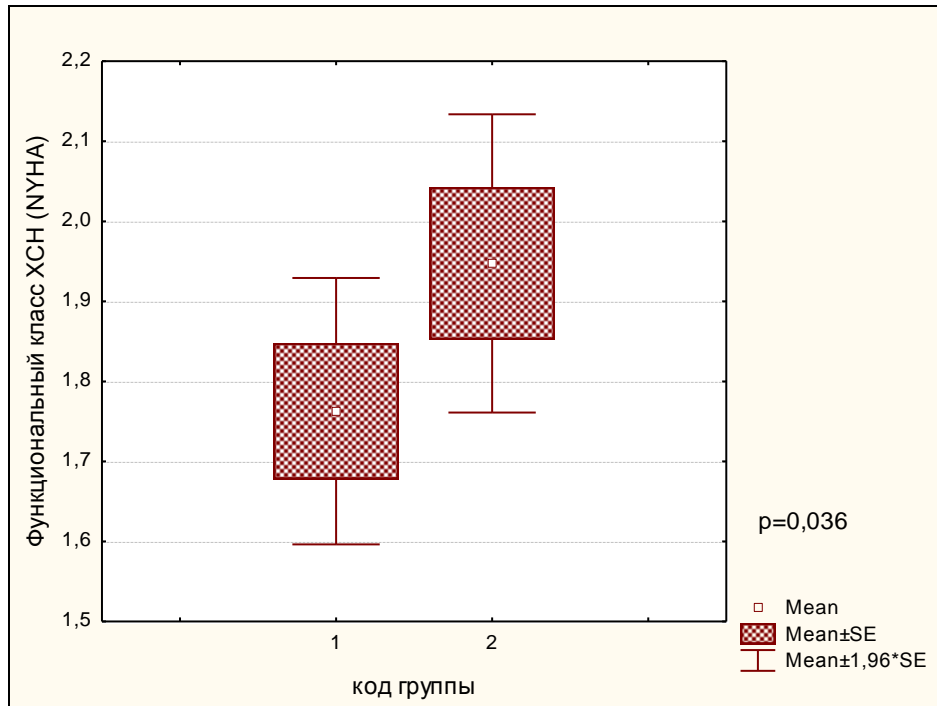
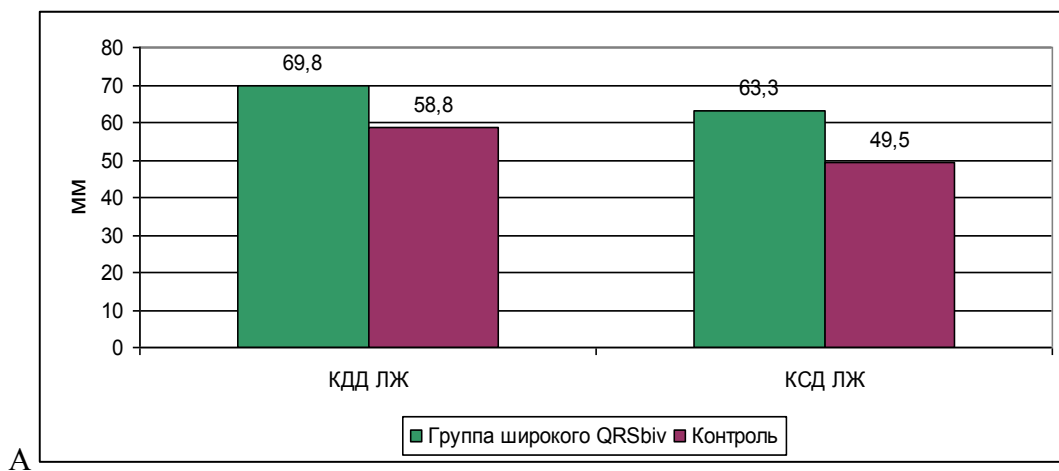


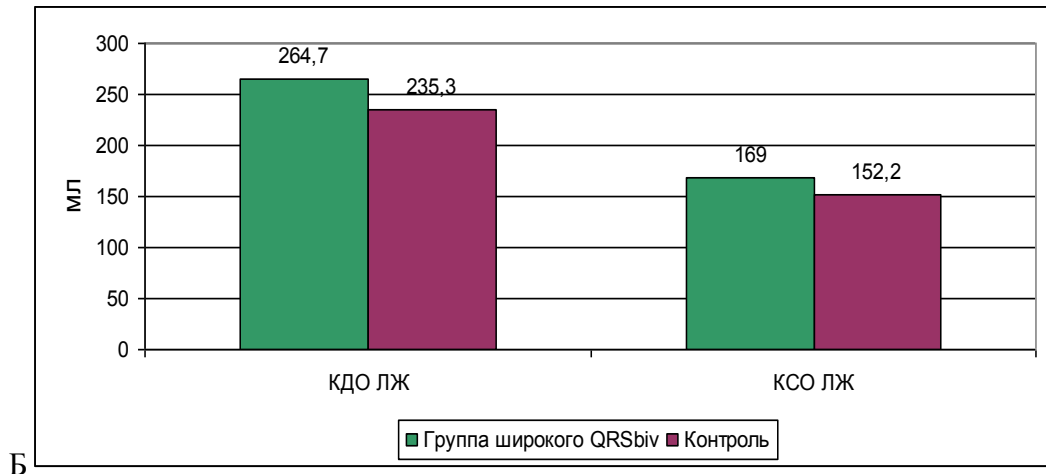
Рисунок 32 – Функциональный класс хронической сердечной недостаточности спустя 24 месяца наблюдения: сравнение между группами



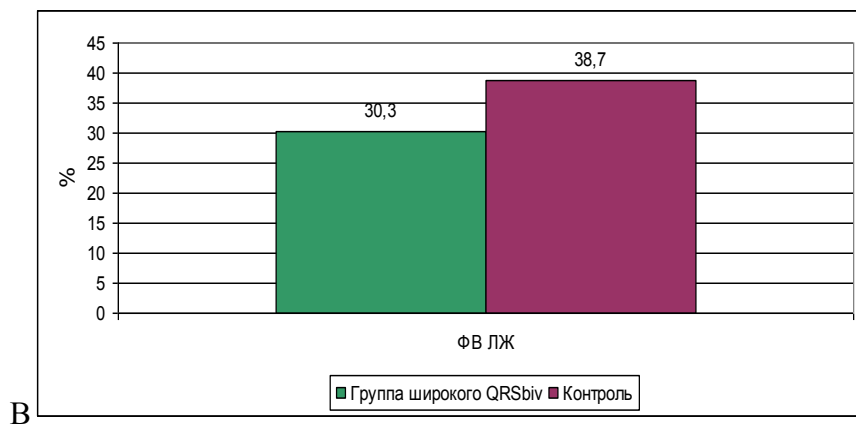
КДД ЛЖ: p=0,001; КСД ЛЖ: p=0,033

Рисунок 33 – Субанализ пациентов с широким бивентрикулярным комплексом QRS

Примечания: а) сравнение размеров ЛЖ



КДО ЛЖ: $p=0,001$; КСО ЛЖ: $p=0,001$



ФВ ЛЖ: $p=0,021$

Рисунок 33 (продолжение) – Субанализ пациентов с широким бивентрикулярным комплексом QRS

Примечания: б) Сравнение объемов ЛЖ; в) Сравнение ФВ ЛЖ

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 – третий и четвертый года наблюдения, - различий по выживаемости между группами получено не было (рисунок 34).

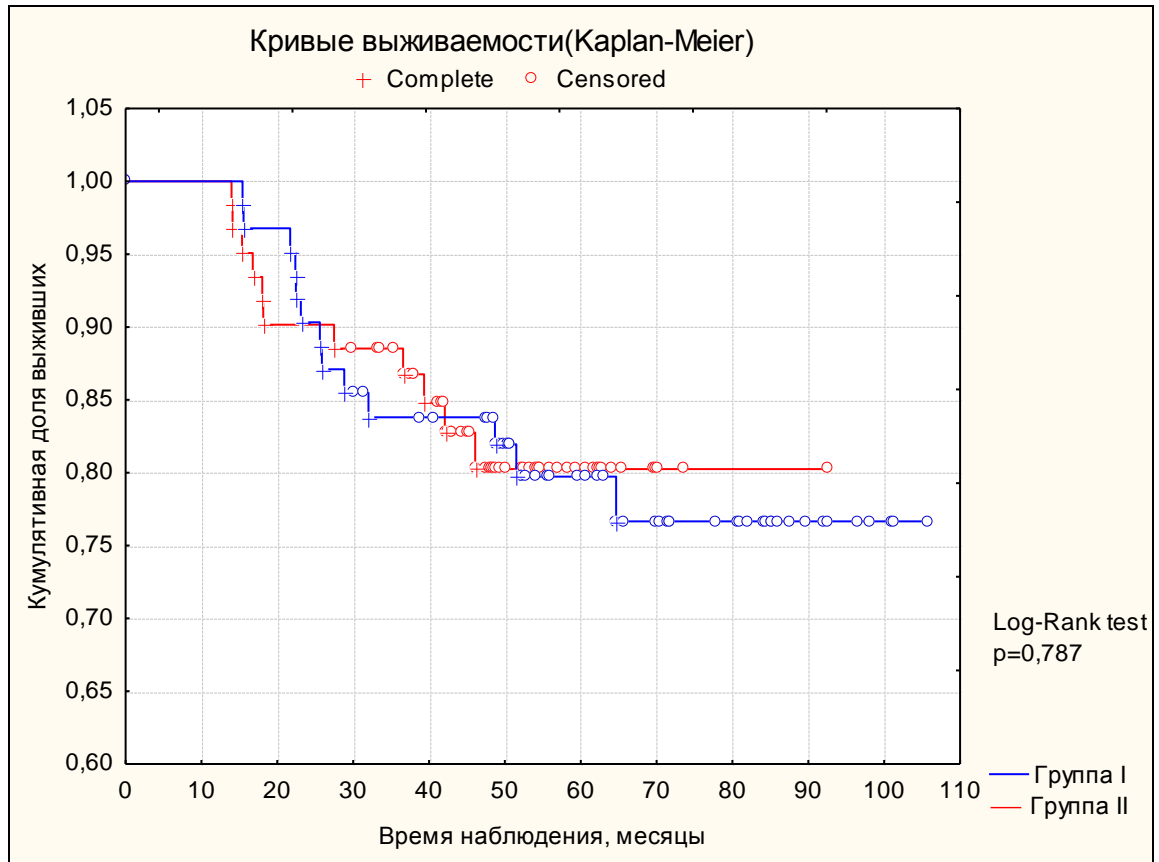


Рисунок 34 – Кривые выживаемости (смертность от всех причин): сравнение между группами проспективного анализа

ГЛАВА 4. Сравнение результатов анализа исследуемых групп

На основании проведенных ретроспективного и проспективного исследований произведен анализ электрокардиографических, рентгенологических параметров у пациентов с синусовым ритмом, находящихся на ресинхронизирующей терапии; результаты сопоставлены с динамикой эхокардиографических данных, включая размеры, объемы ЛЖ, а также зоны диссинхронии миокарда.

В ретроспективном исследовании показано, что лучший ответ на СРТ связан как с совпадением зоны ВЖД и места имплантации ЛЖ электрода, так и с отсутствием анамнеза ишемической болезни сердца. В исследовании Ypenburg C. et al. было отмечено, что лица с недостаточным ответом на СРТ помимо неоптимальной позиции ЛЖ электрода, расцененной как несовпадение с зоной ВЖД, имели достоверно чаще анамнез ишемической болезни сердца в сравнении с пациентами с высоким ответом на СРТ [42]. Очевидно, что пациенты с ИБС хуже отвечают на ресинхронизирующую терапию ввиду наличия обширных рубцовых зон миокарда; однако при кардиомиопатии, не связанной с ишемическим генезом ХСН, наличие фиброзных полей также может влиять на степень ответа на данный вид терапии [141].

Существование исходной ВЖД может способствовать более выраженному улучшению гемодинамики в отдаленные сроки наблюдения при имплантации ЛЖ электрода в зону интереса [142,143]. Выявленная взаимосвязь между степенью ответа на СРТ и расчетным соотношением между желудочковыми электродами совпадает с патофизиологическим принципом работы ресинхронизирующей системы в миокарде – необходима достаточная дистанция между электродами в правом и левом желудочках для осуществления эффективной бивентрикулярной стимуляции с повышением насосной функции сердца. Расположение ПЖ электрода в верхушке правого желудочка, а ЛЖ электрода в базальных или срединных отделах боковой стенки левого желудочка ассоциировалось с наилучшим гемодинамическим ответом в отдаленные сроки наблюдения [144].

Влияние ЛЖ электрода, расположенного в области передней стенки ЛЖ, на гемодинамические параметры ресинхронизирующей терапии не было изучено в рамках данной работы ввиду отсутствия подобных клинических случаев. Известно, что имплантация ЛЖ электрода в данную область не приводила к значимому улучшению гемодинамики у пациентов с СРТ [126,127]; современные клинические рекомендации по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии не относят переднюю стенку ЛЖ к оптимальной позиции ЛЖ электрода [45,83].

В большинстве работ, посвященных теме позиции желудочковых электродов при СРТ, определение их локализации осуществлялось прямым - рентгенологическим методом диагностики. В настоящем исследовании методом диагностики являлся векторный анализ ЭКГ, где по ЭКГ картине изолированной стимуляции с ПЖ или ЛЖ электрода можно достаточно точно определить сегмент миокарда, являющийся местом имплантации. Полученные ЭКГ данные по условной позиции желудочковых электродов в сравнении с зонами ВЖД представляются удобными инструментами для динамического наблюдения за пациентами с СРТ без привлечения дополнительных временных затрат.

Проспективное исследование продемонстрировало положительное влияние динамической оптимизации СРТ при помощи поверхностной ЭКГ на обратное ремоделирование миокарда. В группе с подбором как ПЖЗ, так и МЖЗ выявлен большой гемодинамический ответ в отдаленные сроки наблюдения. В большинстве исследований, посвященных влиянию ПЖЗ и МЖЗ, результаты оценивались либо в раннем послеоперационном периоде, либо в достаточно короткие сроки наблюдения - 3 или 6 месяцев. Однако оценку обратного ремоделирования миокарда целесообразнее проводить не в первые полгода с момента имплантации устройства, а значительно позднее – спустя 6, 12 месяцев и более, когда имеются хронические пороги стимуляции, стабильная позиция ЛЖ электрода, оптимизированная медикаментозная терапия и индивидуально подобранные параметры программирования, - на основании чего и складывается эффект сердечной ресинхронизирующей терапии.

Кроме того, с физиологической точки зрения ПЖЗ и МЖЗ не могут являться постоянными величинами. Результаты работ по данной теме показали необходимость динамического подбора как ПЖЗ, так и МЖЗ, однако убедительных доказательств дополнительной оптимизации данных параметров в период физической нагрузки получено не было [83,122].

Результаты проспективного исследования свидетельствуют о тенденции к уменьшению как размеров, так и объемов ЛЖ с повышением его систолической функции, а также снижению ФК ХСН за 24 месяца наблюдения у пациентов, которым проводился подбор ПЖЗ и МЖЗ при помощи ЭКГ, причем, в группе с оптимизацией МЖЗ гемодинамические показатели значимо лучше. Таким образом, подтверждается патофизиологическая связь между электрической и механической диссинхронией миокарда, а ширина бивентрикулярного комплекса QRS может косвенно отражать степень диссинхронии сердечной мышцы. Обратное ремоделирование миокарда включает в себя неразрывно связанные изменения электрофизиологических и функциональных параметров миокарда: ширину комплекса QRS – как собственного при отключении аппарата СРТ, так и бивентрикулярного; интервал PR, размеры, объемы и фракцию выброса ЛЖ.

Метод оптимизации ПЖЗ и МЖЗ при помощи ЭКГ является воспроизводимым и безопасным, он позволяет значимо повысить эффективность ресинхронизирующей терапии и может быть одной из важных составляющих активного наблюдения за пациентами с ХСН.

Таким образом, электрофизиологическими факторами, повышающими ответ на СРТ можно считать:

- совпадение зоны внутривентрикулярной диссинхронии миокарда с местом имплантации ЛЖ электрода;
- наличие достаточной дистанции между желудочковыми электродами для осуществления эффективной бивентрикулярной стимуляции;
- ширину бивентрикулярного комплекса QRS, которая может отражать оптимальную синхронизацию миокарда;

- динамическую оптимизацию как предсердножелудочковой, так и межжелудочковой задержек у пациентов с синусовым ритмом.

На основании полученных данных разработан алгоритм оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии, включающий комплекс действий команды медицинской службы, начиная с отбора пациентов, получения ими целевой медикаментозной терапии, затем имплантации устройств СРТ, далее – динамическим наблюдением и коррекцией как медикаментозной схемы, так и работы устройств данного типа, включая современные подходы к программированию стандартных и специальных параметров СРТ, а также прицельным динамическим анализом клинического состояния пациента в течение многих лет (Рисунок 35).

Рисунок 35 – Схема алгоритма динамической оптимизации СРТ



ГЛАВА 5. Заключение

Сердечная ресинхронизирующая терапия представляет собой сложный динамический метод лечения, включающий правильный отбор пациентов, непосредственно процедуру имплантации устройства и электродов, а также послеоперационное долгосрочное наблюдение с коррекцией параметров СРТ и медикаментозной терапии.

К основным факторам, влияющим на эффективность ресинхронизирующей терапии, относятся:

- Наличие полной блокады ЛНПГ;
- Ширина собственного комплекса QRS;
- Жизнеспособный миокард;
- Наличие исходной диссинхронии миокарда;
- Этиология кардиомиопатии – ишемический генез ассоциирован с меньшим ответом на СРТ;
- Позиция желудочковых электродов;
- Оптимальная медикаментозная терапия;
- Параметры программирования устройства, включая адекватные параметры электростимуляции и детекции, а также длительность предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержек, приводящие к близкой к 100% бивентрикулярной электростимуляции.

По результатам данного исследования предикторами лучшего ответа на СРТ можно считать наличие исходной ВЖД, совпадение зоны ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода и степень расстояния между желудочковыми электродами, что следует учитывать при имплантации; совпадение зоны максимальной ВЖД с местом имплантации ЛЖ электрода ассоциировано со значимым улучшением гемодинамики пациентов. Также следует учитывать ширину бивентрикулярного комплекса QRS – чем она меньше, тем выше степень ответа на СРТ. В то же время увеличение ширины бивентрикулярного комплекса QRS ассоциировано с меньшей эффективностью ресинхронизирующей терапии в отдаленные сроки наблюдения.

Выявлены электрокардиографические и морфофункциональные предикторы высокого и недостаточного ответа на СРТ. Разработаны диагностические возможности поверхностной ЭКГ для оценки условной зоны имплантации желудочковых электродов и динамической оптимизации параметров сердечной ресинхронизирующей терапии.

Следует отметить перспективы дальнейшей разработки полученных данных. Требуется более подробный анализ терапевтической составляющей темы исследования с указанием фармакологических групп, классов принимаемых пациентами медикаментозных препаратов, включая динамику титрации доз, а также степень приверженности к лечению. Определение роли взаимной позиции желудочковых электродов требует указания рубцовых и/или фиброзных зон миокарда с применением соответствующих визуализирующих методик. Имплантация желудочковых электродов с учетом вышеуказанных зон, а также принимая во внимание данные о диссинхронии миокарда, может скорректировать понятия о степени эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. Интересным шагом в данном направлении следует считать разработку математической модели ответа на СРТ в зависимости от расположения электродов в сердце. Применение алгоритма подбора предсердножелудочковой и межжелудочковой задержек при помощи поверхностной ЭКГ осуществлялось без сравнения с автоматизированными алгоритмами оптимизации данных параметров, что будет возможно в будущем. Также обоснованным следует считать более длительный период наблюдения по данному дизайну исследования с большей выборкой пациентов.

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 предсердножелудочковой, 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 внутривентрикулярной диссинхронии может быть оптимизирована методика имплантации системы сердечной ресинхронизирующей терапии путем исходной имплантации левожелудочкового электрода, а затем – позиционирования правожелудочкового электрода на допустимо удаленном расстоянии от первого.

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

Разработка алгоритма динамического наблюдения за пациентами с сердечной ресинхронизирующей терапией, оптимизация предсердножелудочковой и межжелудочковой задержек в устройствах позволяет повысить эффективность данного вида лечения ХСН.

Список сокращений

АД	артериальное давление
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
ВЖД	внутрижелудочковая диссинхрония
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КДД	конечно-диастолический диаметр
КДО	конечно-диастолический объем
КСД	конечно-систолический диаметр
КСО	конечно-систолический объем
КТ	компьютерная томография
ЛЖ	левый желудочек
МЖЗ	межжелудочковая задержка
МЖП	межжелудочковая перегородка
ПЖ	правый желудочек
ПЖЗ	предсердножелудочковая задержка
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
ТШХ	тест с шестиминутной ходьбой
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	электрокардиография
ЭКС	электрокардиостимулятор

Список литературы

1. Беленков, Ю.Н. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 51–55.
2. Беленков, Ю.Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 1–3.
3. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2140–2150.
4. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 15. – P. 1539–1549.
5. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W.T. Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
6. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial / J.G. Cleland, N. Freemantle, E. Erdmann et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, N 6. – P. 628–634.
7. Cardiac resynchronization therapy / S. Cazeau, C. Alonso, G. Jauvert et al. // Europace. – 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S42–S48.
8. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial / I.S. Anand, P. Carson, E. Galle et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119, N 7. – P. 969–977.
9. Salukhe, T.V. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAК-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC / T.V. Salukhe, K. Dimopoulos, D. Francis // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 101–103.

10. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure / Y. Liang, W. Pan, Y. Su, J. Ge // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, N 8. – P. 1160–1165.
11. Chase, D. Dual-site right ventricular and left ventricular pacing in a patient with left ventricular systolic dysfunction and atrial fibrillation using a standard CRT-D device / D. Chase, V. Kumar, A. Hooda // *J. Saudi Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 25, N 3. – P. 213–218.
12. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients / C. Butter, A. Auricchio, C. Stellbrink et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 25. – P. 3026–3029.
13. Clinical response with adaptive CRT algorithm compared with CRT with echocardiography-optimized atrioventricular delay: a retrospective analysis of multicentre trials/ J. P. Singh, W. T. Abraham, E. S. Chung et al. // *Europace.* – 2013. – Vol. 15, N 11. – P. 1622-1628.
14. Midterm effects and clinical benefits of left ventricular vs biventricular pacing in heart failure / M. Jiang, J.L. Mao, J. Pu, B. He // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29, N 6. – P. 727–733.
15. Optimal sensed atrio-ventricular interval determined by paced QRS morphology / B.M. Van Gelder, F.A. Bracke, P.H. Van Der Voort, A. Meijer // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 30, N 4. – P. 476–481.
16. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy / M.R. Gold, I. Niazi, M. Giudici et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, N 5. – P. 490–496.
17. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy / N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, S. Garhwal et al. // *Heart Rhythm.* – 2004. – Vol. 1, N 5. – P. 562–567.
18. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy / S.E. Hardt, S.H. Yazdi, A. Bauer et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 115, N 3. – P. 318–325.

19. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study / G.B. Perego, R. Chianca, M. Facchini et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5, N 3. – P. 305–313.
20. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy / B.M. Van Gelder, F.A. Bracke, A. Meijer et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, N 12. – P. 1500–1503.
21. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure / A.R. Leon, W.T. Abraham, S. Brozena et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 12. – P. 2298–2304.
22. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing / R.K. Rao, U.N. Kumar, J. Schafer et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, N 16. – P. 2136–2144.
23. VV optimization in cardiac resynchronization therapy non-responders: RESPONSE-HF trial results / R. Weiss, M. Malik, J. Dinerman et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, N 5. – P. S26.
24. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association / P.E. Vardas, A. Auricchio, J.J. Blanc et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 18. – P. 2256–2295.
25. Houthuizen, P. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods / P. Houthuizen, F.A. Bracke, B.M. van Gelder // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16, N 3. – P. 263–276.
26. Gorcsan, J. The role of tissue Doppler and strain imaging in predicting response to CRT / J. Gorcsan, M.S. Suffoletto // *Europace.* – 2008. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. i80–i87.

27. Barold, S.S. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization / S.S. Barold, A. Ilercil, B. Herweg // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, Suppl. 3. – P. 88–95.
28. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study / G. Boriani, C.P. Müller, K.H. Seidl et al. // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151, N 5. – P. 1050–1058.
29. Novel measure of electrical dyssynchrony predicts response in cardiac resynchronization therapy: Results from the SMART-AV Trial / L. G. Tereshchenko, A. Cheng, J. Park // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12, N 12. – P. 2402-2410.
30. Clinical benefit of cardiac resynchronization therapy patients optimized by SonR or standard methods: final results from the CLEAR study / P. Ritter, H. Nagele, M. Lunati et al. // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 50.
31. Padeletti, L. Clinical efficacy of CRT continuous optimization with SonR versus standard clinical practice / L. Padeletti // *HRS*. – 2010. – Vol. 7, Suppl. 5. – P. 27–34.
32. Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and dual-chamber ICD implants / J.H. Baker, J. McKenzie, S. Beau et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 185–191.
33. Lim, S.H. Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review / S.H. Lim SH, G.Y. Lip, J.E. Sanderson // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, N 8. – P. 901-906.
34. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device / B. Vidal,

- D. Tamborero, L. Mont et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, N 12. – P. 1252–1257.
35. Relationship between mechanical and electrical remodelling in patients with cardiac resynchronization implanted defibrillators / N. Lellouche, C. De Diego, N.G. Boyle et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, N 8. – P. 1180–1187.
36. Gianfranchi, L. Cardiac resynchronization therapy: back to ECG? Review / L. Gianfranchi, P. Alboni // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 145–150.
37. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure the MIRACLE ICD Trial / J.B. Young, W.T. Abraham, A.L. Smith et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, N 20. – P. 2685–2694.
38. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / D.J. Bradley, E.A. Bradley, K.L. Baughman et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, N 6. – P. 730–740.
39. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points / J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3, N 4. – P. 481–489.
40. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder / Q. Zhang, Y. Zhou, C.M. Yu // *Curr Opin Cardiol.* – 2015. – Vol. 30, N 1. – P. 40-49.
41. Bleeker, G.B. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy / G.B. Bleeker, M.J. Schalij, J.J. Bax // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 10. – P. 1182–1183.
42. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy – Part 2: Follow-up and optimization of settings / C. Ypenburg, N. Van De Veire, J.J. Westenberg et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31, N 12. – P. 1628–1639.
43. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy / G.B. Bleeker, M.J. Schalij, E.E. Van Der Wall, J.J. Bax // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, N 8. – P. 899–901.

44. Физиология и патофизиология сердца. В 2 т. Т.1 / под ред. Н. Сперелакиса ; пер. с англ. В.В. Нестеренко под ред. Л.В. Розеннштрауха. – Москва : Медицина, 1988. – 624 с.
45. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 29. – P. 2281–329.
46. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure / L.M. Rodriguez, C. Timmermans, A. Nabar et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, N 2. – P. 135–141.
47. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block / A. Auricchio, C. Fantoni, F. Regoli et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, N 9. – P. 1133–1139.
48. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block / J.W. Fung, C.M. Yu, G. Yip et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, N 1. – P. 17–19.
49. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block / C. Leclercq, O. Faris, R. Tunin et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, N 14. – P. 1760–1763.
50. Blendea, D. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy / D. Blendea, J.P. Singh // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16. – P. 291–303.
51. «Dialing-in» cardiac resynchronization therapy: overcoming constraints of the coronary venous anatomy / J.P. Singh, E.K. Heist, J.N. Ruskin, J.W. Harthorne // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, N 1. – P. 51–58.
52. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure / S. Iuliano, S.G. Fisher, P.E. Karasik et al. // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143, N 6. – P. 1085–1091.

53. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study / D. Gras, P. Mabo, T. Tang et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21, N 11, Pt. 2. – P. 2249–2255.
54. Dyssynchrony Assessment with Tissue Doppler Imaging and Regional Volumetric Analysis by 3D Echocardiography Do Not Predict Long-Term Response to Cardiac Resynchronization Therapy [Electronic resource] / S.S. Kuppahally, M.B. Fowler, R. Vagelos et al. // *Cardiol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 2011. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014673>.
55. Foley, P.W. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? [Electronic resource] / P.W. Foley, F. Leyva, M.P. Frenneaux // *Europace.* – 2009. – Vol. 11, Suppl. 5. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768584>.
56. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial / S. Ghio, N. Freemantle, L. Scelsi et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, N 5. – P. 480–488.
57. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex / F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, N 15. – P. 1395–1405.
58. Long-term outcome with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure patients with left bundle branch block from US and Europe MADIT-CRT / Y. Biton, V. Kutuyifa, W. Zareba et al. // *Heart Fail. Rev.* – 2015. – Vol. 20, N 5. – P. 535–543.
59. Kutuyifa, V. Lessons learned from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) / V. Kutuyifa, I. Goldenberg, A.J. Moss // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2016. – Vol. 26, N 2. – P. 137–146.
60. Radiographic left ventricular-right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy / E.K. Heist, D. Fan, T. Mela et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96, N 5. – P. 685–690.

61. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy / J.P. Singh, S. Houser, E.K. Heist, J.N. Ruskin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 1. – P. 68–74.
62. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes / F.M. Merchant, E.K. Heist, D. McCarty et al. // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, N 5. – P. 639–644.
63. Reynolds, C.R. Cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: a review of the REVERSE and MADIT-CRT trials / C.R. Reynolds, M.R. Gold // *Curr Cardiol Rep.* – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 367-373.
64. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy / C. Ypenburg, R.J. van Bommel, V. Delgado et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 17. – P. 1402–1409.
65. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / I. Stankovic, M. Aaronson, H.J. Smith et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. 48–55.
66. Local electrogram delay recorded from left ventricular lead at implant predicts response to cardiac resynchronization therapy: retrospective study with 1 year follow up [Electronic resource] / R. Polasek, P. Kucera, P. Nedbal et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447687>.
67. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial / F.Z. Khan, M.S. Virdee, C.R. Palmer et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, N 17. – P. 1509–1518.
68. Auricchio, A. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy / A. Auricchio, F.W. Prinzen // *Europace.* – 2008. – Vol.10, N 7. – P. 797-800.
69. Relationship between left ventricular lead position using a simple radiographic classification scheme and long-term outcome with resynchronization therapy /

- S.B. Wilton, M.A. Shibata, R. Sondergaard et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 23, N 3. – P. 219–227.
70. Apical vs. non-apical right ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis / T.A. Zografos, K.C. Siontis, M. Jastrzebski et al. // *Europace.* – 2015. – Vol. 17, N 8. – P. 1259–1266.
71. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy / H.M. Kristiansen, G. Vollan, T. Hovstad et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, N 5. – P. 506–516.
72. Comparison of right ventricular septal pacing and right ventricular apical pacing in patients receiving cardiac resynchronization therapy defibrillators: the SEPTAL CRT Study / C. Leclercq, N. Sadoul, L. Mont // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 5. – P. 473–483.
73. Right ventricular septal pacing as alternative for failed left ventricular lead implantation in cardiac resynchronization therapy candidates / M.H. Alhous, G.R. Small, A. Hannah et al. // *Europace.* – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 94–100.
74. Maximal electric separation-guided placement of right ventricular lead improves responders in cardiac resynchronization defibrillator therapy / R.I. Miranda, M. Nault, A. Johri et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5, N 5. – P. 927–932.
75. Postprocedure mapping of cardiac resynchronization lead position using standard fluoroscopy systems: implications for the nonresponder with scar / K.M. Parker, E. Bunting, R. Malhotra et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, N 6. – P. 757–767.
76. Localization of pacing and defibrillator leads using standard x-ray views is frequently inaccurate and is not reproducible / L.R. Jackson, J.P. Piccini, J.P. Daubert et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 43, N 1. – P. 5–12.
77. Bayés de Luna, A. *Clinical Electrocardiography : A Textbook* / A. Bayés de Luna. – 4th ed.– Wiley, 2012. – 576 p.

78. The paced electrocardiogram cannot be used to identify left and right ventricular pacing sites in cardiac resynchronization therapy: validation by cardiac computed tomography / A. Sommer, M.B. Kronborg, C.T. Witt et al. // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, N 3. – P. 432–438.
79. Barold, S.S. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in the follow-up of patients with cardiac resynchronization devices. Part I / S.S. Barold, B. Herweg // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18, N 5. – P. 476–486.
80. Wellens, H.J. *The ECG in Emergency Decision Making* / H.J. Wellens, M. Conover. – 2nd ed. – Elsevier, 2006. – 284 p.
81. Barold, S.S. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in the follow-up of patients with cardiac resynchronization devices. Part II / S.S. Barold, B. Herweg // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18, N 6. – P. 610–624.
82. Ghaffari, A. Characterization of the location and extent of myocardial infarction using heart vector analysis / A. Ghaffari, M. Atarod, M. Ghasemi // *Cardiovasc. Eng.* – 2009. – Vol. 9, N 1. – P. 6–10.
83. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / ред. А.Ш. Ревишвили. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : МАКС Пресс, 2013. – 596 с.
84. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 14. – P. 1787–1847.
85. Трофимов, Е. С. Роль приверженности к лечению в комплексной терапии сердечной недостаточности и возможности ее коррекции: обобщение российского и мирового опыта / Е.С. Трофимов, А.С. Поскребышева // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 119–123.

86. Неинвазивная оценка гемодинамики с помощью тканевой доплерографии / В.С. Никифоров, А.Р. Тютин, М.А. Палагутин и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 13–18.
87. Burri, H. Echocardiography and patient selection for cardiac resynchronization therapy: a critical appraisal / H. Burri, R. Lerch // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, N 4. – P. 474–479.
88. Tolosana, J.M. Cardiac Resynchronization Therapy: How to Decrease Nonresponders / J.M. Tolosana, L. Mont // Card. Electrophysiol. Clin. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 789–796.
89. Chatterjee, N.A. Cardiac resynchronization therapy: past, present, and future / N.A. Chatterjee, J.P. Singh // Heart Fail. Clin. – 2015. – Vol. 11, N 2. – P. 287–303.
90. Gillis, A.M. Optimal pacing for right ventricular and biventricular devices: minimizing, maximizing, and right ventricular/left ventricular site considerations / A.M. Gillis // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, N 5. – P. 968–977.
91. Optimization of the atrioventricular delay during cardiac resynchronization therapy using a device for non-invasive measurement of cardiac index at rest and during exercise / D. Prochnau, T. Forberg, H. Kuhnert et al. // Europace. – 2012. – N 14. – P. 249-253.
92. Cobb, D.B. The role of atrioventricular and interventricular optimization for cardiac resynchronization therapy / D.B. Cobb, M.R. Gold // Card Electrophysiol Clin. – 2015. Vol. 7, N 4. – P. 765-779.
93. Addition of a second LV pacing site in CRT nonresponders rationale and design of the multicenter randomized V(3) trial / P. Bordachar, C. Alonso, F. Anselme et al. // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16, N 9. – P. 709–713.
94. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: a substudy of TRUST CRT randomized trial /

- R. Lenarczyk, O. Kowalski, B. Sredniawa et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23, N 11. – P. 1228–1236.
95. A randomized double-blind crossover trial of triventricular versus biventricular pacing in heart failure / D.P. Rogers, P.D. Lambiase, M.D. Lowe, A.W. Chow // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, N 5. – P. 495–505.
96. Exner, D.V. Contemporary and future trends in cardiac resynchronization therapy to enhance response / D.V. Exner, A. Auricchio, J.P. Singh // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, N 8, Suppl. – P. S27–S35.
97. MORE-CRT trial primary results / G. Boriani // *ESC Congress.* – 2014. – [Electronic resource] – URL: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/boriani.pdf
98. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy / J.M. Morgan, M. Biffi, L. Gellér et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 19. – P. ehv723.
99. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther et al. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141, N 2, Suppl. – P. 7S–47S.
100. Transseptal endocardial left ventricular pacing: an alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy / B.M. Van Gelder, M.G. Scheffer, A. Meijer, F.A. Bracke // *Heart Rhythm.* – 2007. – Vol. 4, N 4. – P. 454–460.
101. Пат. 2382605 Российская Федерация, МПК7 А61В 8/06. Способ оптимизации предсердно-желудочковой задержки при бивентрикулярной электрокардиостимуляции / В.С. Никифоров. – № 2007111411/14 ; заявл. 28.03.2007 ; опубл. 27.02.2010, Бюл. № 6. – 4 с.
102. Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography / R.E. Lane, A.W. Chow, D. Chin, J. Mayet // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, N 6. – P. 10–16.

103. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging / C.M. Yu, J.M. Fung, Q. Zhang et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 1. – P. 66–73.
104. Yu, C.M. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony / C.M. Yu, J.J. Bax, J. Gorsan // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 18–28.
105. Antonini, L. Optimization of the atrioventricular delay in sequential and biventricular pacing: physiological bases, critical review, and new purposes / L. Antonini, A. Auriti, V. Pasceri et al. // *Europace*. 2012. – N 14. – P. 929–938.
106. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial / W.T. Abraham, D. Gras, C.M. Yu et al. // *Am. Heart J*. – 2010. – Vol. 159, N 6. – P. 944–948.
107. SmartDelay determined AV optimization: a comparison of AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV): rationale and design / K.M. Stein, K.A. Ellenbogen, M.R. Gold et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol*. – 2010. – Vol. 33, N 1. – P. 54–63.
108. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy / K.A. Ellenbogen, M.R. Gold, T.E. Meyer et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, N 25. – P. 2660–2668.
109. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial / D. O. Martin, B. Lemke, D. Birnie et al. // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9, N 11. – P. 1807-1814.
110. Clinical outcomes with synchronized left ventricular pacing: analysis of the adaptive CRT trial / D. Birnie, B. Lemke, K. Aonuma et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10, N 9. – P. 1368–1374.

111. Assessment of Myocardial Contractility by SonR Sensor in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy [Electronic resource] / S. Sacchi, A.P. Perini, P. Attanà et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2016. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.12795/citedby>.
112. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods / P. Ritter, P.P. Delnoy, L. Padeletti et al. // *Europace.* – 2012. – Vol. 14, N 9. – P. 1324–1333.
113. Recording of peak endocardial acceleration in the atrium / D. Gras, L. Kubler, P. Ritter et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. S240–S246.
114. First clinical evaluation of an atrial haemodynamic sensor lead for automatic optimization of cardiac resynchronization therapy [Electronic resource] / D. Duncker, P.P. Delnoy, H. Nägele et al. // *Europace.* – 2015. – URL: <http://europace.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/13/europace.euv114.long>.
115. Jessup, M. Heart failure / M. Jessup, S. Brozena // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, N 20. – P. 2007–2018.
116. Daubert, J.C. Predictive value of QRS changes after cardiac resynchronization therapy / J.C. Daubert, R.P. Martins, C. Leclercq // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, N 10. – P. 1679–1680.
117. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. A.R. Bryant, S.B. Wilton, M.P. Lai, D.V. Exner // *J Electrocardiol.* – 2013/ - Vol. 46, N 2. – P. 147-155.
118. Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width / D. Tamborero, L. Mont, M. Sitges et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, N 10. – P. 1407–1412.
119. Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the interventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / D. Tamborero, B. Vidal, J.M. Tolosana et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N 10. – P. 1129–1134.

120. Aiba, T.J. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization / T. J. Aiba, G. Tomaselli // *Cardiovasc Transl Res.* – 2012. – Vol. 5, N 2. – P. 170-179.
121. Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy / S.M. Sohaib, Z. Chen, Z.I. Whinnett et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, N 12. – P. 1419–1428.
122. Electromechanical effects of cardiac resynchronization therapy during rest and stress in patients with heart failure / C. Valzania, F. Gadler, M.J. Eriksson et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, N 6/7. – P. 644–650.
123. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines / G. Boriani, M. Nesti, M. Ziacchi, L. Padeletti // *Card. Electrophysiol. Clin.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 673–693.
124. Lalani, G.G. Cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure / G.G. Lalani, U. Birgersdotter-Green // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, N 13. – P. 1008–1014.
125. Linde, C. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations / C. Linde, K. Ellenbogen, F.A. McAlister // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, N 8, Suppl. – P. S3–S13.
126. Mikhaylov, E.N. Cardiac resynchronization in the elderly is beneficial, but could we implant our devices in old patients safer? / E.N. Mikhaylov, D.S. Lebedev // *J Geriatr Cardiol.* – 2016. – Vol. 13, N 2. – In press.
127. Zhang, Q. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder / Q. Zhang, Y. Zhou, C.M. Yu // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2015. – Vol. 30, N 1. – P. 40–49.
128. Boogers, M.M. Role of nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy / M.M. Boogers, J. Chen, J.J. Bax // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 65–72.
129. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy / G.B. Bleeker, J.J. Bax, J.W. Fung et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, N 2. – P. 260–263.

130. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца : руководство для врачей. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2007. – 672 с.
131. Drew, B.J. Pitfalls and artifacts in electrocardiography / B.J. Drew // *Cardiol Clin.* – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 309-315.
132. Barold, S.S. Cardiac Pacemakers and Resynchronization Step by Step: An Illustrated Guide / S.S. Barold, R.X. Stroobandt, A.F. Sinnaeve. – 2nd ed. – Wiley-Blackwell, 2010. – 452 p.
133. Bilchick, K.C. Cardiac resynchronization therapy: application of imaging to optimize patient selection and assess response / K. C. Bilchick, A. C. Lardo // *Curr Heart Fail Rep.* – 2008. – Vol. 5, N 3. – P. 119-127.
134. Merchant, F.M. Interlead distance and left ventricular lead electrical delay predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy / F.M. Merchant, E.K. Heist, K.V. Nandigam et al. // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 33, N 5. – P. 575-582.
135. Adjusting the timing of left-ventricular pacing using electrocardiogram and device electrograms / Y. Khaykin, D. Exner, D. Birnie et al. // *Europace.* – 2011. – Vol. 13, N 10. – P. 1464–1470.
136. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / A.M. Russo, R.F. Stainback, S.R. Bailey et al. // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10, N 4. – P. e11–e58.
137. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient / T. Rasekaba, A.L. Lee, M.T. Naughton et al. // *Intern. Med. J.* – 2009. – Vol. 39, N 8. – P. 495–501.

138. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. Gualeni et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, N 6. – P. 687–691.
139. Pichurko, B.M. Exercising your patient: which test(s) and when? / B.M. Pichurko // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 57, N 1. – P. 100–110.
140. Sipahi, I. CRT should be reserved for a QRS duration ≥ 150 ms: pro / I. Sipahi, J.C. Fang // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6, N 2. – P. 436–442.
141. Rahmouni, H.W. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling / H.W. Rahmouni, J.N. Kirkpatrick, M.G. St. John Sutton // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2008. – Vol. 5, N 1. – P. 25–30.
142. Prognostic benefit of optimum left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy: follow-up of the TARGET Study Cohort (Targeted Left Ventricular Lead Placement to guide Cardiac Resynchronization Therapy) / A.C. Kydd, F.Z. Khan, W.D. Watson et al. // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, N 3. – P. 205-212.
143. Kirk, J.A. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart / J.A. Kirk, D.A. Kass // *Circ. Res.* – 2013. – P. 113, N 6. – P. 765–776.
144. Liu, J. Targeting left ventricular lead placement to improve cardiac resynchronization therapy outcomes / J. Liu, E. Adelstein, S. Saba // *Curr Cardiol Rep.* – 2013. – Vol. 15, N 8. – P. 390.