

на правах рукописи

Мамедова Арзу Исрафил кызы

КЛИНИКО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ЭПИ- И
ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2024

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Иваницкий Эдуард Алексеевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кардиохирургическое отделение №2, заведующий отделением

Артюхина Елена Александровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный исследовательский медицинский центр им. А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения аритмий, руководитель

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» декабря 2024 г. в 13.15 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; адрес сайта: www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

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



Недошивин А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Несмотря на огромные успехи в лечении и диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН), число случаев заболевания неумолимо растет. За 20 лет наблюдения в России распространенность ХСН в популяции увеличилась с 6,1 до 8,2%, из них 2,1% (2,4 млн. человек) относится к высоким функциональным классам (ФК) заболевания, с неблагоприятным прогнозом (Поляков Д.С. и соавт., 2021). Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) является независимым предиктором смерти в течение года (Baldasseroni S. et al., 2003). Высокая встречаемость в популяции (1-2%), прогрессирующее течение, необходимость госпитализаций и неблагоприятный прогноз определяют актуальность и необходимость дальнейшего изучения этого патологического синдрома (Виноградова Н.Г. и соавт., 2020).

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, показала достоверное снижение симптоматики, улучшение качества жизни, снижение числа госпитализаций и уровня смертности у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), наличием полной блокады левой ножки пучка Гиса и длительностью QRS более 130 мс. Основной точкой приложения СРТ является коррекция меж- и внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД).

Несмотря на огромную доказательную базу и усовершенствование подходов к методике СРТ, все еще остается высоким доля пациентов, не отвечающих на терапию (Ревешвилли А.Ш., и соавт., 2014). Существуют различные подходы к оптимизации СРТ: оптимизация атрио-вентрикулярной (Jansen A. H., et al., 2006), (Ellenbogen K. A., et al., 2010) и межжелудочковой задержки (Brabham W. W., et al. 2013), (AlTurki A., et al., 2019), многополюсная (Leclercq C., et al., 2019) и многофокусная стимуляция (Ploux S., et al., 2014), (Sohal M., et al., 2014), (Heckman L. I., et al., 2020), эндокардиальная левожелудочковая стимуляция (van Gelder B. M., et al., 2016), (Sidhu B. S., et al., 2020). Тем не менее, в литературе статистическая значимость клинического и гемодинамического эффекта от СРТ при внедрении современных технологий для ее оптимизации нивелируется (Wijesuriya N., et al., 2023). Крупные обсервационные исследования, сравнивающие стандартный подход к СРТ и различные варианты ее оптимизации у неотобранной группы пациентов, демонстрируют достаточно скромный процент улучшения параметров ответа, в основном, таких как острый гемодинамический ответ. А значимую эффективность той или иной методики показывают лишь одноцентровые нерандомизированные исследования.

Особый интерес представляет позиционирование ЛЖ- электрода (ЛЖЭ) (Bleeker G. V., et al., 2007). Традиционно, для имплантации ЛЖЭ используется трансвенозная тактика, через ветви коронарного синуса (КС) (Вахрушев А.Д., и соавт., 2019). При невозможности имплантации ЛЖЭ в целевую зону из-за анатомических особенностей КС рассматривают альтернативные варианты доставки ЛЖ электродов и безэлектродных систем (Bordachar P., et al., 2012), (Sieniewicz B., et al., 2020).

Существуют данные, что эндокардиальная стимуляция имеет ряд преимуществ за счет более быстрого и физиологичного паттерна активации ЛЖ, лучшего его наполнения и систолической функции (Garrigue S., et al., 2001), меньшей проаритмогенности, связанной с более коротким интервалом QT и уменьшением трансмуральной дисперсии реполяризации (Fish J. M., et al., 2004). Желудочковый электрический шторм также реже встречается при эндокардиальной стимуляции (Mendonca C. S., et al., 2020), по сравнению с эпикардиальной. Несмотря на отсутствие крупных сравнительных работ, и некоторых ограничений, таких как необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии, существующие исследования показали многообещающие результаты применения эндокардиальной ЛЖ-стимуляции в том числе и за счет большей маневренности стимулирующего полюса ЛЖ-электрода (ЛЖЭ) и возможности его сопоставления с зоной поздней активации миокарда.

Имеющийся арсенал современных, быстрых, неинвазивных методов трехмерной визуализации, к которым относятся различные режимы Эхо-Кг, в том числе ЭКГ-синхронизированная трехмерная эхокардиография в режиме реального времени (RT3DE) (Buck T., et al., 2015), позволяют производить детальную оценку физиологии и механики сокращения ЛЖ при различных видах стимуляции и фиксировать механизм механической диссинхронии (МД), являющейся основой патогенеза систолической дисфункции у данной группы пациентов.

Цель исследования

Сравнить параметры левожелудочкового ответа при изолированной эпи- и эндокардиальной стимуляции в рамках имплантации системы сердечной ресинхронизирующей терапии с помощью трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени.

Задачи исследования

1. Изучить возможности трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени в интраоперационной оценке глобальной и сегментарной сократимости миокарда; количественной и полуколичественной оценке внутрижелудочковой диссинхронии.

2. Разработать методику сравнения эндо- и эпикардиальной стимуляции с расчетом трехмерных эхокардиографических параметров левожелудочкового ответа и определением зон поздней активации миокарда.

3. Изучить динамику изменения глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка с помощью трехмерных эхокардиографических критериев в ответ на метод и точку левожелудочковой стимуляции

4. Сравнить эпикардиальную стимуляцию посредством квадрупольного левожелудочкового электрода с временной эндокардиальной стимуляцией в соотнесенных под рентгеноскопическим контролем точках стимуляции.

5. Сравнить электрокардиографические критерии внутрижелудочковой диссинхронии с трехмерными эхокардиографическими критериями механической диссинхронии, а также, с параметрами глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка, с целью определения надежности и воспроизводимости полученных данных при различных типах левожелудочковой стимуляции.

Научная новизна

Впервые проведена интраоперационная оценка изменения функциональных параметров механики левого желудочка при различных типах изолированной левожелудочковой стимуляции с помощью трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени.

Получены результаты, подтверждающие преимущества эндокардиальной левожелудочковой стимуляции с точки зрения устранения электрической и механической диссинхронии и улучшения механики левого желудочка, что позволяет рассматривать данный тип левожелудочковой стимуляции в качестве альтернативы эпикардиальной, у повторных пациентов, потенциальных нереспондеров, у пациентов со сложной анатомией коронарного синуса.

Впервые продемонстрированы возможности трехмерной визуализации для интраоперационного выявления зон поздней активации с целью оптимизации позиционирования полюса левожелудочкового электрода.

Теоретическая и практическая значимость

В результате прицельного исследования малоизученной эндокардиальной левожелудочковой стимуляции, выявлено ряд преимуществ в сравнении со стандартной эпикардиальной стимуляцией как с точки зрения электромеханических характеристик левожелудочковой активации, так и с точки зрения маневренности позиционирования полюса левожелудочкового электрода, что позволяет рассматривать эндокардиальную левожелудочковую стимуляцию в качестве альтернативы эпикардиальной у повторных

пациентов, потенциальных нереспондеров, у пациентов со сложной анатомией коронарного синуса.

На основании предложенной неинвазивной, доступной, без лучевой нагрузки, методики детальной оценки глобальной и сегментарной сократительной способности левого желудочка, внутрижелудочковой диссинхронии и визуализации зон наиболее поздней активации с помощью современной трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени, возможна интраоперационная оптимизация положения левожелудочкового электрода с целью увеличения вероятности ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Методология и методы исследования

Во время диссертационного исследования проведен сравнительный анализ экспериментальных данных, полученных у 12 пациентов с медикаментозно компенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA, выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%), признаками полной блокады левой ножки пучка Гиса и длительностью комплекса QRS более 150 мс на поверхностной электрокардиограмме, то есть с IA классом показаний для сердечной ресинхронизирующей терапии, у которых изучены результаты изолированной левожелудочковой стимуляции в 88 стимуляционных точках. Изолированная левожелудочковая стимуляция выполнялась на этапе имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии двумя способами: эпикардiallyно, с помощью квадripолярного электрода, заведенного в ветви коронарного синуса и эндокардiallyно, с помощью временного десятиполюсного диагностического электрода в точках, сопоставленных между собой под контролем флюороскопии. Итого получено 44 эпикардiallyные и соответствующие им 44 эндокардiallyные точки. Возраст пациентов составлял 68,5 [63;73,5] лет. 83% (n=10) пациентов были мужского пола. Всем пациентам были выполнены необходимые лабораторные (в том числе и биохимический анализ на натрийуретический пептид (NT-proBNP)) и инструментальные исследования (12-канальная электрокардиография, эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы). Магнитно-резонансная томография, стресс-эхокардиография и коронарная ангиография проводились по показаниям. У 50% (n=6) хроническая сердечная недостаточность была ишемического генеза, у 50% - неишемического (преимущественно, за счет дилатационной кардиомиопатии). Интраоперационно мониторинг электрокардиограмм выполнялся с помощью электрофизиологического оборудования LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США). Во время каждой стимуляции фиксировали максимальную длительность стимулированного желудочкового комплекса, эхокардиографические петли для четырех последовательных сердечных циклов, в рамках выполнения чреспищеводного

эхокардиографического исследования в различных режимах: стандартный В-режим на 0° , 60° , 90° и 120° , трехмерная чреспищеводная эхокардиография в режиме реального времени и спекл-трекинг чреспищеводная эхокардиография, с последующей обработкой в программных пакетах Philips Qlab 10 в модулях 2DQ и 3DQ Advanced (Philips Medical Systems, США).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эндокардиальная левожелудочковая стимуляция имеет ряд преимуществ над эпикардиальной в рамках интраоперационной оценки глобального и сегментарного левожелудочкового ответа, степени внутрижелудочковой диссинхронии и может рассматриваться в рамках физиологической стимуляции левого желудочка.

2. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени является удобной, воспроизводимой и уголнезависимой методикой интраоперационной оценки внутрижелудочковой диссинхронии, глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка.

3. Полуколичественные и количественные параметры, полученные при помощи трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени сопоставимы с длительностью комплекса «QRS», фракцией выброса левого желудочка и индексом глобальной деформации и являются надежными критериями интраоперационной оценки левожелудочковой сократимости и механической диссинхронии.

4. С помощью методики трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени визуализации возможно оперативно и воспроизводимо определять зоны поздней активации эндокарда, что может быть использовано для оптимизации позиции стимулирующего полюса левожелудочкового электрода.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки, использованием современных методов и применением адекватных приемов статистической обработки. Положения, выносимые на защиту доказаны в процессе получения результатов и сопоставимы с результатами других исследователей.

В ходе научно-исследовательской работы было опубликовано 8 печатных работ. Были написаны 4 полнотекстовые статьи, 3 из которых напечатаны в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и

высшего образования Российской Федерации. В материалах научных докладов съездов и конференций опубликовано 5 тезисов.

Материалы диссертации доложены и представлены на конкурсе молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, 8-10 июня 2023г., г. Москва; XI Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», 10-11 февраля 2023г., г. Санкт-Петербург; Четвертом всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием: «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26-28 апреля 2023., г. Томск.VII Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову: «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 5-6 апреля 2024г., г. Казань; Пятом всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием: «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 24-26 апреля 2024., г. Томск.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, лечебный и диагностический процесс отделений сердечно-сосудистой хирургии, функциональной диагностики, рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ КО «Областная клиническая больница» и отделений функциональной диагностики и хирургического лечения сложных нарушений ритма СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в период с 2022 г. по 2023 г.

Личный вклад автора

В процессе изучения и анализа научной литературы автором сформулированы актуальные вопросы исследования, решены поставленные задачи, разработан дизайн исследования, проведен сбор материала с выполнением интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии. Последующая обработка интраоперационных данных в программном пакете Philips QLAB 10 (Philips, Netherlands) а также техническое сопровождение исследования, контроль качества вносимой информации, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных были осуществлены автором лично. Автор представлял результаты исследования на симпозиумах, конгрессах. По теме научно-исследовательской работы были написаны и опубликованы статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Личный вклад автора подтвержден заключением комиссии по проверке первичных материалов научно-исследовательской работы от 20.12.2023 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 191 источник, из них 26 отечественных и 165 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 42 рисунками и 6 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ в период с декабря 2017 по декабрь 2021гг. Представлена в виде экспериментального интраоперационного исследования (рисунок 1), в которое включено 12 пациентов с IA классом показаний для СРТ, у которых изучены результаты стимуляции в 88 точках. У каждого пациента в рамках имплантации СРТ устройства выполнялась изолированная левожелудочковая стимуляция с помощью эпикардиального квадриполярного электрода и эндокардиального временного электродов в нескольких точках. Точки стимуляции сопоставлялись под флюороскопическим контролем. При каждой стимуляции фиксировали время максимального по длительности комплекса QRS, данные ЭКГ – синхронизированной чреспищеводной Эхо-Кг в различных режимах. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн интраоперационного экспериментального исследования

Примечание: ФК – функциональный класс ХСН по NYHA, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса по Simpson, QRS исх. – длительность исходного комплекса QRS на ЭКГ, QRS стим. - длительность стимулированного комплекса QRS по данным ЭКГ-мониторирования, RT3D TEE – трехмерная эхокардиография в режиме реального времени, STE – двухмерная продольная деформация

Все пациенты были подробно проинформированы, задали все интересующие вопросы и дали согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и одобрено местным Этическим комитетом (заседание №35 от 28.02.2018г).

Критерии включения:

Возраст старше 18 лет; I класс клинических рекомендаций для имплантации СРТ, уровень доказанности А, подписанное информированное согласие на участие в исследовательской работе.

Критерии невключения:

Ранее выполненная имплантация устройства ЭИТ, блокада правой ножки пучка Гиса, нестабильный желудочковый ритм, некорректированные пороки сердца (врожденные и приобретенные), опухоли сердца, ОКС или аорто-коронарное шунтирование за предыдущие 6 месяцев, аневризма ЛЖ, технически невыполнимое ЭхоКГ исследование, высокая степень митральной регургитации;

Критерии исключения:

- Отказ или невозможность пациента от проведения ЧП-Эхо-Кг
- Острое сердечно-сосудистое событие (ОНМК, ОКС, острое нарушение ритма и проводимости)
- Техническая невозможность постановки ЛЖ электрода в коронарный синус (сложная анатомия коронарного синуса (КС))
- Активный воспалительный или аутоиммунный процесс, тиреотоксикоз, выраженная анемия (уровень гемоглобина крови равный и менее 90 г/л) на момент исследования.

Ишемический генез кардиомиопатии (КМП) имел место в половине случаев. Исходно медиана конечно-диастолического объема (КДО) составила 240 [177; 275,5] мл, конечно-систолического объема (КСО) – 174,5 [117,5; 212,5] мл, фракции выброса по Simpson – 27 [18; 28] %, длительность QRS – 171 [158,5; 181] мс. Митральная недостаточность 1ст. у 58% (n=7), 2 ст. - у 8% (n=1) пациентов, одному из пациентов было выполнено протезирование митрального клапана в анамнезе. Все пациенты были на оптимальной медикаментозной терапии СНнФВ. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Параметры	
Количество больных, n	12
Количество стимулируемых точек	88

Продолжение таблицы 1

Возраст, годы	68,5 [63;73,5]
Мужской пол, n (%)	10(83%)
Генез ХСН: ишемический/неишемический, n (%)	6(50%)/6(50%)
С/ без реваскуляризации в анамнезе	8 (67%)/4(33%)
II ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	3 (25%)
III ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	7 (58%)
Амбулаторный IV ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	2 (17%)
Длительность QRS, мс	171 [158,5; 181]
Эхокардиографические данные	
КДО ЛЖ, мл	240 [177; 275,5]
КСО ЛЖ, мл	174,5 [117,5; 212,5]
ФВ ЛЖ, %	27 [18; 28]
МРег, n (%)	9 (75%)
I ст, n (%)	7 (58%)
II ст, n (%)	2 (17%)
Протезирование МК, n (%)	1 (8%)
Количество полученных точек изолированной стимуляции ЛЖ у каждого пациента	
8, n(%)	9 (75%)
6, n(%)	2 (17%)
4, n(%)	1 (8%)

Примечание - СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, МК – митральный клапан, ХСН по NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца

Интраоперационный этап

После завершения стандартной процедуры имплантации системы с эпикардиальным квадриполярным левожелудочковым электродом Quartet (St.Jude Medical, США), имплантированным в одну из ветвей коронарного синуса, в полость ЛЖ ретроградным трансаортальным доступом заводился временный управляемый десятиполюсный диагностический электрод для выполнения эндокардиальной стимуляции.

Далее проводилось интраоперационное программирование СРТ-устройства с электрической репозицией вектора изолированной эпикардиальной стимуляции. При интраоперационной настройке задавались 4 вектора стимуляции ЛЖ электрода по следующим правилам: 1) должен был быть обеспечен захват миокарда при оптимальных энергозатратах, т.е. при наиболее низком пороге стимуляции; 2) не должно было быть стимуляции диафрагмы.

Таким образом, у одного пациента было получено до 4х точек эпикардиальной стимуляции, обозначенных V1, V2, V3, V4 (рисунок 2).

Полус эндокардиального электрода последовательно сопоставляли с эпикардиальными точками стимуляции под флюороскопическим контролем с нанесением стимула. Амплитуда стимула калибровалась в зависимости от порога стимуляции и сопоставлялась с таковой при эпикардиальной стимуляции: номинально 3-3,5В или в два раза больше порога стимуляции. Этапы имплантации представлены на интраоперационных кадрах и схематично на рисунке 2 .

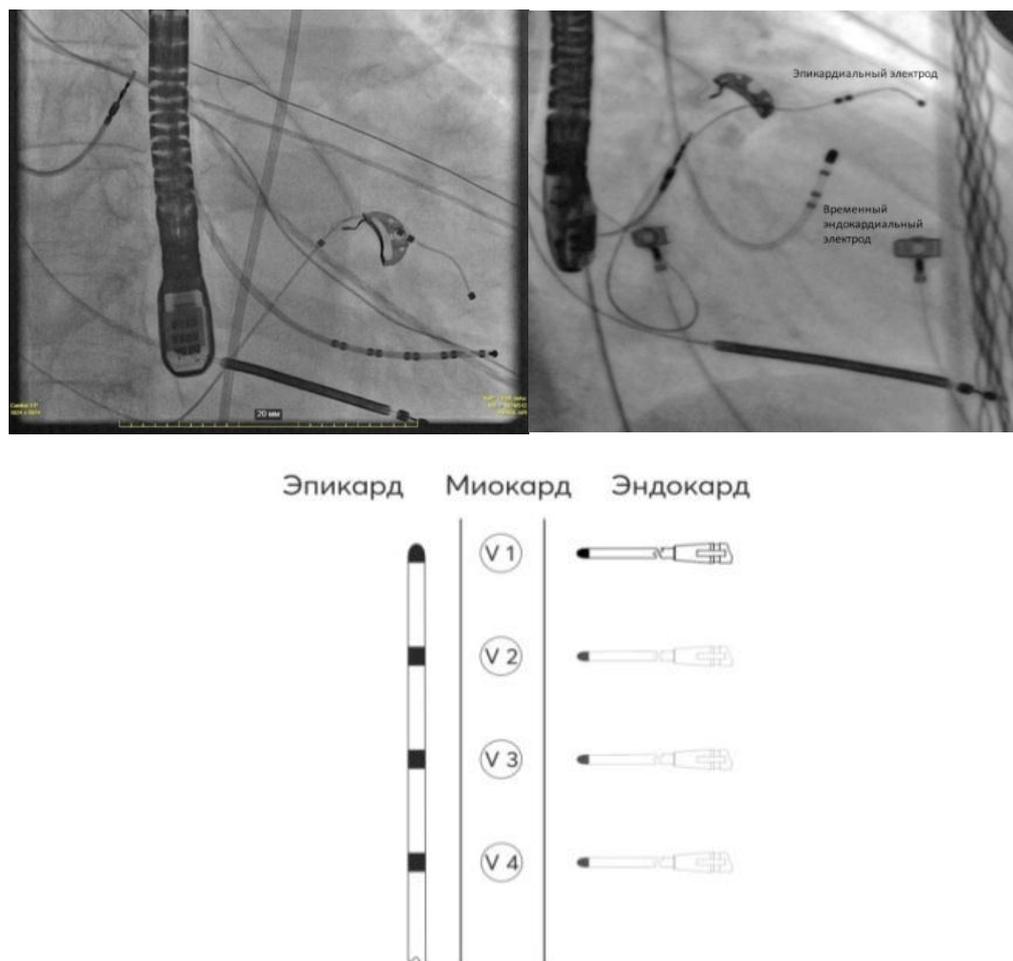


Рисунок 2 - Этапы имплантации квадриполярного эпикардиального и временного эндокардиального электрода и схематическое изображение сопоставления точек стимуляции при эпи- и эндокардиальной стимуляции

Примечание - V1, V2, V3, V4 – точки изолированной левожелудочковой стимуляции

Во время каждой стимуляции фиксировались длительность стимулированного комплекса QRS, запись Эхо-Кг исследования.

Интраоперационное чреспищеводное эхокардиографическое исследование

После окончания основных этапов имплантации СРТ выполнялось заведение чреспищеводного датчика для дальнейшего ЧП Эхо-Кг в различных режимах. Исследование

выполнялось с выведением среднепищеводной проекции, в позиции левых камер в 2х, 3х и 4х камерных проекциях в В-режиме для двухмерной спекл-трекинг Эхо-Кг (STE) и трехмерном «full volume» режиме для RT3DE, с оптимальной частотой кадров, разверткой изображения за 2 и 4 сердечных сокращения и двухмерной спекл-трекинг Эхо-Кг (STE). Все полученные видеопетли сохранялись для дальнейшей обработки с помощью программного обеспечения Philips Qlab 10 (Philips, США).

Для каждой из точек рассчитывались порядка 20 различных категориальных, количественных, качественных параметров, основными из которых являлись: максимальная длина комплекса QRS, данные 2х мерной Эхо-Кг (КДО, КСО, ФВ (по Simpson и Bi-Plane)), STE (Global EndoPeak L.Strain или GLS), данные RT3DE (Tmsv16-SD, Tmsv12-SD, Tmsv6-SD, Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif, ExcAvg, ExcSD, ExcMax, ExcMin, ExcThreshold).

Оценивалась механика изолированного сокращения ЛЖ в ответ на каждую стимуляцию. Сопоставлялись изменения параметров механики сокращения ЛЖ, полученных с помощью разных Эхо-Кг режимов (RT3DE и STE) с максимальной длительностью стимулированного QRS, с целью выявить закономерность изменения показателей электрической активности миокарда, сократимости и степени диссинхронии.

RT3DE в оценке левожелудочкового ответа

А) RT3DE оценка глобальной систолической функции. Были рассчитаны фракция выброса КДО, КСО и систолический индекс для трехмерной модели (рисунок 3А).

Б) RT3DE оценка регионарной функции. С помощью RT3DE произведена посегментная оценка времени достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной (Tmsv16-SD), 12-сегментной (Tmsv12-SD), 6-сегментной (Tmsv6-SD) моделей ЛЖ и аналогично максимальная разница времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif). Все индексы диссинхронии нормализованы в виде процентного соотношения к длительности QRS (рисунок 3В). Значение Tmsv16-SD является систолическим индексом диссинхронии SDI (SDI-16). Значения показателей МД RT3DE кодированы цветом и визуализированы в виде полярных карт по типу диаграммы «бычий глаз» (рисунок 3 С).

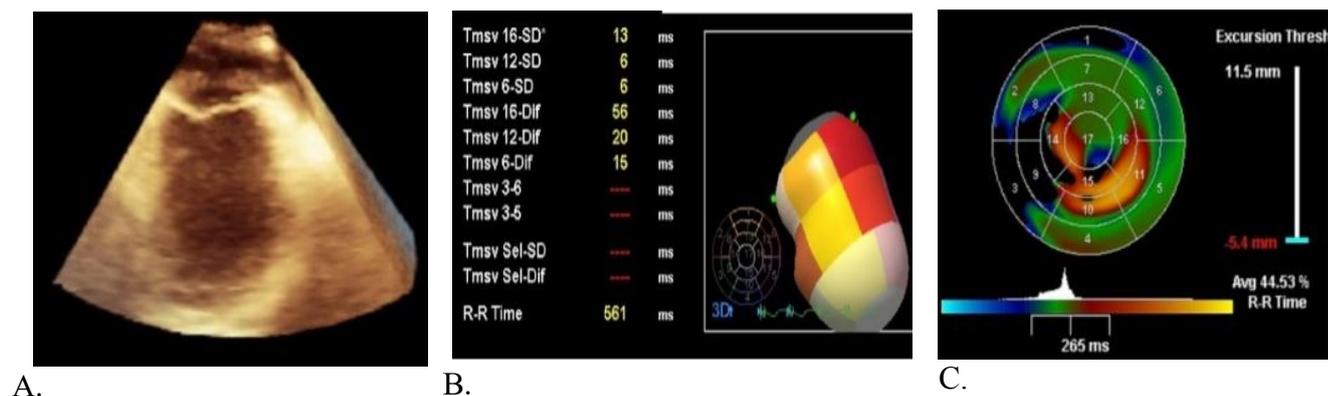


Рисунок 3 - А. левожелудочковый объем. В. Индексы диссинхронии. С. Полярная карта времени активации миокарда (зеленый – нормальное, голубой – раннее, красный – позднее)

Для анализа сегментарной сократительной способности (регионарного движения эндокарда к центральной оси проведенной от базальных отделов до верхушки и рассчитанных по кривым «время – объем) использовались параметры, полученные при анализе RT3DE: среднее значение экскурсии (Excursion Avg, ExcAvg), стандартное ее отклонение (Excursion SD, ExcSD), максимальные значения (Excursion Max, ExcMax), минимальные (Excursion Min, ExcMin), и пороговые значения (Excursion Threshold), измеренные в мм, выраженных также при помощи цветовой кодировки (голубой цвет кодирует движение к центральной оси, красный – от нее, черный – отсутствие движения) (Buck T., et al., 2015), что наглядно продемонстрировано на рисунке 4.

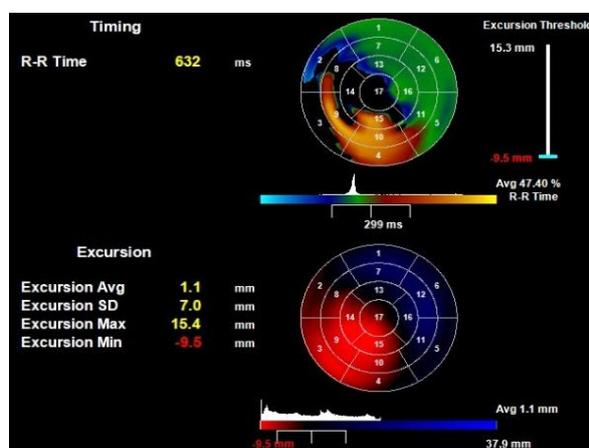


Рисунок 4 - Полярные карты с диаграммами по типу «бычий глаз» с цветовой кодировкой времени активации миокарда и сегментарной сократительной способности левого желудочка

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA) и 13 (StatSoft Inc., Trial version, Oklahoma, USA) с использованием непараметрических математических критериев Колмогорова–Смирнова (если за основание выбиралась вся выборка, 88 точек), Вилкоксона

для парных зависимых выборок. Данные представлены в виде Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль] или абсолютного числа (%). Для определения зависимости между выходными данными применялся метод смешанного статистического дисперсионного анализа ANOVA, с возможностью нивелирования индивидуальных характеристик пациента, которые были объединены в группу случайных эффектов. Корреляционный анализ для непараметрических критериев проводился по Спирмену. Значения p менее 0,05 принимались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 12 пациентов было исследовано от 4 до 8 точек стимуляции для каждого, суммарно составивших выборку из 88 исследуемых точек. У 9 пациентов были изучены все 4 эпикардиальные и 4 эндокардиальные точки стимуляции, у 2 пациентов – лишь по 2 точки, и у 1-го – по 3 в связи с высокими порогами стимуляции или из-за анатомических особенностей КС. Схема выполнения исследования представлена на рис. 1. Осложнений при имплантации системы СРТ и эндокардиальной левожелудочковой стимуляции выявлено не было. Данные, полученные интраоперационно отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты интраоперационного мониторинга

Показатель,	Значение,
Количество точек стимуляции, n	88
Длительность QRS, мс	204 [184; 240]
Эхокардиографические данные,	
КДО 3Д модели ЛЖ, мл	177 [139; 189,6]
КСО 3Д модели ЛЖ ЛЖ, мл	111 [92;128]
ФВ 3Д модели ЛЖ, %	23,8 [22;28.4]
Tmsv-16SD/ SDI-16, %	14,9 [8,9; 23,1]
Tmsv-12SD, %	14,1 [6,2; 23,4]
Tmsv-6SD, %	15,4 [1,7; 25,7]
ExcAvg, мм	3,5 [2,1; 5,6]
ExcMax, мм	12,5 [8,6; 15,3]
ExcMin, мм	-4,8 [-16,3; 6,2]
ExcSD, мм	4,7 [3; 5,6]

Примечание – RT3DE параметры: ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD - среднее значение, максимальное и минимальное значение и стандартное отклонение экскурсии эндокарда к центральной оси соответственно, Tmsv16-SD /SDI-16 - время достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной модели ЛЖ относительно R-R, % или индекс диссинхронии, а также для 12 и 6-сегментной модели (Tmsv-12SD, Tmsv-6SD), ФВ 3Д модели ЛЖ – фракция выброса трехмерной модели.

Оценка внутрижелудочковой диссинхронии

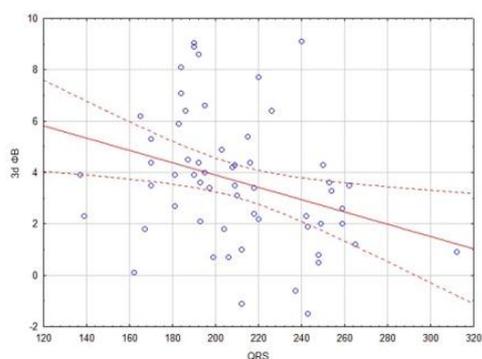
У всех пациентов исходно представлена морфология ПБЛНПГ. Длительность стимулированного комплекса «QRS» варьировала от 137 до 312 с медианой 204 [184;240] мс и со средним значением $197 \pm 4,8$ мс.

При анализе основных RT3DE показателей диссинхронии, были получены следующие данные:

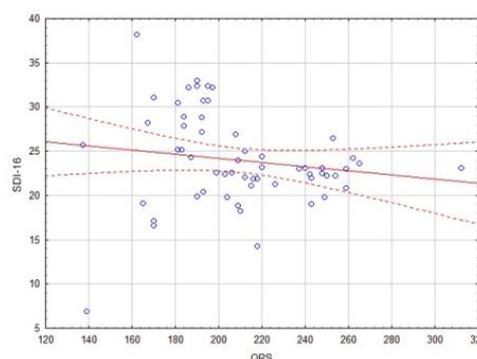
- Стандартное отклонение интервалов между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема варьировало: для 16-сегментной модели - от 1,11 до 34,93 мс с медианой 14,9 [8,9; 23,1]. Для 12-сегментной модели - от 0,94 до 33,94 мс с медианой 13,4 [6,2; 23,4], для 6-сегментной модели - от 0,82 до 33,40 мс с медианой 13,2 [6,2; 23,4].
- Зона поздней активации в основном находилась в срединном нижнебоковом (19,2%), базально-нижне-боковом (19,2%), базальном нижнем (19,1%) сегментах. Доступными для имплантации венами при этом были чаще всего переднебоковая (41,7%) или заднелатеральная (33,3%).

Параметр диссинхронии, рассчитанный для 6-сегментной модели значимо менялся в зависимости от точки и метода стимуляции ($p=0,03$). Аналогичные критерии, рассчитанные для 16-сегментной и 12-сегментной модели составили 14,9 [8,9; 23,1] и 14,1 [6,2; 23,4] соответственно, отразили лишь тенденцию к значимому различию (при $p=0,06$).

Показатели механической и электрической диссинхронии, глобальной и региональной сократительной способности ЛЖ коррелируют между собой. Выявлена умеренная прямая зависимость между индексом SDI-16 ($r=0,42$) и длительностью комплекса QRS и обратная – с показателями регионарной (ExcAvg, ($r=-0,34$)), и глобальной сократимости ($r=-0,30$), представленных в графике линейной регрессии на рисунке 5.



А. $3d\text{-}EB=8,2-0,02 \times \text{длительность QRS}$, 0,95 ДИ



Б. $SDI-16=183,3+1,58 \times \text{длительность QRS}$; 0,95 ДИ

Рисунок 5 - График линейной регрессии, отражающий корреляцию между фракцией выброса(А), систолическим индексом диссинхронии (SDI-16) (Б) и длительностью комплекса QRS с формулами расчета

и демонстрирующих высокую воспроизводимость (таблица 3).

Таблица 3 - Корреляция по Спирмену, $p < 0,001$

	QRS	ExcAverage	Tmsv16-SD	ФВ, 3D	ГД
Длительность QRS	1,00	-0,33*	0,42*	-0,30*	0,19
ExcAverage	-0,34*	1,00	-0,37*	0,22	-0,07
Tmsv16-SD/SDI-16	0,42*	-0,37*	1,00	-0,36*	0,02
ФВ, 3D	-0,30*	0,22	-0,36*	1,00	-0,39*
ГД	0,19	-0,07	-0,02	-0,39*	1,00

Примечание - значения коэффициента корреляции r различных выходных данных между собой. Длительность QRS – максимальная длительность стимулированного комплекса «QRS»; ExcAvg - среднее значение экскурсии эндокарда к центральной оси, Tmsv16-SD /SDI-16 - индекс диссинхронии, 3D ФВ – фракция выброса трехмерной модели, ГД - индекс глобальной продольной деформации (LV Global EndoPeak L.Strain или GLS)

*-умеренная корреляционная связь ($[0.3] < r < [0.7]$)

Таким образом, сужение стимулированного комплекса QRS ассоциировано также с уменьшением степени МД и улучшением глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ.

Сравнение эпи и эндокардиальной стимуляции

При сравнении всех эпикардиальных точек со всеми эндокардиальными точками стимуляции значимые различия продемонстрированы по полуколичественным параметрическим индексам сегментарной и общей сократимости миокарда ЛЖ, рассчитанных с помощью RT3DE: ExcAvg, мм, ExcMax, мм, ExcMin, мм, по ФВ (3D ФВ), %, а также по показателям глобального продольного двумерного стрейна (ГД/GLS), % и по длительности комплекса QRS, мс. В сводной таблице 4 указаны результаты сравнительного исследования изолированной ЛЖ стимуляции, которые представлены медианными значениями основных параметров, полученных при RT3DE, STE исследованиях и интраоперационном ЭКГ-мониторировании.

Таблица 4 - Результаты сравнения левожелудосковой стимуляции

Параметры, единицы измерения	Эпи	Эндо	P
Длительность «QRS», мс	218 [197;246]	190 [179;215]	0,0008
Эхокардиографические данные			
3D КДО, мл	172 [134,3;189,6]	177 [142,6;189,3]	0,22
3D КСО, мл	133,6 [101;158,8]	138,3 [104,8;156,3]	0,82
3D ФВ %	23,1 [21;25]	25,2 [22;29,8]	0,009*
ExcAvg	2,7[1,7;3,7]	4,9 [3,6;6,4]	0,0002*
ExcMax	10,2 [7,9;13,5]	14,2 [11,4;15,9]	0,0036*
ExcMin	-6,9 [-9,5;-3,2]	-3,2 [-5; -1,9]	0,0004*
ExcSD	3,8 [2,9;5,4]	5,3 [3,6;5,6]	0,08
SDI-16/ Tmsv-16	17 [10,4;24,7]	11,4 [6,3;21,7]	0,13
Tmsv-12SD	16,5 [8,4;25,7]	13,4 [1,2;21]	0,21
Tmsv-6 SD	17,2 [7,1;27,9]	13 [1,1;25,3]	0,21

Продолжение таблицы 4

Tmsv-16 Dif	48,5 [27;68,2]	50,9 [20,7;69,2]	0,7
Tmsv-12Dif	39,4 [24,3;64,8]	50,1 [5,3;68,1]	0,7
GLS	-4,5 [-7;0,6]	-8,1 [-9,3;-6,4]	0,004*

Примечание - ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD – параметры сегментарной сократимости ЛЖ, Tmsv16-SD /SDI-16, Tmsv-12SD, Tmsv-6SD, Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif – параметры МД. 3D ФВ – фракция выброса трехмерной модели

*- значимые различия при $p < 0.05$

При детальном сравнении длительности QRS, в каждой сопоставленной точке стимуляции, значимые различия продемонстрированы в точке 2 стимуляции ($p=0,033$), при $p < 0.05$.

Показатель глобальной продольной деформации (ГД или GLS) составил $-6,5[-10,9; -15,4]$ для всей выборки, и значимо различался для эпикардиальной ($-4,5 [-7;0,6]$) и для эндокардиальной ($-8,1 [-9,3; -6,4]$) стимуляции ($p=0,004$, согласно критерию Вилкоксона, $p < 0,001$ – согласно методу смешанных моделей) Значимые различия продемонстрированы и при анализе в различных точках стимуляции. В точке 1 - $p=0,003$ и в точке 2 - $p=0,004$, при $p < 0.005$.

Полученные полуколичественные параметрические трехмерные (RT3DE) индексы сегментарной экскурсии и сократимости миокарда, такие как ExcAvg ($p < 0,001$), ExcMax ($p=0,001$), Excmin ($p < 0,001$), а также показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ с использованием RT3DE ($p=0,003$) значимо различались в зависимости от метода стимуляции как при анализе с помощью дисперсионного анализа ANOVA, так и по критериям Вилкоксона. Значимые различия продемонстрированы в точках 1 и 2 для ExcAvg ($p=0,021$ и $p=0,011$), в точках 1 и 4 - для ExcMax ($p=0,02$ и $p=0,03$) и в точке 2 - для ExcMin ($p=0,011$) и представлены на рисунке 6.

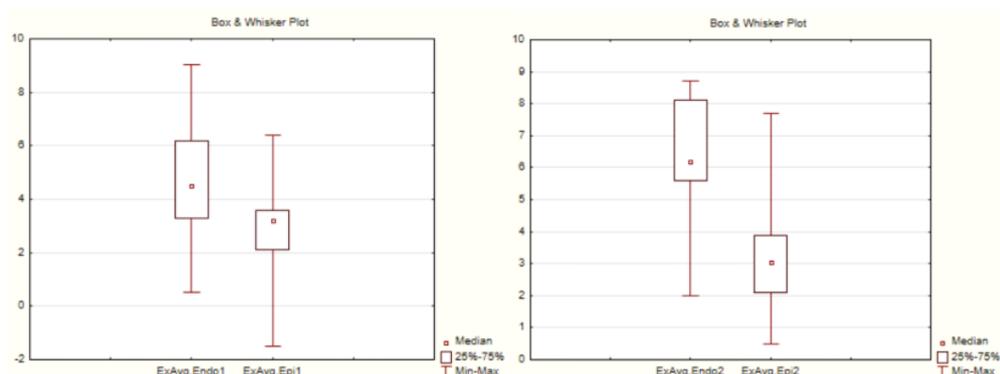


Рисунок 6 - Диаграмма размаха значений ExcAvg для эндо- и эпикардиальной стимуляции

При сравнительном анализе фракции выброса, рассчитанной в трехмерном режиме выявлено преимущество эндокардиальной стимуляции над эпикардиальной.

По показателю Tmsv-6SD в точке стимуляции 2 также выявлено значимое различие в пользу эндокардиальной стимуляции ($p=0,018$) при $p < 0.05$.

Полученные полуколичественные параметрические RT3DE индексы сегментарной экскурсии, сократимости и диссинхронии миокарда, а также данные ЭКГ методов оценки ВЖД диссинхронии и ГПД показали преимущество эндокардиальной стимуляции при анализе с помощью различных статистических алгоритмов. Данные оказались сопоставимы между собой при использовании различных, применимых в данной модели, математических критериев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная ресинхронизирующая терапия - очень сложный динамический метод лечения, на эффективность которого влияет множество факторов. За почти тридцатилетний опыт использования, акценты расставлялись на разные аспекты эффективности терапии. Это и правильный отбор пациентов, и различные варианты оптимизации устройства. В последние годы особый интерес представляет левожелудочковая стимуляция и возможность влияния на более гомогенный и физиологический вариант активации левого желудочка и его сокращения. В литературе представлены несколько основных направлений. Это и так называемая многополюсная и многоточечная стимуляция (Sohal M., et al., 2015), и применения альтернативных методик позиционирования ЛЖ электрода (Gamble J.H.P., et al., 2018) (Bracke F.A., et al., 2012), возможность «таргетной» стимуляции ЛЖ и селективной стимуляции ЛНПГ (Toding Labi D.N., et al., 2022). По всем направлениям ведется активный научный поиск с учетом научно-технического прогресса и накопления опыта работы с СРТ-устройствами. Несмотря на значительное количество проведенных исследований и огромную доказательную базу, сегодня мы не можем сказать, что получили ответы на все животрепещущие вопросы. Кроме того, особый интерес представляет разработка визуализационных методов в целях стандартизации и унификации подходов к оценке МД. Интерес к изучению МД то стихает, то возобновляется с учетом эволюции методов визуализации. И если ранее она рассматривалась с позиций предсказания ответа на СРТ-процедуру, необходимую при отборе пациентов, то на сегодня, ключевым направлением является возможность сопоставления зон поздней активации с полюсом стимулирующего электрода или так называемая «таргетная» терапия (Fakhar K.Z., et al., 2012).

ВЫВОДЫ

1. Использование трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени позволяет более точно и воспроизводимо оценить глобальную и сегментарную сократимость левого желудочка и рассчитать индекс внутрижелудочковой механической диссинхронии и визуализировать зоны поздней активации.

2. Используемая методика сравнения эндо- и эпикардальной стимуляции на базе трехмерной модели левого желудочка, с расчетом параметров глобальной и сегментарной сократимости, позволяет эффективно проводить оценку механической диссинхронии и определять зону поздней активации в качестве целевой, для оптимизации позиции левожелудочкового электрода.

3. Полученные полуколичественные трехмерные индексы сегментарной сократимости миокарда, такие как E_{xcAvg} , E_{xstax} , E_{xsmn} ($p < 0,001$), и глобальной сократимости, такие как фракция выброса ($p = 0,003$), индекс глобальной продольной деформации (ГД или GLS) ($p < 0,001$), значительно различались в зависимости от точки и метода стимуляции.

4. Эндокардиальная стимуляция имеет преимущества с точки зрения улучшения сократительной способности миокарда, уменьшения степени механической диссинхронии сразу, при начале проведения стимуляции.

5. Индекс диссинхронии SDI-16 ($r = 0,42$, $p = 0,001$) является надежным воспроизводимым параметром механической диссинхронии, коррелирующим с длительностью комплекса QRS, параметрами глобальной и сегментарной сократимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При технической невозможности канюляции коронарного синуса, а также в группе нереспондеров на предыдущую сердечную ресинхронизирующую терапию, в связи с невозможностью достижения целевых позиций полюса левожелудочкового электрода или высоким риском стимуляции диафрагмального нерва, возможно рассматривать вариант альтернативной доставки левожелудочкового электрода эндокардиальным способом.

2. Для достоверного измерения степени механической диссинхронии, основанного на углонезависимой трехмерной методике определения времени достижения минимального объема 16-ти сегментов 16-сегментной модели левого желудочка, целесообразно применять критерий диссинхронии SDI-16.

3. Целесообразно выполнять трехмерное эхокардиографическое исследование в режиме реального времени с целью определения зон поздней активации для определения целевых позиций точки левожелудочковой стимуляции с целью гомогенизации левожелудочкового сокращения и улучшения левожелудочкового ответа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая модификация методики эндокардиальной стимуляции позволит имплантировать устройство сердечной ресинхронизирующей терапии пациентам с анатомическими особенностями ветвей коронарного синуса или потенциальным

«неответчикам» на терапию. Кроме того, возможность маневрирования полюсом эндокардиального левожелудочкового электрода для сопоставления с зонами поздней активации, в качестве интраоперационной неинвазивной визуализации, позволит оптимизировать левожелудочковый ответ в рамках ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мамедова, А.И. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени в оценке левожелудочковой диссинхронии/ А. Мамедова, Т. Любимцева, А. Козленок, Д. Лебедев, и др.// Трансляционная медицина. – 2023. - №10(1). – С. 14-24

2. Мамедова, А.И. Сравнение эндо- и эпикардиальной левожелудочковой стимуляции: трехмерное эхокардиографическое исследование/ А. Мамедова, Т. Любимцева, А. Козленок, Д. Лебедев, и др.//Вестник аритмологии. – 2024. - №31(1). – С. 5-13

3. Мамедова, А.И. Механическая диссинхрония у пациентов с ХСН при блокаде левой ножки пучка Гиса/ А. Мамедова, Т. Любимцева, А. Козленок, Д. Лебедев, и др.// Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. - №39(3). – С. 72-79.

4. Новые подходы к оценке внутрижелудочковой диссинхронии/ А. Мамедова, Т. Любимцева, А. Козленок, Д. Лебедев// Материалы к Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования Санкт-Петербургской Городской многопрофильной больницы №2: «Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре. – 2023. – С. 211-216.

5. Влияние эндо- и эпикардиальной левожелудочковой стимуляции на регионарную сократимость миокарда в эхокардиографическом исследовании/ Мамедова А.И., Козленок А.В., Лебедев Д.С., [и др.]/Сборник тезисов форума «Кардиостим-2023»//Под ред. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В. - Санкт-Петербург: СПбКО им. Г.Ф. Ланга НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, Институт кардиологической техники Санкт-Петербург, 2023. – С.44.

6. Неинвазивное сравнение эндо- и эпикардиальной левожелудочковой стимуляции в остром опыте/ Мамедова А.И., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С., [и др.]/Материалы Четвертого Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» совместно с XIV научно-практической конференцией с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»; XXII семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы

экспериментальной и клинической кардиологии» /Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2023. – С.168.

7. Сравнение различных типов изолированной левожелудочковой стимуляции при помощи трехмерной Эхо-Кг визуализации/ Мамедова А.И., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С.// Сборник тезисов VII Международного конгресса, посвященного А.Ф. Самойлову: «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины»/ Российский кардиологический журнал. 2024/Под. Ред. д.м.н. Терегулова Ю.Э. – Казань: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", 2024. – С. 5. - 29(6S):1-92 doi:10.15829/1560-4071-2024-6.

8. Оценка изолированной левожелудочковой стимуляции при помощи трехмерной Эхо-кг визуализации/ Мамедова А.И., Козленок А.В., Лебедев Д.С.// Материалы конференции пятого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» совместно с XV научно-практической конференцией с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология»; XXIII научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии»/Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2024. – С.108