

на правах рукописи

**Морелли Ольга Даниеловна**

**Клинико-ультразвуковые корреляты сердечной ресинхронизирующей терапии  
у больных хронической сердечной недостаточностью**

14.01.05 – кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2013**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Российской академии медицинских наук.

**Научные руководители:**

Член-корреспондент РАМН

Доктор медицинских наук, профессор

**Голухова Елена Зеликовна**

**Официальные оппоненты:**

**Алехин Михаил Николаевич** – профессор кафедры терапии кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральное научно-исследовательское учреждение» УД Президента РФ, доктор медицинских наук.

**Ключников Иван Вячеславович** - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и миниинвазивной коронарной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Российской академии медицинских наук, специальность «кардиология» - 14.01.05.

**Ведущая организация:** **Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского**

Защита диссертации состоится «22» февраля 2013 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552, г.Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «17» февраля 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

Доктор медицинских наук

**Газизова Д.Ш.**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется высокой инвалидизацией, смертностью и чрезвычайно большими затратами на лечение. Дисфункция миокарда с его структурным ремоделированием является ключевым звеном в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность сопровождается замедлением внутрисердечной проводимости, что обычно, на поверхностной электрокардиографии проявляется полной блокадой левой ножки пучка Гиса (Jarcho JA. 2005). Такие нарушения проводимости могут проявляться в виде механической «диссинхронии» с замедлением возбуждения и сокращения ЛЖ. В результате возникает механическая неоднородность сокращения миокарда, которая приводит к нарушению насосной функции (van Campen CMC, Visser FC. 2006). Использование методов электрокардиостимуляции позволяет не только восстановить нарушения ритма и проводимости, но и улучшить систолическую и диастолическую функции миокарда. Новым и активно развивающимся методом лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) (Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревитшвили, 2009), где с помощью бивентрикулярной электрокардиостимуляции добиваются синхронизации электрической активности правого и левого желудочков, что приводит к улучшению сократимости сердца (Abraham W.T., 2006). СРТ проводится с целью нормализации времени активации ЛЖ, восстановления координированного сокращения и механической эффективности миокарда. При использовании СРТ у больных с II - IV ФК по NYHA и внутрижелудочковой диссинхронией улучшается качество жизни,

стабилизируется функциональный класс и повышается выживаемость больных.

На отдаленном этапе СРТ также может активировать обратное ремоделирование миокарда, приводя к уменьшению патологической дилатации и улучшению его насосной функции. Важным является также то, что общая смертность при использовании СРТ на фоне оптимальной лекарственной терапии снижается на 40% (Rivero-Ayerza M., Garsia-Garsia H., 2006). СРТ необходимо рассматривать как часть обычной терапии у пациентов с умеренной и выраженной ХСН и диссинхронией левого желудочка, подтвержденной данными ЭхоКГ, в дополнение к медикаментозному лечению. Следует отметить, что до 30% пациентов не получают пользы от проведения СРТ, и это остается движущим фактором, обуславливающим множество исследований в данной области, направленных на оптимизацию отбора больных на этот вид терапии (Reuter S, et al, 2002; Kass D.A., 2003). Перспективными методами изучения функции сердечной мышцы и нарушений координированной работы отдельных участков миокарда, объединяемым термином внутрисердечная диссинхрония, являются не только такие стандартные методы, как электрокардиография (ЭКГ) и двухмерная эхокардиография (2D – ЭхоКГ), но и достаточно новые методики - трехмерная ЭхоКГ, тканевая доплерография миокарда с использованием модуля количественного анализа Strain Rate Imaging (SRI), и достаточно новый метод – двухмерная деформация (2D Speckle Tracking) (Алехин М.Н., 2005). Особый интерес представляет изучение клинико-ультразвуковой взаимосвязи у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза с имплантируемыми БВС.

### **Цель исследования**

Сравнительный анализ прогностических возможностей различных клинико-инструментальных показателей при отборе больных с хронической сердечной недостаточностью разного генеза для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и обосновать методологические аспекты и алгоритмы применения различных ультразвуковых методик, позволяющих оптимизировать отбор пациентов с хронической сердечной недостаточностью на сердечную ресинхронизирующую терапию.
2. Изучить прогностические возможности клинико-инструментальных показателей в отношении подбора респондентов на сердечную ресинхронизирующую терапию у изучаемой группы больных.
3. Определить эффективность коррекции внутрисердечной диссинхронии и клиническую динамику сердечной недостаточности с помощью ресинхронизирующей терапии.
4. Определить связь биохимических маркеров (BNP и NT-pro BNP) с эффективностью сердечной ресинхронизирующей терапии после имплантации БВС.

### **Научная новизна**

Оценены возможности трехмерной ЭхоКГ и тканевого доплеровского исследования с модулем количественного анализа Strain Rate Imaging (SRI) в определении внутрижелудочковой диссинхронии у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. Впервые доказал свою эффективность в отборе больных на CRT достаточно новый метод - двухмерная деформация (Speckle Tracking). Выявлены новые диагностические ЭхоКГ параметры, согласно которым производится отбор больных на сердечную ресинхронизирующую

терапию. Проведена корреляция некоторых ЭхоКГ параметров с клиническими и электрофизиологическими показателями.

### **Практическая значимость**

Внутрисердечная электромеханическая диссинхрония приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности. Определение электромеханической диссинхронии имеет важное прогностическое значение и требует раннего активного выявления ее признаков для своевременного направления больных на лечение с использованием ресинхронизирующей терапии. В данной работе разработаны диагностические алгоритмы выявления внутрисердечной диссинхронии у больных с ХСН. Представленные в работе индексы диссинхронии, рассчитанные при трехмерной ЭхоКГ и при ТДИ с модулем количественного анализа Strain Rate Imaging, а также радиальная диссинхрония, оцененная по Spackle Tracking являются высокоинформативными признаками в отборе пациентов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

В 2-х исследуемых группах (1-ая группа – больные с ДКМП, 2-ая группа – больные с ИКМП) для оценки внутрижелудочковой диссинхронии применялись стандартная ЭхоКГ, трехмерная ЭхоКГ, тканевая доплерография миокарда с использованием модуля количественного анализа Strin Rate Imaging (SRI), и достаточно новый метод - двухмерная деформация (2D Speckle Tracking). Так, наличие внутрижелудочковой механической задержки (ВЖМЗ) более 130 мс до имплантации БВС привела к возрастанию ФВ ЛЖ и уменьшению КСО через год после проведения СРТ (в обеих группах отмечалась сильная

достоверная связь  $r = 0,70150$ ;  $p < 0,05$ ). Используя индексы диссинхронии, рассчитанные с помощью 3-мерной ЭхоКГ и ТДИ – SDI, Tmsv 16-Diff и Ts-SD для оценки внутрижелудочковой диссинхронии, в обеих группах отмечалась выраженная диссинхрония по данным показателям до проведения СРТ. Производилась корреляция между SDI и Ts-SD: в группе ДКМП получена высокая корреляция между индексами диссинхронии ( $r=0,84$ ;  $p<0,05$ ), в группе ИКМП умеренная корреляция ( $r= 0,52$ ;  $p<0,05$ ). При сравнении SDI и Tmsv 16-Diff с ФВ ЛЖ в группе ДКМП выявлена сильная прямая связь ( $r=0,699$   $p=0,0106$ ), а в группе ИКМП умеренная прямая связь ( $r=0,44$   $p=0,001$ ). Определение биохимических маркеров BNP и NT-pro BNP в 2-х группах показало уменьшение данных показателей после проведения СРТ. Корреляционный анализ NT-pro-BNP и BNP с ФВ ЛЖ и КСО продемонстрировал достоверную сильную связь между этими показателями в 2-х группах. Таким образом, определение маркеров можно использовать в качестве дополнительных критериев в определении респондентов на проведение СРТ.

Для оценки внутрижелудочковой диссинхронии с помощью 2-мерной деформации (Speckle Tracking) рассчитывали радиальную и продольную диссинхронию. У больных ИКМП радиальная диссинхрония является лучшим предиктором ответа на СРТ, чем у больных с ДКМП. Продольная диссинхрония достоверно не различалась между группами ( $p < 0,078$ ).

Производился анализ клинико-инструментальной взаимосвязи ФК СН по NYHA с КСО, КДО, ФВ ЛЖ и индексами внутрижелудочковой диссинхронии - Ts-SD, SDI, Tmsv 16-Diff. Получена достоверная сильная связь в 2-х группах между данными показателями ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении длительности QRS с Ts-SD, SDI и Tmsv 16-Diff выявлена слабая и недостоверная корреляция в 2-х группах ( $p < 0,057$ ).

Таким образом предикторами ответа на СРТ являются: внутрижелудочковая механическая задержка (ВЖМЗ)  $> 130$  мс, межжелудочковая механическая задержка  $> 40$  мс, индекс диссинхронии по ТДИ -  $Ts-SD > 33$  мс, индексы систолической диссинхронии по 3-х мерной ЭхоКГ -  $SDI > 6,9$  % и  $Tmsv\ 16-Diff > 7,5$  %, радиальная и продольная диссинхрония по Speckle Tracking  $> 130$  мс.

### **Практическая реализация результатов работы**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику и применяются в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии и лаборатории ЭФИ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 17 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в ноябре 2011 г. (г. Москва); 4 Всероссийском съезде аритмологов в июне 2011 г. (г. Москва); XIV Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (г.Москва 20-22 мая 2012); 61 Международный Конгресс Европейского Общества по сердечно-сосудистой хирургии (Дубровник, Хорватия 2012 г).

## **Публикации результатов исследования**

По теме работы опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи, 5 тезисов докладов и сообщений.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 35 графиков, 23 рисунков, 6 диаграмм и 13 таблиц, ссылки на 15 отечественных и 242 зарубежных литературных источников. Диссертация изложена на русском языке.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика пациентов**

Для решения поставленных задач в исследование были включены 40 пациентов, в возрасте 45-87 лет, средний возраст составил –  $61,73 \pm 10,4$  год, из них 32 мужчин и 8 женщин. По вариантам нозологических форм больные разделены на 2 группы: 1-ая группа -15 пациентов с ХСН ишемического генеза или ишемической кардиомиопатией (ИКМП), 2-ая группа - 25 пациентов ХСН не ишемического генеза или с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Все обследованные больные страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая была подтверждена на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии и лаборатории ЭФИ НЦССХ им А.Н. Бакулева, в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и

Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН. Тяжесть клинических проявлений ХСН определялась по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (Merck Manual of Diagnosis & Therapy, 2011). Из 40 пациентов основная группа представлена пациентами III ФК 20 (50 %), пациенты с ХСН IV ФК составили 14 (35 %), а пациенты с ХСН II ФК составили 6 (15 %). У всех пациентов изначально наблюдалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Синусовый ритм наблюдался у 21 больных и фибрилляция предсердий (ФП) у 19 пациентов. Всем больным с ФП была выполнена РЧА модификация АВ-узлового проведения.

**Критерии включения в исследование:** II - IV ФК по NYHA (ESC 2010); ФВ ЛЖ < 35 % (по методу Simpson); QRS > 130-150 мс на ЭКГ.

**Критерии исключения из исследования:** пациенты с плохим ультразвуковым окном, активный воспалительный процесс в сердце (миокардит, перикардит, ревматизм, инфекционный эндокардит); гемодинамически значимые первичные поражения клапанов (ревматизм, инфекционный эндокардит); онкологические заболевания в анамнезе.

### **Методы исследования больных**

Всем больным проводились: стандартная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, ТДИ в режиме SRI (Strain Rate Imaging) с оценкой сегментарной систолической скорости и деформации (S), а также с расчетом индексов диссинхронии – Ts-SD и Ts-diff. Трехмерное изображение получали из апикальной 4-х камерной позиции при оптимальной визуализации эндокарда ЛЖ, с применением трехмерного датчика X-3 (Philips iE-33) с дальнейшим полуавтоматическим построением 16-сегментарной модели ЛЖ (Рис.1) и расчетом индексов систолической диссинхронии – SDI и Tmsv 16-Diff.

Анализ данных в режиме SRI и 3D-ЭхоКГ проводился на программном обеспечении QLAB 7.0 (Philips 7) (Рис. 2).

Рисунок 1. 3-хмерная модель ЛЖ.

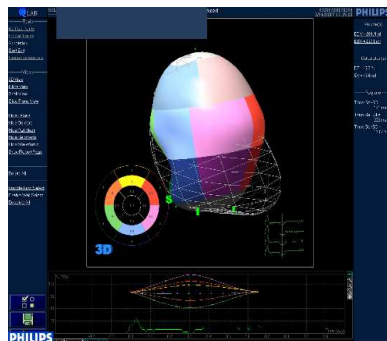


Рисунок 2. Индексы диссинхронии, рассчитываемые в автоматическом режиме (SDI и Tmsv 16-Diff).



Производилась оценка внутрижелудочковой диссинхронии с помощью 2-х мерной деформации (Speckle Tracking), а именно оценка радиальной и продольной диссинхронии. Радиальная диссинхрония определялась как разница между временными пиками деформационных кривых 2-х сегментов: передне-перегородочным и задним сегментами ЛЖ. Если этот интервал составляет 130 мс и более ( $\Delta t$ ), говорят о наличии внутрижелудочковой диссинхронии.

Также у всех исследуемых больных определялся уровень биохимических маркеров BNP и NT-про BNP до имплантации СРТ и через год после имплантации СРТ.

**Статистическая обработка** данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, Stat Soft Inc. (США).

### Результаты исследования и обсуждение

В 2-х группах наблюдалось изначальное увеличение объемных показателей: так в группе с ДКМП КСО составил  $169,13 \pm 81,37$  мл (минимальный 93 мл, максимальный 364 мл), а КДО -  $253,83 \pm 92,45$  мл (минимальный 105 мл, максимальный 460 мл); в группе ИКМП КСО -

153,21±94,26 мл (минимальный 75 мл, максимальный 374 мл), а КДО - 230,14±102,22 мл (минимальный 95 мл, максимальный 448 мл), соответственно (Табл. 1).

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных до и после имплантации БВС.

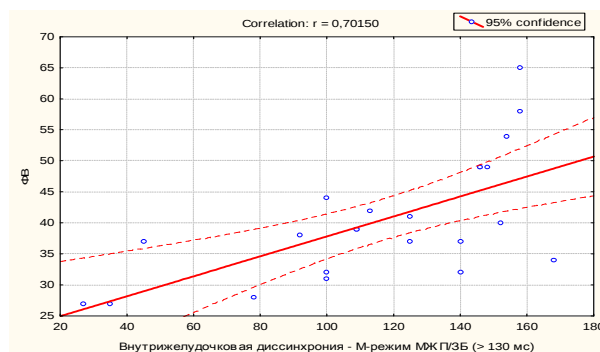
| Показатели | ДКМП                  |              | p       | ИКМП                  |              | p       |
|------------|-----------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|---------|
|            | До имплантации<br>СРТ | Через 1 год  |         | До имплантации<br>СРТ | Через 1 год  |         |
| QRS (мс)   | 159,67± 31,7          | 152,5± 19,57 | p=0,6   | 158,00±28,64          | 155±17,07    | p=0,46  |
| КСО (мл)   | 169,13±81,37          | 100,8±49,37  | p <0,05 | 153,21±94,26          | 123,42±68,96 | p <0,05 |
| КДО (мл)   | 253,83±92,45          | 175,1±65,7   | p <0,05 | 230,14±102,22         | 201,9±85,75  | p <0,05 |
| ФВ ЛЖ (%)  | 34,04±11,21           | 42,45±10,6   | p <0,05 | 37,4±14,5             | 45±11,89     | p <0,05 |

Средняя ФВ ЛЖ так же в обеих группах достоверно не различалась - была низкой: в 1-ой группе средняя ФВ составила 34,04±11,21 % (минимальная 22,83 %, максимальная 45,16 %); ФВ в 2-ой группе 37,4±14,5 % (минимальная 22,9 %, максимальная 52 %) соответственно.

Внутрижелудочковая механическая диссинхрония (ВЖМЗ), как показатель задне-септальной задержки, изначально наблюдалась в обеих группах и составила более 130 мс: 118,25±41,16 мс в группе ДКМП и 139,64±15,56 мс в группе ИКМП соответственно. В динамике после проведения СРТ в группе ДКМП наблюдается значительное снижение внутрижелудочковой механической задержки, а именно с 118,25±41,16 мс до 81,47±38,76 мс. В группе же ИКМП показатели ВЖМЗ снижаются не так значительно с 139,64±15,56 мс до 122,73±21,4 мс. По данным многих авторов (Delgado V. 2009) именно ВЖМЗ является строгим предиктором положительного ответа на СРТ. В динамике этот показатель также имел тенденцию к снижению в обеих группах. Корреляционный анализ ВЖМЗ с ФВ ЛЖ показал высокую прямую зависимость в обеих группах (в группе ИКМП  $r = 0,61171$ , а в группе

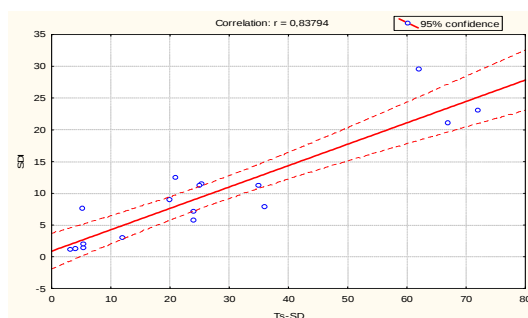
ДКМП  $r = 0,70150$ ;  $p < 0,05$ ) (График 1). Корреляционный анализ ВЖМЗ до имплантации БВС с КСО после имплантации показал высокую обратную зависимость также в обеих группах ( в группе ДКМП  $r = -0,74371$ , а в группе ИКМП  $r = -0,76124$ ).

**График 1. Корреляция внутрижелудочковой диссинхронии до имплантации БВС с ФВ ЛЖ после имплантации в группе ДКМП ( $r = 0,7$ ).**



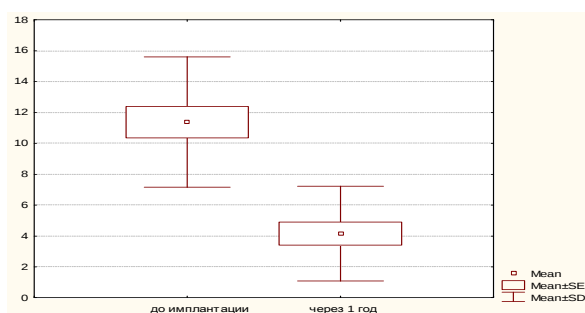
Для оценки внутрижелудочковой диссинхронии методом ТДИ (SRI) мы использовали индексы диссинхронии: Ts-SD (мс) и Ts-diff (мс), которые представляют собой дисперсию временных интервалов до максимальных систолических пиков Sm и максимальную временную разницу между исследуемыми сегментами. Данные индексы достоверно различались изначально между 2-мя группами: в группе ДКМП Ts-SD составил  $62,12 \pm 28,4$  мс, а Ts-diff -  $137,63 \pm 48,66$  мс; в группе ИКМП Ts-SD составил  $44,8 \pm 10,2$  мс, а Ts-diff -  $109,43 \pm 48,85$  мс. Оценивалась корреляционная связь между SDI (индекс диссинхронии, рассчитанный с помощью 3-хмерной ЭхоКГ) и Ts-SD: в группе ДКМП получена высокая корреляция между индексами диссинхронии SDI и Ts-SD ( $r=0,84$ ;  $p<0,05$ ), в группе ИКМП умеренная корреляция ( $r= 0,52$ ;  $p<0,05$ ) (График 2).

**График 2. Корреляция SDI с Ts-SD после имплантации в группе ДКМП**



Для оценки внутрижелудочковой диссинхронии методом 3-хмерной ЭхоКГ мы использовали расчеты систолических индексов диссинхронии: SDI (стандартное отклонение сегментарных временных значений достижения минимального объема ЛЖ ) и Tmsv 16-Diff (разница между минимальным и максимальным временем достижения минимального объема ЛЖ между 16 сегментами). Согласно систолическому индексу SDI мы получили выраженную диссинхронию в обеих группах: в группе ДКМП составил  $11,32 \pm 4,94$  % (от 1,13% до 18%) (Рис. 3); в группе ИКМП -  $9,92 \pm 4,75$  % (от 1 до 16 %). Индекс асинхронии Tmsv 16-Diff у пациентов с ДКМП составил  $42,7 \pm 4,64$  % (от 3,6 до 68 %); в группе ИКМП  $37,4 \pm 6,97$  % (от 3 до 67 %).

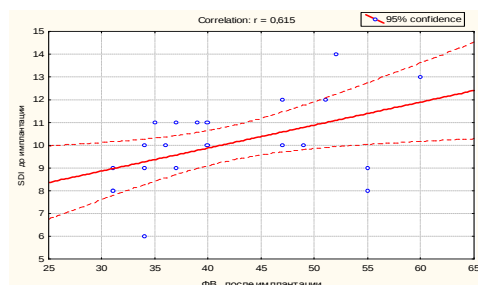
**Рисунок 3. Показатель SDI в группе ДКМП до и после имплантации.**



Проведен корреляционный анализ индекса систолической диссинхронии между SDI и ФВ ЛЖ в обеих группах. В группе ДКМП выявлена значительная прямая зависимость между ФВ после имплантации БВС и SDI до имплантации БВС ( $r=0,615$   $p=0,0056$ ) (График 3). В группе ИКМП выявлена умеренная прямая зависимость

между ФВ после имплантации БВС и SDI до имплантации БВС ( $r=0,44$   $p=0,001$ ).

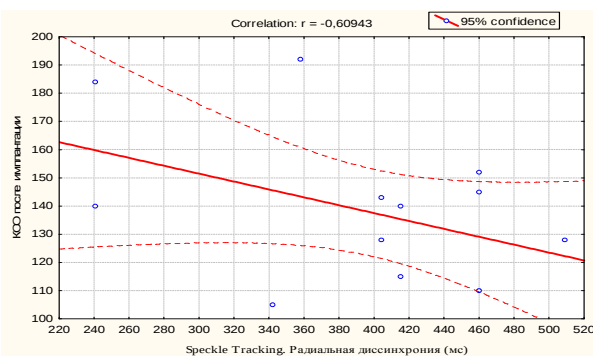
**График 3. Корреляция фракции выброса левого желудочка (%) и индекса систолической диссинхронии SDI (%) в группе ДКМП ( $r = 0,615$ )**



Для оценки внутрижелудочковой диссинхронии с помощью 2-хмерной деформации (Speckle Tracking) рассчитывали радиальную и продольную диссинхронию. У больных ДКМП отмечалось уменьшение радиальной диссинхронии с  $378 \pm 36$  мс до  $376 \pm 46$  мс (незначительные изменения); а у больных ИКМП – с  $460 \pm 5,7$  мс до  $239 \pm 69$  мс соответственно ( $p < 0,05$ ) (более значимые изменения).

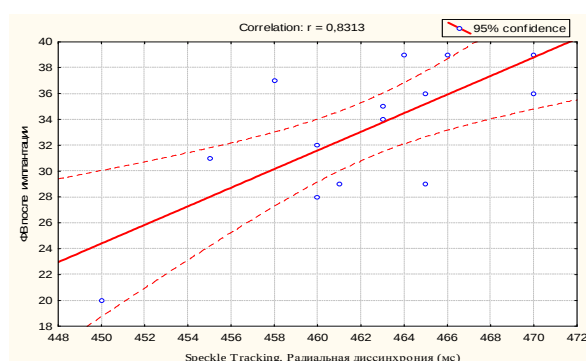
Проведен корреляционный анализ радиальной диссинхронии с ФВ ЛЖ и КСО в обеих группах. В группе ИКМП отмечалась сильная обратная зависимость между радиальной диссинхронией до имплантации БВС и КСО после имплантации БВС ( $r = - 0,60943$ ;  $p < 0,05$ ). В группе ДКМП отмечалась умеренная обратная корреляция между радиальной диссинхронией до имплантации БВС с изменением КСО после СРТ ( $r = - 0,59017$ ;  $p < 0,05$ ) (График 4).

**График 4. Корреляция радиальной диссинхронией до имплантации БВС и конечно-систолического объема после имплантации БВС в группе ИКМП.**



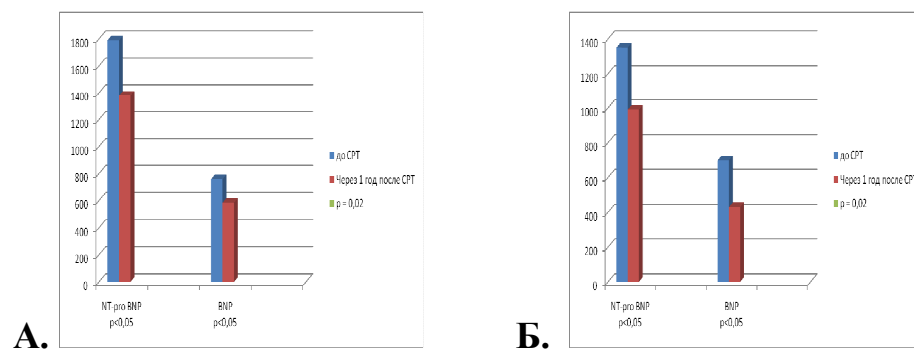
Также была получена сильная корреляция между радиальной диссинхронией с ФВ ЛЖ в группе ИКМП ( $r = 0,8313$ ;  $p < 0,05$ ) и умеренная корреляция в группе ДКМП ( $r = 0,42442$ ;  $p < 0,05$ ). Радиальная диссинхрония более информативна, чем продольная в качестве предиктора ответа на СРТ, и более выражена у больных с ИКМП, чем ДКМП (График 5).

**График 5. ИКМП. Корреляция радиальной диссинхронией до имплантации БВС и фракции выброса левого желудочка после имплантации БВС.**



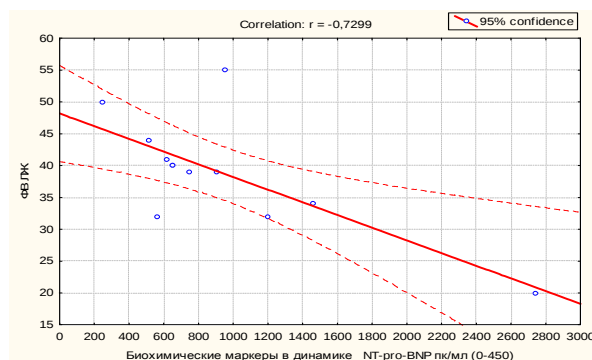
При анализе биохимических маркеров BNP и NT-pro BNP в 2-х группах обнаружено уменьшение данных показателей после проведения СРТ: так в группе ДКМП BNP уменьшается с  $770 \pm 573$  пг/мл до  $598 \pm 148$  пг/мл ( $P < 0,05$ ); NT-pro-BNP с  $1826 \pm 1725$  пг/мл до  $1368 \pm 1134$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). (Диаграмма 1). В группе ИКМП BNP уменьшается с  $677 \pm 243$  пг/мл до  $490 \pm 194$  пг/мл ( $P < 0,05$ ); NT-pro-BNP с  $1320 \pm 780$  пг/мл до  $1004 \pm 790$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) (Диаграмма 1).

**Диаграмма 1. Динамика BNP и NT-pro BNP в группе ДКМП (А) и ИКМП (Б).**



Так же анализировалась корреляция NT-pro BNP и BNP с ФВ ЛЖ и КСО, в следствии чего, получена сильная связь между этими показателями, т.е. с уменьшением биохимических маркеров после проведения СРТ, наблюдалось возрастание ФВ ЛЖ, а также уменьшение объемных показателей в обеих группах. Так в группе ДКМП была выявлена обратная высокая корреляция между NT-pro BNP и ФВ ЛЖ ( $r = -0,7299$ ;  $p < 0,05$ ); прямая высокая корреляция между NT-pro BNP и КСО ЛЖ ( $r = 0,72940$ ;  $p < 0,05$ ). В группе ИКМП обратная высокая корреляция между BNP и ФВ ЛЖ ( $r = -0,8451$ ;  $p < 0,05$ ); прямая высокая корреляция между BNP и КСО ЛЖ ( $r = 0,76431$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, показатели биохимических маркеров можно применять в качестве дополнительного критерия отбора больных с сердечной недостаточность на ресинхронизирующую терапию.

График 6. Корреляция NT-pro BNP с ФВ ЛЖ после имплантации БВС у больных ДКМП ( $r = -0,7$ ).



В ходе исследования мы провели корреляционный анализ ряда клинико-инструментальных/ультразвуковых показателей. Корреляция ФК СН по NYHA с КСО, КДО и ФВ ЛЖ продемонстрировала достоверную сильную связь в 2-х группах: с уменьшением ФК СН через год после имплантации БВС отмечалось снижение КСО и КДО и увеличение ФВ ЛЖ. Корреляция ФК СН по NYHA с индексами систолической диссинхронии, рассчитанные с помощью 3-мерной ЭхоКГ и ТДИ - SDI, Tmsv 16-Diff и Ts-SD продемонстрировала

достоверную сильную связь в 2-х группах: через год после имплантации БВС при снижении всех трех индексов диссинхронии отмечалось уменьшение ФК СН.

Сопоставляя индексы диссинхронии SDI, Tmsv 16-Diff и Ts-SD с маркером электрической внутрижелудочковой диссинхронии – QRS, мы выявили слабую и недостоверную корреляцию в 2-х группах.

Итогом нашего исследования было оценить результаты и определить выживаемость у всех пациентов от проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). В таблице 2 продемонстрированы клиничко-ультразвуковые показатели больных с ДКМП и ИКМП (статистически значимых различий между показателями до имплантации БВС у всех 40 пациентов с ДКМП и ИКМП не обнаружено), согласно которым всем 40 пациентам была показана ресинхронизирующая терапия.

**Таблица 2. Клиничко-ультразвуковые показатели до имплантации бивентрикулярного стимулятора.**

| Параметры                  | До имплантации БВС (n=40) |              | p     |
|----------------------------|---------------------------|--------------|-------|
|                            | ДКМП (n=25)               | ИКМП (n=15)  |       |
| QRS (мс)                   | 159,67±31,7               | 158±28,64    | 0,605 |
| ФВ (%)                     | 34,04±11,21               | 37,4±14,5    | 0,119 |
| ФК по NYHA                 | III-IV                    |              |       |
| ВЖМЗ (мс)                  | 118,32±41,16              | 139,64±15,56 | 0,087 |
| Ts-SD (мс)                 | 62,12±28,4                | 44,8±10,2    | 0,069 |
| SDI (%)                    | 11,32±4,94                | 9,92±4,75    | 0,084 |
| Tmsv 16-Diff (%)           | 42,7±4,64                 | 37,4±6,97    | 0,107 |
| Радиальная дис-я (ST) (мс) | 378±36                    | 460±45,7     | 0,081 |
| Продольная дис-я (ST) (мс) | 360±38                    | 409±59       | 0,075 |
| BNP (пг/мл)                | 770±573                   | 677±243      | 0,089 |
| NT-pro BNP (пг/мл)         | 1826±1725                 | 1320±780     | 0,217 |

Данные таблицы 3 демонстрируют результаты, которые были получены через год после проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Из 40 пациентов 5 больных (28 %) не «ответили» на сердечную ресинхронизирующую терапию (из них 3 – больные ИКМП, 2 – больные с ДКМП) (таблица 4). По-видимому это связано с большим рубцовым поражением в группе больных с ИКМП и с наличием объемных зон фиброзно измененного миокарда у больных в группе ДКМП.

У 35 респондентов (из них 23 – ДКМП, 12 - ИКМП) отмечается эффективность от проведения СРТ практически по всем показателям: ФВ ЛЖ возросла -  $42,45 \pm 10,06\%$  /  $45 \pm 11,89\%$ ; длительность комплекса QRS практически осталась такой же, как изначально  $152 \pm 9,57$  мс /  $155 \pm 7,07$  мс; ФК у данной группы больных уменьшился на один и составил II-III ФК по NYHA; уменьшилась ВЖМЗ -  $81,47 \pm 38,76$  мс /  $122,73 \pm 21,4$  мс; индексы диссинхронии (Ts-SD, SDI, Tmsv 16-Diff) так же уменьшились -  $45,9 \pm 15,1$  мс /  $35,8 \pm 7,2$  мс;  $4,85 \pm 2,1\%$  /  $5,14 \pm 1,68\%$ ;  $25,11 \pm 5,57\%$  /  $29,3 \pm 4,65\%$  соответственно; радиальная и продольная диссинхронии, оцененные по Speckle Tracking снизились до  $376 \pm 46$  мс /  $239 \pm 69$  мс и  $345 \pm 60$  мс /  $394 \pm 78$  мс соответственно; уровень BNP и NT-pro BNP так же имел тенденцию к снижению в обеих группах и составил  $598 \pm 148$  пг/мл /  $490 \pm 194$  пк/мл и  $1368 \pm 1134$  пк/мл /  $1004 \pm 590$  пк/мл соответственно.

Таблица 3. Клинико-ультразвуковые показатели у респондентов и нереспондентов после имплантации БВС.

| Показатели | ДКМП                  |                        | P             | ИКМП                  |                        | p      |
|------------|-----------------------|------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|--------|
|            | Респонденты<br>(n=23) | Нереспонденты<br>(n=2) |               | Респонденты<br>(n=12) | Нереспонденты<br>(n=3) |        |
| QRS (мс)   | $152 \pm 9,57$        | $170 \pm 20,2$         | <b>0,0056</b> | $155 \pm 7,07$        | $158,4 \pm 5,2$        | 0,0427 |

|                                   |             |           |              |             |          |               |
|-----------------------------------|-------------|-----------|--------------|-------------|----------|---------------|
| <b>ФВ (%)</b>                     | 42,45±10,06 | 34±5,2    | 0,041        | 45±11,89    | 35,4±2,7 | 0,048         |
| <b>ФК по NYHA</b>                 | II-III      | III-IV    |              | II-III      | III-IV   |               |
| <b>ВЖМЗ (мс)</b>                  | 81,47±38,76 | 130±10,1  | <b>0,006</b> | 122,73±21,4 | 136±16,7 | <b>0,0483</b> |
| <b>Ts-SD (мс)</b>                 | 45,9±15,1   | 60,2±10,8 | 0,0227       | 35,8±7,2    | 41,2±5,6 | <b>0,054</b>  |
| <b>SDI (%)</b>                    | 4,85±2,1    | 8,2±3,7   | 0,0031       | 5,14±1,68   | 8,5±2,8  | 0,014         |
| <b>Tmsv 16-Diff (%)</b>           | 25,11±5,57  | 38,1±5,4  | 0,0062       | 29,3±4,65   | 37±2,5   | 0,0339        |
| <b>Радиальная дис-я (ST) (мс)</b> | 376±46      | 400±50    | 0,317        | 239±69      | 395±36,7 | 0,0116        |
| <b>Продольная дис-я (ST) (мс)</b> | 345±60      | 356±58    | 0,780        | 394±78      | 400±26,8 | 0,895         |
| <b>BNP (пг/мл)</b>                | 598±148     | 420±184   | 0,0414       | 490±194     | 580±109  | 0,0223        |
| <b>NT-pro BNP (пг/мл)</b>         | 1368±1134   | 1700±820  | 0,0425       | 1004±590    | 907±420  | 0,0112        |

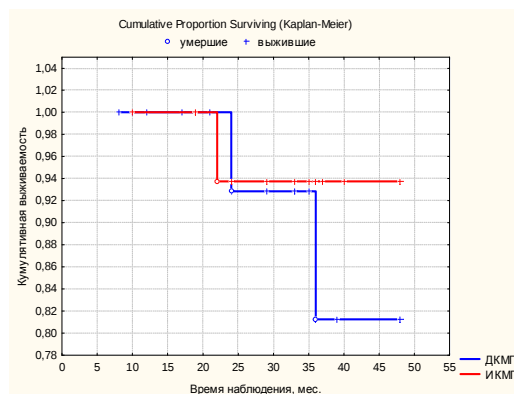
Анализируя выживаемость после проведения ресинхронизирующей терапии, наше исследование продемонстрировало уменьшение смертности, как за счет уменьшения смертности от сердечной декомпенсации, так и за счет уменьшения частоты внезапной смерти. Причем, характерная для СРТ обратимость ремоделирования левого желудочка, стойко поддерживается в течение длительного времени наблюдения, как у пациентов с ишемической, так и неишемической этиологией поражения миокарда.

Период наблюдения пациентов в нашем исследовании составил от 1-го до 4-х лет после имплантации БВС. 4-лентняя выживаемость для групп была оценена с помощью метода Каплана-Майера (график 7), в группе с ДКМП она составила 81,6±5,7% , в группе с ИКМП - 93,8±4,2%. Общая выживаемость для всех пациентов - 87,3±5,3 %.

Сравнение выживаемости в группах осуществлялось с помощью F-критерия Кокса. Статистически значимых различий в выживаемости

между группой с ДКМП и ИКМП не выявлено ( $p=0,846$ ) ( из 40 пациентов к концу нашего наблюдения умерло 3 пациента по причинам не связанных с сердечной деятельностью – 2-е в группе ДКМП, 1 – в группе ИКМП).

График 7. Анализ выживаемости (Каплан-Мейер)



Подводя итог всему вышеизложенному мы пришли к выводу, что СРТ улучшает заболеваемость и снижает смертность больных с СН. Но, тем не менее, 25-30 % больных являются нереспондентами на СРТ и наша работа тоже нашла этому подтверждение. В связи с этим в нашем исследовании мы попытались найти признаки, которые обладают диагностической и прогностической информацией в отборе больных на СРТ, а также идентифицировать какие из этих признаков, в качестве предиктора «ответа» на СРТ более информативны для больных ДКМП и ИКМП. По последним рекомендациям, на СРТ лучше «отвечают» больные с ФВ ЛЖ  $< 35\%$ ,  $QRS \geq 120-150$  мс, СН II-IV ФК по NYHA, БЛНПГ и больные с дилатационной кардиомиопатией (Auricchio A, Prinzen FW. 2011). СРТ необходимо рассматривать как часть обычной терапии у пациентов с умеренной и выраженной ХСН, в дополнение к медикаментозному лечению.

## ВЫВОДЫ

1. Диагностическими параметрами, позволяющими оптимизировать отбор пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию в

группах ДКМП и ИКМП являются: внутрижелудочковая механическая задержка (ВЖМЗ)  $>130$  мс, межжелудочковая механическая задержка  $>40$  мс, индекс диссинхронии по ТДИ -  $Ts-SD > 33$  мс, индексы систолической диссинхронии по 3-х мерной ЭхоКГ -  $SDI > 6,9$  % и  $Tmsv\ 16-Diff > 7,5$  %, радиальная и продольная диссинхрония по Speckle Tracking  $> 130$  мс.

2. Наиболее прогностически значимыми ультразвуковыми параметрами при отборе пациентов и оценки эффективности СРТ являются индексы внутрижелудочковой диссинхронии, рассчитанные с помощью трехмерной ЭхоКГ и тканевого доплеровского исследования с модулем количественного расчета Strain Rate Imaging-  $SDI$ ,  $Tmsv\ 16-Diff$ ,  $Ts-SD$ , а также показатели радиальной диссинхронии по Speckle Tracking.
3. У пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) отмечены менее выраженные эффекты СРТ. Количество нереспондентов в группе ИКМП составило 20 % пациентов, а в группе ДКМП 8 % пациентов.
4. Сердечная ресинхронизирующая терапия уменьшает внутрижелудочковую диссинхронию, что сопровождается уменьшением объемных показателей, возрастанию ФВ ЛЖ, улучшением ФК СН по NYHA, снижением уровня биохимических маркеров (BNP и NT-pro BNP), а также снижению индексов внутрижелудочковой диссинхронии –  $SDI$ ,  $Tmsv\ 16-Diff$ ,  $Ts-SD$ .

### **Практические рекомендации**

1. Больным с клиническими проявлениями ХСН и низкой ФВ наряду со стандартными эхокардиографическими методами, рекомендовано проведение ТДИ с модулем количественного расчета Strain Rate Imaging, трехмерной ЭхоКГ с построением 16 сегментарной модели ЛЖ и Speckle Tracking, с целью выявления внутрижелудочковой диссинхронии.

2. При отборе пациентов для проведения СРТ необходимо: ориентироваться на ширину комплекса QRS; оценивать внутри- ( $> 130$  мс) и межжелудочковую механическую задержку ( $> 40$  мс), индексы систолической диссинхронии, рассчитанные с помощью трехмерной эхокардиографии ( $SDI > 6,9 \%$ ;  $Tmsv\ 16-Diff > 7,5 \%$ ) и индекс диссинхронии, рассчитанный с использованием тканевого доплеровского исследования ( $Ts-SD > 33$  мс), а также динамику биохимических маркеров, которые являются дополнительными критериями эффективности СРТ.
3. При выявлении внутрижелудочковой механической задержки вышеописанными методами также рекомендовано проведение исследования Speckle Tracking, с целью определения радиальной диссинхронии как прогностически значимого предиктора эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. Критерием отбора больных на СРТ является наличие радиальной диссинхронии более 130 мс.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Голухова Е.З. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. / Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В., Морелли О.Д. // Креативная кардиология.–2011г.–№2.–с.9-35
2. Голухова Е.З. Роль 2-х мерной деформации - Speackle Tracking в определении предикторов ответа на СРТ у больных с ХСН различной этиологии. / Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В., Морелли О.Д. // Креативная кардиология.–2012г.–№1.–с 107-122.
3. Голухова Е.З. Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного

- шунтирования. / Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н., Морелли О.Д., Бегачев А.В. // Креативная кардиология.– 2012г.-№1.-с. 107-122.
4. Морелли О.Д. Клинико-ультразвуковые корреляты у больных хронической сердечной недостаточностью с бивентрикулярной стимуляцией. / Морелли О.Д., Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В., Бокерия Л.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».-2011г.-Том 12.-№6.-с.245.
  5. Голухова Е.З. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью в отдаленном периоде./ Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В. Морелли О.Д.// Анналы аритмологии. Приложение. Материалы 4 Всероссийского съезда аритмологов.-2011г.-№2.-с.255.
  6. Голухова Е.З. Диссинхрония у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. / Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Полякова И.П., Морелли О.Д., Мрикаев Д.В.// Анналы аритмологии. Приложение. Материалы 4 Всероссийского съезда аритмологов.-2011г.-№2.-с.362.
  7. Golukhova E.Z. The intraventricular dyssynchrony indexes as prognostic factors of cardiac resynchronization therapy./ Golukhova E.Z., Mashina T.V., Kakuchaia T.T., Mrikaev D.V., Morelly O.D.// The Journal of Cardiovascular Surgery (Minerva Medica) Supplement 1 to issue no 2|2012.
  8. Голухова Е.З., Клинико-ультразвуковые корреляты у больных хронической сердечной недостаточностью с бивентрикулярной стимуляцией. / Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В., Морелли О.Д. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».-2012г.-Том 1. -№.1.-с. 240.