

УДК 616.123

СОХРАННОСТЬ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА – ВАЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В., Савенкова Г.М., Лебедев Д.И.

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, e-mail: zlobinam@rambler.ru

Проведена оценка роли систолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией для отбора кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Для оценки систолической функции ПЖ измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой доплерографии (TDI) до проведения ресинхронизирующей терапии. Критерием положительного ответа на СРТ (группа респондеры) считалось обратное ремоделирование левого желудочка в виде снижения конечно-систолического объема КСО $\geq 15\%$ по сравнению с исходным значением и через 6 мес. после СРТ. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение систолической скорости трикуспидального клапана (cut off < 10 см/с), которое позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств с чувствительностью 85% и специфичностью 83%.

Ключевые слова: кардиоресинхронизирующая терапия, дисфункции правого желудочка, респондеры

PRESERVATION OF SYSTOLIC FUNCTION OF RIGHT VENTRICULAR AN IMPORTANT PREDICTOR OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V., Savenkova G.M., Lebedev D.I.

FSBI «RI Cardiology» SB RAMS, Tomsk, e-mail: zlobinam@rambler.ru

The evaluation of the role of right ventricular (RV) systolic dysfunction in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy for the selection of candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT). To assess RV systolic function was measured systolic velocity of tricuspid valve annulus at the side of the RV free wall by tissue Doppler (TDI). The criterion of positive response to CRT (responder group) considered reverse remodeling of the left ventricle, in the form of reduced end-systolic volume CSR $\geq 15\%$ compared to baseline and 6 months after CRT. Using ROC-analysis was determined threshold systolic velocity of the tricuspid valve (cut off < 10 cm/s), which allows you to select patients non-responder before implantation cardiac resynchronization devices with a sensitivity of 85% and a specificity of 83%.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, right ventricular systolic dysfunction, responders

Одним из новых перспективных способов лечения сердечной недостаточности (СН) является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции. Важным вопросом применения СРТ является отбор больных с прогнозом хорошего ответа на вмешательство [1, 4, 10].

В последнее время при отборе кандидатов на ресинхронизацию большей упор делается на использование не электрокардиографических, а эхокардиографических признаков диссинхронии, особенно основанных на использовании тканевой доплерографии [3, 6, 12]. Среди эхокардиографических предикторов успешности применения СРТ важное значение имеет наличие детектируемой различными ультразвуковыми методиками внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Однако 30% больных ХСН не отвечают адекватно на терапию СРТ, несмотря на наличие диссинхронии [10]. Вполне возможно, что ответ или отсутствие ответа на СРТ включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов (наличие жизнеспособного миокарда, степень фиброза, местоположение стимули-

рующего электрода), а не единый механизм диссинхронии ЛЖ [9].

В настоящее время нет оптимальных параметров для отбора кандидатов и предсказания ответа на СРТ.

Цель – оценить роль систолической функции ПЖ для отбора кандидатов на СРТ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 46 человек в возрасте 51 ± 12 лет, СН III-IV ФК по NYHA, 75% составили мужчины; 24 человека включены в группу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), 22 человек – группу ишемической кардиомиопатии (ИКМП). Пациенты соответствовали всем требованиям к применению СРТ, рекомендованные ВНОК. Маркером наличия диссинхронии считалось внутри-и межжелудочковая диссинхрония (дисперсия) > 40 мс [6].

Всем пациентам выполнялась коронарорентрикулография для верификации ИБС. Для проведения СРТ использовали имплантируемые устройства: аппараты Insync III Protect, Insync SentryAtlas + HF, Medtronic, Stratos LV. Для стимуляции правого желудочка электрод устанавливали в проекции верхушки или перегородочную область правого желудочка, для стимуляции левого желудочка (ЛЖ) – в наиболее латеральную коронарную вену. Результаты эффективности СРТ оценивали спустя 5–7 дней и к 6–12 месяцам после имплантации бивентрикулярного стимулятора.

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой системе EnVisor cv HDI фирмы Philips. Для оценки систолической функции ПЖ измеряли систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (Spж) на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой доплерографии (TDI). Согласно рекомендациям ASE при помощи двумерной эхокардиографии оценивали объемы камер и функцию желудочка, измеряли КДО и КСО по методу Симпсона с оценкой ФВ, УО, МОК. Также для оценки насосной функции ПЖ рассчитывался интеграл кровотока в выводном тракте ПЖ (VTI). Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-волновой доплерографии от фиброзных колец АВ клапанов (6 точек), определяя интервал между началом комплекса QRS ЭКГ и началом систолической скорости в миокардиальном сегменте. Наличие диссинхронии считалось при задержке сокращения, наиболее позднего по отношению к наиболее раннему сегменту > 40 мс. Для оценки межжелудочковой механической задержки (IVMD) определяли разницу периодов предызгнания ЛЖ и ПЖ. До и после бивентрикулярной стимуляции определялась толерантность к физической нагрузке с применением стандартного теста с 6-минутной ходьбой. Критерием положительного ответа на СРТ (группа респондеры) считалось обратное ремоделирование левого желудочка в виде снижения конечно-систолического объема КСО $\geq 15\%$ по сравнению с исходным значением и через 6 мес. после СРТ[8].

Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с помощью программы SPSS 19,0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Вилка, а также визуально – методом гистограмм. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической значимости предикторов ответа на СРТ использовали ROC-анализ. Диагностическая эффективность (или предсказательная способность) предиктора оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений площади под характеристической ROC-кривой AUC (Area Under the Curve). Данные представлялись в виде: среднее \pm стандартное отклонение. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно группы пациентов с ИКМП и ДКМП достоверно не различались. Клиническими респондерами через 6 месяцев после СРТ оказались 29 больных (63%). Не ответили на СРТ 17 больных (37%), из них с ДКМП – 6 больных (25%), с ИКМП – 11 (50%). В таблице представлены исходные характеристики респондеров и нереспондеров. Наибольшая доля нереспондеров наблюдалась в группе ИКМП.

Сравнение исходных характеристик респондеров и нереспондеров

Показатель	Нереспондеры (n = 17)	Респондеры (n = 29)	P-уровень значимости
1	2	3	4
Возраст (год)	52 \pm 11,2	50 \pm 13,1	0,31
мужчин (%)	75	66	0,68
NYHA III (%)	85	88	0,99
6-мин. тест (м)	296 \pm 84	332 \pm 63	0,11
QRS (мс)	157,2 \pm 22,8	153,2 \pm 13,6	0,98
Лечение			
– ингибиторы АПФ (%)	95	94	0,67
– β -блокаторы (%)	90	92	0,68
– диуретики (%)	100	97	0,81
– антагонисты альдостерона (%)	74	78	0,93
ФВ (%)	28,7 \pm 6,1	30,1 \pm 5,1	0,09
УО(мл)	78,6 \pm 17,9	72,8 \pm 21,2	0,34
КДО(мл)	270,8 \pm 70,2	235,04 \pm 74,1	0,10
КСО (мл)	193,33 \pm 57,89	163,2 \pm 59,02	0,09
IVMD (мс)	49 \pm 24,0	50,7 \pm 28,2	0,86
ВЖдисс (мс)	91,4 \pm 30,9	64,3 \pm 18,5	0,02
МЖдисс (мс)	86,7 \pm 44,6	68,5 \pm 16,1	0,04
ЧСС уд.в мин	72,0 \pm 6,0	73,8 \pm 7,2	0,155
Spж (см/с)	9,5 \pm 1,9	12,5 \pm 2,1	0,001
ПЖ(мм)	30 \pm 3,9	29 \pm 5,2	0,85

Окончание таблицы

1	2	3	4
СДПЖ(mmHg)	43,1 ± 13,9	37 ± 13,2	0,15
LV dP/dt max (mmHg/s)	515,8 ± 247,4	476,3 ± 160,5	0,89
ИСдиаст	0,72 ± 0,06	0,7 ± 0,05	0,40
ВИР(мс)	96,7 ± 38,3	109,3 ± 37,8	0,44
ЛП (мм)	52,4 ± 7,2	50,9 ± 4,8	0,38
КДД(mmHg)	14,9 ± 5,2	11 ± 6	0,04

Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КСО – конечно-систолический объем ЛЖ; УО – ударный объем кровотока, $Dp'dt_{max}$ – скорость увеличения давления в полости ЛЖ, вычисленный по форме доплеровского спектра митральной регургитации; IVMD – межжелудочковая механическая задержка, Вждисс – внутрижелудочковая диссинхрония; Мждисс – межжелудочковая диссинхрония, ЧСС – частота сердечных сокращений; Спж – систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана ЛП – размер левого предсердия, ПЖ – передне-задний размер правого желудочка, СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке, КДД – конечно-диастолическое давление ЛЖ, ИСдиаст – индекс сферичности; ВИР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ

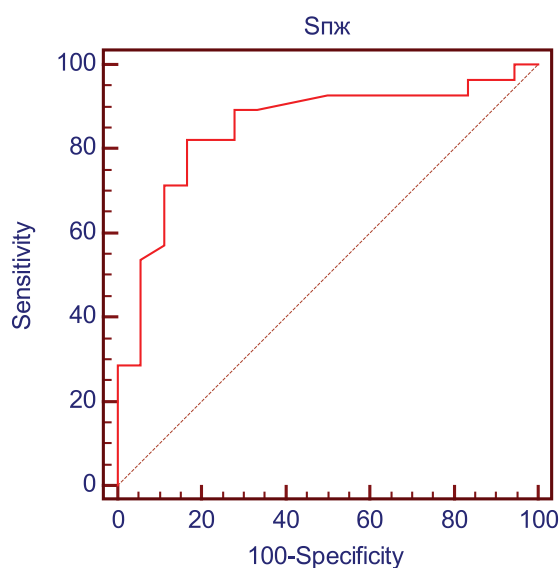
Из таблицы следует, что желудочковая диссинхрония является важнейшей детерминантой хорошего ответа на СРТ. Однако существуют и другие факторы, влияющие на эффект СРТ, в частности, сохранность систолической функции ПЖ. У нереспондеров отмечалась его дисфункция до имплантации бивентрикулярного стимулятора в виде снижения систолической скорости движения трикуспидального клапана Спж. Данная группа пациентов имела более высокие значения систолического давления в ПЖ(СДПЖ) и размеры ПЖ.

Ведущее значение в формировании насосной недостаточности ПЖ играет легочная гипертензия и повышение постнагрузки ПЖ. Следует отметить, что в группе пациентов с дисфункцией ПЖ во время суточного мониторинга ЭКГ до СРТ у 7(41%) пациентов зарегистрированы эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), а у 5(29%) – эпизоды неустойчивой ЖТ. Таким образом, все пациенты этой группы входили в группу высокого риска развития внезапной сердечной смерти.

Важно отметить, что группа нереспондеров имела более выраженную внутрижелудочковую диссинхронию Вждисс и более высокие значения КДД, что свидетельствует о повышении жесткости миокарда у данных больных. Наши данные подтверждают данные, опубликованные в работе Bernard A. et.al, посвященной влиянию дисфункции ПЖ на диссинхронию ЛЖ. Bernard A et.al. показал корреляционную зависимость продольной ЛЖ диссинхронии ($r = 0,47$ $p = 0,001$) от функции ПЖ в отличие от радиальной диссинхронии, не зависящей от функции ПЖ [7]. Взаимосвязь продольной систолической функции ПЖ

с продольной функцией ЛЖ была показана в работе Павлюковой Е.Н. и соавт. [5].

В ходе корреляционного анализа по результатам нашего исследования было обнаружено, что существует достоверная прямая корреляция между систолической скоростью движения свободной стенки левого желудочка и систолической скоростью трикуспидального клапана Спж $r = 0,7$ ($p < 0,001$)[2]. Эти данные подтверждают факт о важности межжелудочкового взаимодействия. Santamore W.P. et.al показал, что изменение сократимости свободной стенки ЛЖ может напрямую влиять на давление в ПЖ [11].



ROC-кривая систолической скорости движения трикуспидального клапана. AUC 0,85 95% ДИ (0,71–0,93) $p < 0,0001$, cut off < 10 чувствительность 85%, специфичность 83%

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что существует достоверная обратная корреляция между Спж и КДД $r = -0,47$ $p = 0,002$, СДПЖ $r = -0,48$ $p = 0,036$; прямая корреляционная зависимость между Спж и интегральным показателем насосной функции ПЖ ВТИ $r = 0,8$ $p = 0,00001$.

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимозависимости желудочков сердца, которая, вероятно, усиливается при ХСН. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН.

РОС-анализ показал, что систолическая функция ПЖ является важным предиктором для отбора кандидатов на СРТ (рисунок).

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что важное прогностическое значение в выявлении респондеров СРТ имеет не только наличие диссинхронии ЛЖ, но и сохранность систолической функции ПЖ. Систолическая скорость $S_{пж}$ менее 10 см/с с чувствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств.

Список литературы

1. Бокерия О.Л. Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности – мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований // *Annals Aritmologii*. – 2006. – № 1. – С. 11–21.
2. Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В. Диагностическое значение постурального теста при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии // *Вестник аритмологии*. – 2012. – № 68. – С. 45–49.
2. Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – М.: Изд-во Полиграфическая компания «Абис», 2007. – 128 с.
3. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Минин С.М., Соколов А.А. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2010. – Т. 25. – № 2. – С. 25–32.
4. Павлюкова Е.Н., Гусева О.В., Карпов Р.С. Продольная функция левого и правого желудочков у больных гипертонической болезнью, идиопатической кардиомиопатией (данные импульсного тканевого доплеровского исследования) // *Тез. докл. 4-го Съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине*. – Москва, 27–30 октября 2003. – С. 68–69.
5. Abraham W.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // *J. Card. Fail.* – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 369–380.
6. Bernard A., Donal E., Leclercq C., et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148, № 3. – P. 289–383.
7. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(20). – P. 2608–2624.
8. Gürel E., Tigen K. Selection of candidates for cardiac resynchronization therapy: late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance as a new and promising predictor of intra-

ventricular dyssynchrony // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2011. – Vol. 11(3). – P. 263–271.

9. Linde C., Ellenbogen K., McAlister F.A. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. S3–S13.

10. Santamore W.P., Lynch P.R., Heckman J.L., et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure // *J. Appl. Physiol.* – 1976. – Vol. 117. – P. 211–221.

11. Yu, C. M. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy / C. M. Yu, Q. Zhang, Y.S. Chan et al. // *Heart*. – 2006. – Vol. 19. – P. 422–428.

References

1. Бокерия О.Л. Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности: мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований // *Annals Aritmologii*. 2006. no. 1. pp. 11–21.
2. Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V. Diagnosticheskoe znanenie postural'nogo testa pri otbore pacientov dlja serdechnoj resinhronizirujushhej terapii // *Vestnik aritmologii*. 2012. no. 68. pp. 45–49.
2. Kuznetsov V.A. Serdechnaja resinhronizirujushhaja terapija: izbrannye voprosy. M.: Izd-vo Poligraficheskaja kompanija «Abis», 2007. 128 p.
3. Popov S.V., Savenkova G.M., Antonchenko I.V., Minin S.M., Sokolov A.A. Jeffekty kardioresinhronizirujushhej terapii v lechenii zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2010. T. 25. no. 2. pp. 25–32.
4. Pavljukova E.N., Guseva O.V., Karpov R.S. Prodol'naja funkcija levogo i pravogo zheludochkov u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni, idiopaticheskoj kardiomiopatii (dannye impul'snogo tkanevogo dopplerovskogo issledovanija) // *Tez. dokl. 4-go S#ezda Asociacii specialistov ul'trazvukovoj diagnostiki v medicine*. Moskva, 27–30 oktjabrja 2003. pp. 68–69.
5. Abraham W.T. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // *J. Card. Fail.* 2000. Vol. 6, no. 4. pp. 369–380.
6. Bernard A., Donal E., Leclercq C., et al. Impact of right ventricular contractility on left ventricular dyssynchrony in patients with chronic systolic heart failure // *J. Cardiol*. 2011. Vol. 148, № 3. pp. 289–383.
7. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation*. 2008. Vol. 117(20). pp. 2608–2624.
8. Gürel E., Tigen K. Selection of candidates for cardiac resynchronization therapy: late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance as a new and promising predictor of intraventricular dyssynchrony // *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011. Vol. 11(3). pp. 263–271.
9. Linde C., Ellenbogen K., McAlister F.A. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations // *Heart Rhythm*. 2012. Vol. 9, no. 8. pp. S3–S13.
10. Santamore W.P., Lynch P.R., Heckman J.L., et al. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure // *J. Appl. Physiol*. 1976. Vol. 117. pp. 211–221.
11. Yu, C. M. Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy / C. M. Yu, Q. Zhang, Y.S. Chan et al. // *Heart*. 2006. Vol. 19. pp. 422–428.

Рецензенты:

Репин А.Н., д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск;
Кайгородова Е.В., д.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 15.01.2014.