

Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении

Чумарная Т. В.^{1,3}, Любимцева Т. А.^{1,2}, Лебедева В. К.², Гасимова Н. З.², Лебедев Д. С.^{1,2}, Соловьёва О. Э.^{1,3}

Цель. Оценить связь между изменением межжелудочковой электрической задержки (МЖЭЗ) при естественном ритме и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с квадриполярными левожелудочковыми (ЛЖ) электродами.

Материал и методы. В ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 48 пациентов с имплантированными СРТ устройствами с квадриполярными ЛЖ электродами, обследованных через 3, 6, 12, 24 мес. после операции. Респондерами на СРТ считались пациенты, у которых наблюдалось снижение конечно-систолического объема (КСО) более чем на 10% по сравнению с дооперационным. Для проверки гипотезы о целесообразности выбора максимальной МЖЭЗ при установке активного полюса ЛЖ электрода группа пациентов была разбита на две подгруппы: одна с максимальной МЖЭЗ (max МЖЭЗ, n=24), другая — при невыполнении этого условия (n=24).

Результаты. Обнаружена корреляция между изменениями МЖЭЗ и КСО, а также фракции выброса (ФВ) в сроке 6, 12 и 24 мес. после имплантации по сравнению с исходными значениями. В подгруппе с max МЖЭЗ при выборе активного ЛЖ полюса укорочение МЖЭЗ в послеоперационном периоде больше по абсолютной величине в каждый рассмотренный срок по сравнению со второй подгруппой, и в целом наблюдается более выраженное снижение МЖЭЗ за 24 мес. При этом в сроках 3, 6, 12 мес. после операции у пациентов с max МЖЭЗ наблюдается достоверно большее снижение КСО и, соответственно, больший прирост ФВ.

Построены прогностические модели ответа на СРТ в отдаленных сроках после имплантации. Значимыми предикторами оказались исходная МЖЭЗ, изменение МЖЭЗ в ранний послеоперационный срок до 3 мес. и факт выбора max МЖЭЗ. При этом ни один признак, взятый по отдельности, не позволял разделить респондеров и нереспондеров.

Заключение. Большему укорочению МЖЭЗ соответствуют большее снижение КСО и конечно-диастолического объема ЛЖ, также большее увеличение ФВ в долгосрочном послеоперационном периоде. Выбор активного полюса квадриполярного ЛЖ электрода в соответствии с максимальной МЖЭЗ сопровождается снижением доли нереспондеров, более выраженным снижением электрической диссинхронии желудочков и улучшением функциональных показателей систолической функции пациентов.

Ключевые слова: квадриполярные электроды, сердечная ресинхронизирующая терапия, межжелудочковая электрическая задержка, отдаленный послеоперационный период.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-14-00134.

¹ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург; ²ФГБУ НИИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-

Петербург; ³ФГБОУ ВО Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия.

Чумарная Т. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., н.с. научной лаборатории “Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий”, ORCID: 0000-0002-7965-2364, Любимцева Т. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, с.н.с. НИЛ клинической аритмологии НИО аритмологии, с.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., ORCID: 0000-0002-8651-7777, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. НИО аритмологии, врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Гасимова Н. З. — м.н.с. НИЛ нейромодуляции, ORCID: 0000-0002-3878-8783, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с., профессор кафедры хирургических болезней, врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. НИО аритмологии, в.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., ORCID: 0000-0002-2334-1663, Соловьёва О. Э. — д.ф.м.н., директор, зав. лабораторией математической физиологии им. Мархасина В. С., зав. научной лабораторией “Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий”, профессор кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chumarnaya@gmail.com

КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ПЖ — правый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографический.

Рукопись получена 15.06.2022

Рецензия получена 26.06.2022

Принята к публикации 02.07.2022



Для цитирования: Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Лебедева В. К., Гасимова Н. З., Лебедев Д. С., Соловьёва О. Э. Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5121. doi:10.15829/1560-4071-2022-5121. EDN YPXVTT

Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up

Chumarnaya T. V.^{1,3}, Lyubimtseva T. A.^{1,2}, Lebedeva V. K.², Gasimova N. Z.², Lebedev D. S.^{1,2}, Solovieva O. E.^{1,3}

Aim. To assess the association between changes in interventricular delay (IVD) and response to cardiac resynchronization therapy (CRT) during 24-month postoperative period in patients with quadripolar left ventricular leads.

Material and methods. This retrospective non-randomized study included data from 48 patients with implanted CRT devices with quadripolar left ventricular (LV) leads, examined 3, 6, 12, 24 months after operation. CRT responders were considered patients with a decrease in end-systolic volume (ESV) by more than

10% compared with preoperative. To test the hypothesis about the rationale for choosing the maximum IVD when installing the LV lead, the group of patients was divided into two subgroups as follows: one with the maximum IVD (IVDmax, n=24), the other — without this condition (n=24).

Results. A correlation was found between changes in IVD and ESV, as well as ejection fraction (EF) in the period of 6, 12 and 24 months after implantation compared to baseline. In the subgroup with IVDmax, the shortening of IVD in the postoperative period is higher at each considered period compared to the second subgroup, and in general, there is a more pronounced decrease in IVD over 24 months. At the same time, 3, 6, 12 months after surgery, patients with IVDmax show a significantly greater decrease in ESV and, accordingly, a greater increase in EF. Prognostic models of CRT response in the long term after implantation were created. Significant predictors were the initial IVD, changes in IVD in the early postoperative period and IVDmax selection. At the same time, not a single factor, taken separately, made it possible to separate responders and non-responders.

Conclusion. A greater shortening of the IVD corresponds to a greater decrease in LV ESV and EDV, as well as a greater increase in EF in the long-term postoperative period. The choice of quadripolar LV lead in accordance with the maximum IVD is accompanied by a decrease in the proportion of non-responders, a more pronounced decrease in electrical ventricular dyssynchrony and an improvement in systolic function.

Keywords: quadripolar leads, cardiac resynchronization therapy, interventricular delay, long-term postoperative period.

Relationships and Activities. The study was supported by the RSF grant № 19-14-00134.

¹Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia.

Chumarnaya T.V.* ORCID: 0000-0002-7965-2364, Lyubimtseva T.A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Lebedeva V.K. ORCID: none, Gasimova N.Z. ORCID: 0000-0002-3878-8783, Lebedev D.S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Solovieva O.E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Corresponding author:
chumarnaya@gmail.com

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 26.06.2022 **Accepted:** 02.07.2022

For citation: Chumarnaya T.V., Lyubimtseva T.A., Lebedeva V.K., Gasimova N.Z., Lebedev D.S., Solovieva O.E. Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5121. doi:10.15829/1560-4071-2022-5121. EDN YPXVTT

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) хорошо зарекомендовала себя в качестве помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых наблюдается систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и увеличение QRS-комплекса (>130 мс). Множество крупных проспективных рандомизированных исследований подтвердили потенциал СРТ для улучшения качества жизни, снижения госпитализаций и смертности от ХСН [1, 2]. Несмотря на достижения в технологии СРТ, значительное число (20-50%) пациентов считается “не ответившим” или “частично ответившим”, в зависимости от критерия, применяемого для оценки успешности терапии [1, 2].

Многочисленные исследования подтверждают, что частота ответа на СРТ связана с рядом факторов: отбор пациентов, программирование устройства, положения стимулирующих электродов [3, 4]. Характеристики пациентов, связанные с лучшим ответом на СРТ, включают женский пол, более длинный QRS при собственном ритме и неишемическую этиологию ХСН [3]. Традиционно положение электрода в ЛЖ определяется анатомическими критериями и возможностью доступа к эпикардиальной поверхности свободной стенки ЛЖ через коронарный синус. Ретроспективные исследования ряда крупных клинических испытаний показали незначительный эффект от изменения положения ЛЖ электрода в пределах анатомически пригодных для установки мест, среди них выделялись лишь апикальные позиции, которые показывают худшие результаты СРТ [5]. Напротив, в других исследованиях было показано, что расположение ЛЖ электрода в зоне поздней активации ЛЖ, в частно-

сти, за счет выбора полюса ЛЖ электрода с самой длительной из возможных межжелудочковой задержкой электрической активации между правым желудочком (ПЖ) и ЛЖ при естественном ритме были связаны с лучшим ответом на СРТ в краткосрочном периоде [5-7]. Межжелудочковая электрическая задержка (МЖЭЗ) определяется как время между активацией ПЖ и ЛЖ электродов при естественном ритме без стимуляции желудочков или при стимуляции с ПЖ электрода во время программирования устройства СРТ после имплантации. МЖЭЗ характеризует электрическую диссинхронию между желудочками сердца при отсутствии его искусственной стимуляции.

Мультиполярные ЛЖ электроды входят в повседневную практику СРТ, обеспечивая больше возможных мест для стимуляции в зоне анатомического доступа. Изменение вектора электрода может быть достигнуто путем стимуляции от разных полюсов без физического изменения положения электрода. Первоначально такие электроды были разработаны, чтобы избежать стимуляции диафрагмального нерва и/или продлить срок службы батареи за счет выбора полюсов с более низкими порогами захвата [8].

Однако до настоящего времени имеются лишь ограниченные данные о влиянии квадриполярных электродов на электрофизиологическое ремоделирование желудочков [9]. В частности, мы не обнаружили работ, в которых ранее была проведена оценка взаимосвязи между изменением МЖЭЗ и обратным ремоделированием ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде.

Цель настоящего исследования — оценить взаимосвязь между изменением МЖЭЗ и ответом на СРТ

в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с квадриполярными электродами.

Материал и методы

В ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 48 пациентов, которым были имплантированы устройства СРТ с квадриполярными электродами (Boston Scientific (75%); St.Jude Medical (19%); Medtronic (6%)) в период с декабря 2017 по декабрь 2018гг.

Критерии включения пациентов:

1. Пациенты с ХСН II-IV, функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца,
2. Возраст ≥ 18 лет,
3. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$,
4. QRS > 130 мс,
5. Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с текущими рекомендациями,
6. Стабильное состояние ≥ 30 дней,
7. Стабильная терапия ХСН ≥ 30 дней,
8. Пациент, подписавший форму информированного согласия, способный и готовый выполнять требования протокола, включая все исследования исходного уровня и последующего наблюдения.

Критерии невключения пациентов:

1. Острые заболевания (в настоящее время), либо наличие системной инфекции, либо сепсис,
2. Обратимые причины ХСН, например, заболевания щитовидной железы, острая алкогольная интоксикация, недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма,
3. Недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце (протезирование или реконструкция клапанов сердца; коронарное шунтирование) в течение предыдущих 3 мес.,
4. Декомпенсация сердечной недостаточности,
5. Механический протез трикуспидального клапана,
6. Медицинские состояния, ограничивающие ожидаемое выживание до < 1 года,
7. Беременность.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом.

Пациенты проходили обследование до СРТ, а также наблюдение через 3, 6, 12, 24 мес. после имплантации электрокардиостимулятора. Обратное ремоделирование ЛЖ оценивалось при каждом визите пациента с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) по изменению ФВ и конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов ЛЖ. Изменение КСО (ΔКСО) и КДО (ΔКДО) вычислялось как относительная разница между текущим значением объема и дооперационным показателем.

Изменение ФВ ЛЖ (ΔФВ) рассчитывалось как абсолютная разница между текущим и дооперационным значением ФВ ЛЖ. Респондерами на СРТ считались пациенты, у которых наблюдалось снижение КСО ЛЖ более чем на 10% по сравнению с дооперационным периодом [10].

У всех пациентов наблюдалась задержка активации ЛЖ электрода вследствие блокады левой ножки пучка Гиса. Имплантированная система с квадриполярным электродом позволяет при настройке протокола стимуляции после имплантации электрокардиостимулятора считать значения МЖЭЗ с каждого полюса на ЛЖ электроде и на основе этих данных выбирать активный полюс ЛЖ электрода для дальнейшей стимуляции. При интраоперационной настройке стимуляции и последующих визитах выбирался активный полюс ЛЖ электрода по следующим правилам: 1) должен быть обеспечен захват миокарда при оптимальных энергозатратах, т.е. при наиболее низком пороге стимуляции; 2) не должно быть стимуляции диафрагмы; 3) самая длительная МЖЭЗ. Для всех пациентов была зарегистрирована значительная МЖЭЗ на активном полюсе ЛЖ электрода при собственном ритме активации желудочков (117 ± 43 мс). Изменение МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ) в послеоперационном периоде оценивалось при помощи относительной разницы между текущим значением МЖЭЗ при очередном визите пациента и исходным при установке стимулятора (нулевой срок после имплантации) по отношению к значению МЖЭЗ в нулевой срок после имплантации.

Для проверки гипотезы о целесообразности выбора максимальной МЖЭЗ при установке устройства и при последующих визитах группа пациентов была разбита на две подгруппы по выбору вектора стимуляции: в подгруппу с максимальной МЖЭЗ ($n=24$) отобраны пациенты, которым в первые 6 мес. после имплантации был выбран активный полюс ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ по сравнению с другими полюсами; во вторую подгруппу попали пациенты ($n=24$), у которых по ряду причин (стимуляция диафрагмального нерва, отсутствие захвата) выбрать полюс с максимальной МЖЭЗ не представлялось возможным.

Дооперационные характеристики рассматриваемой группы приведены в таблице 1.

Статистический анализ и построение информационных прогностических моделей проведены с помощью программы IBM SPSS 23.0 (США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указано абсолютное значение и относительная величина в процентах, проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот < 5). Для парных сравне-

Таблица 1

**Дооперационные показатели для всей группы пациентов и подгрупп
с максимальной и немаксимальной МЖЭЗ**

Показатель	Все пациенты (n=48)	Максимальная МЖЭЗ (n=24)	Немаксимальная МЖЭЗ (n=24)	P
Мужской/женский пол, n (%)	34 (70%)/14 (30%)	17 (71%)/7(29%)	17 (71%)/7(29%)	0,995
Возраст, лет	62±10	64±11	61±10	0,228
Рост, см	172±10	172±10	172±8	0,798
Вес, кг	85±16	86±20	83±12	0,624
ИМТ, кг/м ²	29±5	29±6	28±4	0,634
Ишемическая КМП, n (%)	28 (58)	14 (58)	14 (58)	0,912
Дилатационная КМП, n (%)	20 (42)	10 (42)	10 (42)	0,809
Дистанция при ТШХ, м	354±78	346±34	352±95	0,515
II ФК ХСН, n (%)	32 (67)	17 (67)	15 (63)	0,649
III ФК ХСН, n (%)	16 (33)	7 (33)	9 (37)	0,565
ЧСС, уд./мин	70±17	73±19	67±14	0,600
ПБЛНПГ, n (%)	43 (90)	22 (92)	21 (88)	0,795
Синусовый ритм, n (%)	38 (79)	19 (79)	19 (79)	0,826
QRS, мс	184±28	191±28	204±30	0,208
P, мс	125±46	118±53	127±45	0,213
PQ, мс	204±43	198±54	209±33	0,198
QT, мс	489±52	475±49	505±51	0,079
RR, мс	930±223	928±280	942±159	0,327
ФВ ЛЖ, %	25±6	25±7	26±6	0,426
КСО ЛЖ, мл	197±65	188±81	198±42	0,437
КДО ЛЖ, мл	266±73	251±81	274±59	0,220
МЖЭЗ, мс	117±43	111±6	121±11	0,372

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка на активном полюсе при установке СРТ устройств, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ний связанных качественных характеристик использовался критерий Мак-Немара, при множественном сравнении делалась поправка на множественные сравнения.

Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm sd$) в случае подтверждения нормальности распределения признака, или медиана и [25%; 75%] процентиля в противном случае. Проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r=1,0-0,8$), умеренная ($r=0,79-0,6$) и слабая ($r=0,59-0,4$).

Для параметров, не имеющих нормального распределения, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney Test). Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции

Спирмена. Коэффициент, равный 0-0,29, означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3-0,69 — среднюю, 0,7-1,0 — сильную связь.

Парные сравнения двух связанных выборок проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Парные сравнения для более двух связанных выборок проводилось с помощью критерия Фридмана с последующим парным апостериорным сравнением групп, используя критерий Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения.

Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Прогностические модели ответа на СРТ строились с помощью логистической регрессии (метод пошаговой, критерий шагового отбора параметров: включение параметра в модель при значимости $\leq 0,05$; исключение параметра из модели при значимости $< 0,10$). Значимость модели оценивалась по критерию Хи-квадрат. Точность классификации модели оценивалась по ROC AUC (площадь под характеристической кривой) с последующей кросс-проверкой. Для модели приведены значимые нестандартизированные коэффициенты ($p < 0,05$), ROC AUC с доверительным интервалом, средняя точность

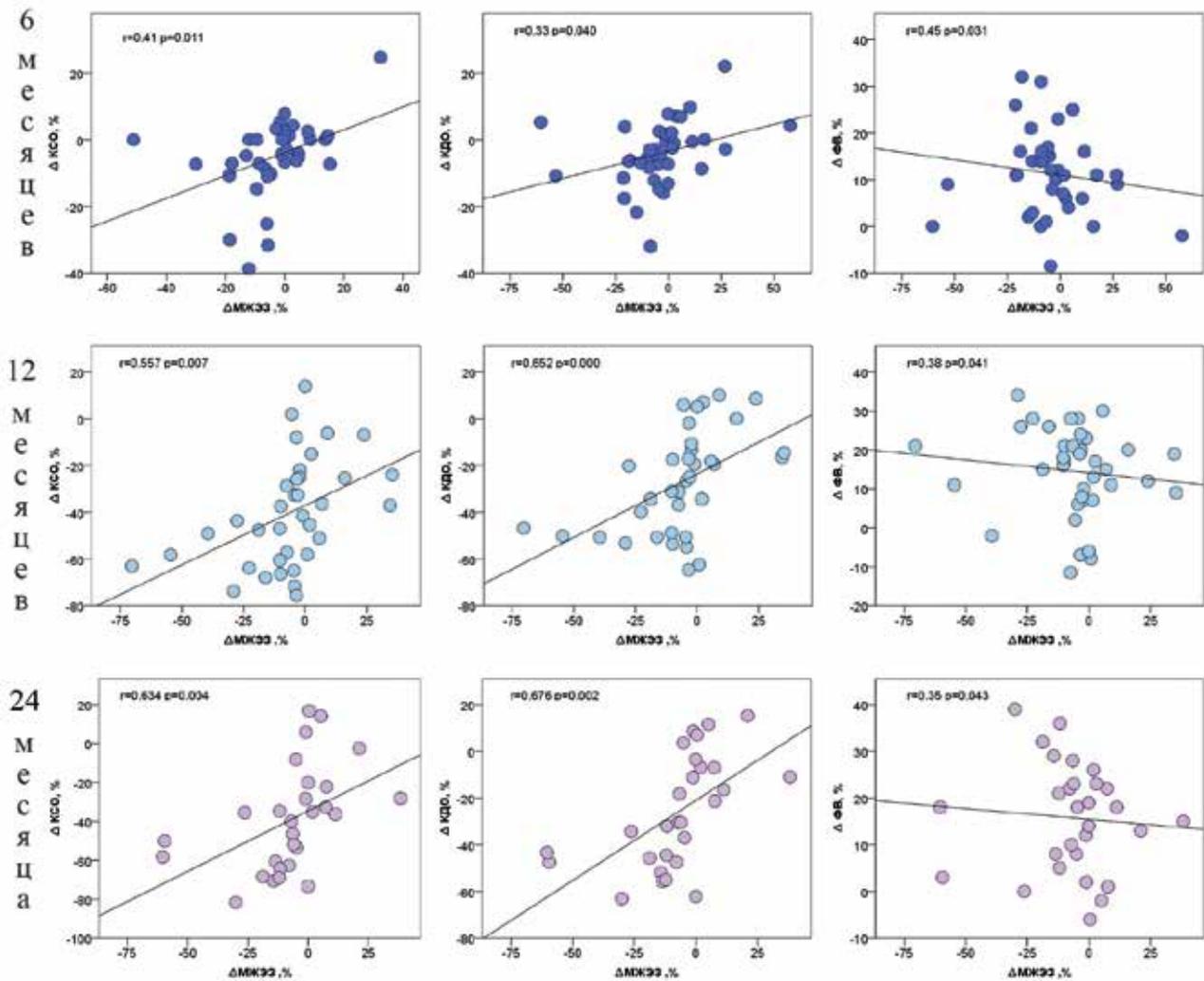


Рис. 1. Корреляционные зависимости между относительным изменением МЖЭЗ и параметрами гемодинамического ответа на СРТ через 6, 12, 24 мес. после операционного периода.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ФВ — фракция выброса.

кросс-проверки, порог отсечения для классификации нереспондер/респондер, чувствительность, специфичность.

Результаты

Изменение МЖЭЗ в послеоперационном периоде 24 мес.

Проведен анализ изменения МЖЭЗ (ΔМКЭЗ) у пациентов с квадриполярными ЛЖ электродами через 3, 6, 12, 24 мес. по сравнению со значением МЖЭЗ на выбранном активном полюсе ЛЖ электрода после имплантации СРТ устройства. Статистически значимых отличий средних значений МЖЭЗ в различные послеоперационные сроки не было установлено. Также не выявлено значимого отклонения средних значений ΔМКЭЗ от нуля, хотя наблюдается тенденция к укорочению МЖЭЗ (ΔМКЭЗ < 0) в течение времени. Так, в пер-

вые 3 мес. после операции ΔМКЭЗ < 0 наблюдалось у 57% пациентов, не было найдено значимого изменения МЖЭЗ у 12% и выявлено увеличение МЖЭЗ (ΔМКЭЗ > 0) у 30% пациентов. Далее с увеличением послеоперационного срока доля пациентов со сниженным значением МЖЭЗ в распределении пациентов значительно увеличивается: 65%/6%/29% через 6 мес., 72%/2%/26% через 12 мес.; и 81%/2%/17% через 24 мес.

Исследована корреляционная связь между ΔМКЭЗ и показателями ЭхоКГ ответа на терапию (ΔКДО, ΔКСО, ΔФВ). Во временных точках 6, 12 и 24 мес. после имплантации обнаружена значимая прямая связь между ΔМКЭЗ и ΔКДО, ΔКСО (рис. 1). Видно, что большему укорочению МЖЭЗ (большим по абсолютной величине отрицательным значениям ΔМКЭЗ) соответствует большее снижение объемов ЛЖ (большие по абсолютной величине

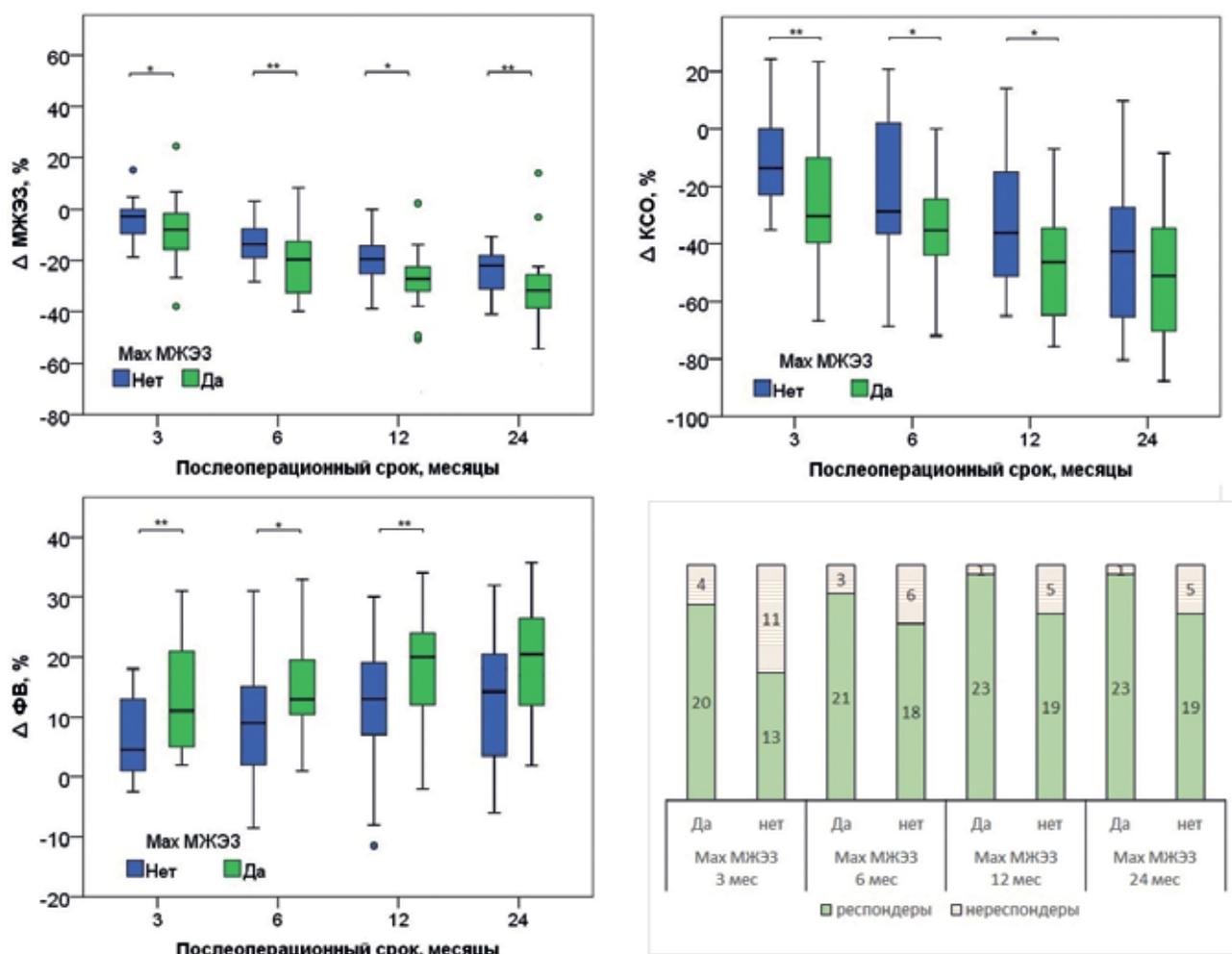


Рис. 2. Сравнение подгрупп по выбору вектора стимуляции относительно максимальной МЖЭЗ.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ФВ — фракция выброса.

не отрицательные значения Δ КДО и Δ КСО). Связь между Δ МЖЭЗ и Δ ФВ — обратно пропорциональная, поскольку большему укорочению МЖЭЗ (большим по модулю отрицательным значениям Δ МЖЭЗ) соответствует больший прирост ФВ ЛЖ (большие положительные Δ ФВ, см. рисунок 1). Наибольшие коэффициенты корреляции между изменением МЖЭЗ и динамикой ЭхоКГ-параметров достигаются в срок 24 мес. после операции. Хотя значения коэффициентов корреляции указывают на умеренную связь между показателями, эта связь является значимой ($p < 0,05$ для всех случаев).

Выбор полюса ЛЖ электрода в соответствии с максимальной МЖЭЗ

Рассмотренная группа пациентов была разбита на две подгруппы по выбору вектора стимуляции: в подгруппу с исходно максимальной МЖЭЗ (далее будет обозначена как max МЖЭЗ) отобраны пациенты, которым в первые 6 мес. после имплантации был вы-

бран активный полюс ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ по сравнению с другими полюсами ($n=24$); во вторую подгруппу попали пациенты, у которых по ряду причин (стимуляция диафрагмального нерва, отсутствие захвата) выбрать полюс с максимальной МЖЭЗ не представлялось возможным ($n=24$).

Дооперационные характеристики пациентов, включая ЭхоКГ-показатели ЛЖ, а также абсолютные значения МЖЭЗ для выбранного активного полюса ЛЖ электрода при настройке устройств СРТ сразу после операции статистически не отличались в данных подгруппах (табл. 1). В послеоперационном периоде динамика изменения МЖЭЗ и других показателей ремоделирования ЛЖ значительно отличается в выбранных подгруппах (рис. 2). В подгруппе с max МЖЭЗ укорочение Δ МЖЭЗ больше в каждый постоперационный срок (через 3 мес. — на 4 [1; 10]%; 6 мес. — на 6 [5; 10]%, 12 мес. — на 8 [3; 10]%, 24 мес. — на 7 [5; 12]%). В итоге за 24 мес. наблюдается более

Таблица 2

Информационные модели прогноза СРТ в отдаленный послеоперационный период

Предикторы	Коэффициенты модели	ROC AUC [ДИ]; Точность кросс-проверки	Порог отсечения	Чувствительность/специфичность
12 мес. Значимость модели 0,011				
ΔМЖЭЗ за 3 мес.	-0,101	0,79 [0,61; 0,84];	0,5	50%/84%
ΔКСО за 3 мес.	-0,035	79%		
24 мес. Значимость модели 0,006				
Max МЖЭЗ (1/0)	0,786	0,72 [0,57; 0,81];	0,5	60%/78%
МЖЭЗ при установке	0,035	72%		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал для ROC AUC, КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка на активном полюсе при установке СРТ устройств.

выраженное снижение МЖЭЗ вы подгруппе с исходной max МЖЭЗ. При этом в сроках 3, 6, 12 мес. после операции у пациентов с max МЖЭЗ наблюдается достоверно большее снижение КСО и, соответственно, больший прирост ФВ по сравнению с группой с не максимальной МЖЭЗ. В частности, к 12 мес. после операции медианное значение ΔКСО составляет -47 [-66; -32]% при выборе полюса с max МЖЭЗ по сравнению с -38 [-52; -18]% при не максимальной МЖЭЗ (p=0,032), а прирост ΔФВ равен 20 [11; 23]% vs 12 [7; 19]% (p=0,001). Однако к послеоперационному сроку 24 мес. достоверные отличия между ЭхоКГ-показателями в подгруппах исчезают.

Модели прогноза эффективности СРТ в отдаленный послеоперационный период

Мы разделили пациентов на респондеров и нереспондеров на СРТ в соответствии с ЭхоКГ-критерием уменьшения КСО ЛЖ более чем на 10% (ΔКСО <-10%) [10]. Количество респондеров прогрессивно увеличивалось, а нереспондеров, соответственно, снижалось в течение срока наблюдения с 69/31% респондеров/нереспондеров через 3 мес. после операции до 90/10% через 24 мес. При этом распределение и динамика изменения количества респондеров/нереспондеров существенно различались в подгруппах с различным типом выбора активного полюса ЛЖ электрода (рис. 2). В подгруппе с max МЖЭЗ число нереспондеров было меньшим в каждом сроке через 3, 12 и 24 мес. после операции по сравнению с группой с не максимальной МЖЭЗ, и это число прогрессивно уменьшалось в течение первого года после операции, достигнув 1 пациента (4% от количества в подгруппе). В подгруппе с не максимальной МЖЭЗ число нереспондеров практически не менялось, начиная с 6 мес., достигнув 5 пациентов (26% от количества в подгруппе).

При помощи методов машинного обучения с использованием логистической регрессии мы построили прогностические модели (классификаторы) ответа на СРТ в каждой временной точке, разметив

наборы данных как респондеров и нереспондеров в соответствии с выбранным критерием изменения КСО ЛЖ. Сначала использовались только дооперационные характеристики пациентов, приведенные в таблице 1. На основе этих данных нам не удалось получить статистически значимые прогностические модели.

Тогда мы построили классификаторы для прогноза ответа на СРТ в отдаленные послеоперационные сроки 12 и 24 мес., используя дооперационные показатели, а также величину МЖЭЗ на активном полюсе ЛЖ электрода при установке устройства СРТ, тип выбора активного полюса ЛЖ электрода (max МЖЭЗ: 1 (да) или 0 (нет)) и величины изменений параметров ΔМЖЭЗ, ΔКСО, ΔКДО, ΔФВ в ранний послеоперационный период 3 мес. после имплантации. Значимые параметры и характеристики полученных моделей приведены в таблице 2. В прогностическую модель ответа на СРТ через 12 мес. входят ΔМЖЭЗ и ΔКСО в первые 3 мес. с отрицательными коэффициентами, т.е. более выраженное уменьшение КСО ЛЖ (ΔКСО <0) и укорочение МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ <0) в первые 3 мес. предсказывают большую вероятность ответа на СРТ через 12 мес. после имплантации (табл. 2). Заметим, что в полученную модель не вошли ни тип выбора полюса электрода, ни значение исходной МЖЭЗ при установке устройства СРТ. В прогностическую модель ответа на СРТ через 24 мес. вошли исходная МЖЭЗ и тип выбора полюса электрода с исходно максимальной или не максимальной МЖЭЗ с положительными коэффициентами (табл. 2). Здесь более высокое значение исходной МЖЭЗ и выбор полюса с максимально возможной МЖЭЗ для этого пациента прогнозируют большую вероятность ответа на СРТ через 24 мес.

Обсуждение

Несомненное преимущество использования квадриполярных ЛЖ электродов для имплантируемых СРТ устройств по сравнению с биполярными про-

демонстрировано в многочисленных исследованиях [11]. Установлено, что в группе пациентов с квадripолярным ЛЖ электродом значимо выше выживаемость и значимо ниже частота наступления неблагоприятных кардиологических событий, таких как необходимость ревизии ЛЖ электрода, либо репрограммирование параметров ЛЖ стимуляции, по сравнению с группой пациентов, имеющих биполярные ЛЖ электроды [11]. Установлено, что доля низкого ответа на СРТ с квадripолярными ЛЖ электродами — значимо ниже при сопоставлении с классическими устройствами СРТ. Более высокая эффективность применения квадripолярных электродов для кардиоресинхронизирующей терапии продемонстрирована также на основании данных об обратном ремоделировании ЛЖ и динамике ФК ХСН [12]. Тем не менее, имеются лишь немногочисленные исследования о влиянии квадripолярных электродов на электрофизиологические и механические характеристики миокарда ЛЖ [1, 5]. При этом, насколько нам известно, связь между изменением МЖЭЗ и обратным ремоделированием ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде ранее не исследовалась.

В данном исследовании нами проведена оценка связи между характеристиками электрофизиологического и функционального ремоделирования ЛЖ в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с имплантированной системой СРТ с квадripолярным ЛЖ электродом. Электрофизиологическое ремоделирование оценивалось по изменению МЖЭЗ. МЖЭЗ — это разница во времени активации желудочков сердца при естественном ритме, которая характеризует истинную электрическую диссинхронию активации желудочков. Она рассчитывается как время прохождения волны возбуждения по миокарду между ПЖ и ЛЖ электродами или, другими словами, МЖЭЗ определяет электрофизиологическое расстояние между полюсами стимулирующих электродов. Оно зависит от многих факторов, прежде всего, наличия полной или частичной блокады проводящей системы, а также фиброза и рубцовых повреждений, препятствующих проведению возбуждения по миокарду и замедляющих скорость возбуждения желудочков [13]. Несмотря на то что расстояние между полюсами квадripолярного ЛЖ электрода не превышает 47 мм [9], их анатомическое расположение в конкретном сердце и ориентация по отношению к зонам инфаркта могут существенно повлиять на время прохождения волны возбуждения до зоны того или иного полюса электрода. При стандартном выборе активного полюса квадripолярного электрода предполагается, что наиболее эффективным является полюс, обеспечивающий захват миокарда при минимальном стимуле и расположенный на наибольшем электро-

физиологическом расстоянии от ПЖ электрода, т.е. полюс с исходно максимальной МЖЭЗ. В этом случае бивентрикулярная стимуляция может обеспечить наилучшую синхронизацию возбуждения желудочков [6].

Эффективная ресинхронизация активации желудочков приводит к более синхронному и эффективному сокращению сердца, что запускает каскад обратного ремоделирования ЛЖ, отражающееся в изменении геометрических параметров ЛЖ и увеличении ФВ. В частности, изменение последовательности активации миокарда желудочков и их региональной механической функции через каскады влияния на клеточные механизмы электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах может приводить к ремоделированию клеточной функции кардиомиоцитов и проводимости в сохраненном миокарде желудочков [14]. В данной работе мы проверяем гипотезу, что такие изменения на микро- и макроуровнях организации миокарда должны проявиться в динамическом изменении МЖЭЗ, отражающем изменение скорости проведения волны возбуждения в миокарде, а также в наличии связей между изменением МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателях ремоделирования ЛЖ в отсроченные периоды после операции.

Действительно, нами установлены корреляционные зависимости между параметрами электрофизиологического, геометрического и функционального ремоделирования ЛЖ, начиная с 6 мес. послеоперационного срока и весь последующий период наблюдения. Укорочение МЖЭЗ коррелирует с уменьшением объемов ЛЖ и увеличением ФВ (рис. 1). Наши результаты согласуются с результатами исследования [7] на 196 пациентах, где в послеоперационном сроке 7 мес. также была установлена корреляционная зависимость между изменением МЖЭЗ на собственном ритме и изменением КСО. В отличие от этого исследования, мы впервые пронаблюдали динамику изменения МЖЭЗ в различные послеоперационные периоды и установили, что степень взаимосвязи между изменением МЖЭЗ и изменением геометрических показателей ремоделирования ЛЖ усиливается со временем.

Связь между изменением МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателей ремоделирования ЛЖ проявляется также в более высоких показателях обратного ремоделирования ЛЖ в группе респондеров (Δ КСО $< -10\%$) по сравнению с группой нереспондеров. В соответствии с критерием выбора респондеров, уменьшение КСО через 24 мес. в этой группе значимо превосходит Δ КСО у нереспондеров (-49 [$-56; -41$] $\%$ vs 5 [$-7; 18$] $\%$, $p=0,001$). Увеличение ФВ у респондеров также больше (18 [$13; 22$] $\%$ vs 3 [$-6; 12$] $\%$, $p=0,008$). Эти отличия между респондерами и нереспондерами согласуются с более выраженным снижением МЖЭЗ (-29 [$-39; -23$] $\%$ vs 4 [$-10; 7$] $\%$, $p=0,016$) и достижением через 24

мес. меньших величин МЖЭЗ на естественном ритме (95 ± 23 мс vs 156 ± 49 мс, $p=0,050$) в группе респондеров.

Мы предположили и получили подтверждение того, что изменения МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателей в послеоперационном периоде более выражены при оптимизированном выборе активного полюса ЛЖ (т.е. при максимальной МЖЭЗ) сразу после имплантации устройств и в краткосрочный послеоперационный период. Так, в подгруппе с максимальной МЖЭЗ наблюдается статистически достоверная динамика уменьшения электрофизиологического расстояния между электродами (Р критерий Фридмана $=0,009$) в течение 24 мес. (рис. 2). Также в группе с максимальной МЖЭЗ в сроках 3, 6 и 12 мес. после имплантации наблюдаются более выраженное снижение объема ЛЖ и прирост ФВ ЛЖ по сравнению с подгруппой с немаксимальной МЖЭЗ (рис. 2). Заметим, что к послеоперационному сроку 24 мес. достоверные отличия в изменении объема и ФВ ЛЖ между подгруппами исчезают. Такой результат может быть связан с тем, что при выборе максимальной возможной МЖЭЗ обеспечивается больший захват и синхронизация активации миокарда, что приводит к более быстрому обратному ремоделированию ЛЖ, в то время как при не оптимальном захвате миокарда процесс обратного ремоделирования замедлен и “догоняет” эффекты оптимального варианта стимуляции только к 24 мес. послеоперационного периода.

В пользу выбора активного полюса ЛЖ электрода с тах МЖЭЗ свидетельствует также значимо большая доля респондеров в подгруппе с тах МЖЭЗ в сроках 3, 12, 24 мес. по сравнению с подгруппой с немаксимальной МЖЭЗ (рис. 2). Более того, показатели ремоделирования у респондеров из подгруппы с тах МЖЭЗ значимо превышают показатели респондеров во второй подгруппе: через 12 мес. Δ КСО -49 $[-67; -41]\%$ vs -41 $[-50; -25]\%$, $p=0,046$; Δ ФВ 19 $[13; 22]\%$ vs 13 $[6; 19]\%$, $p=0,038$.

Учитывая установленную нами связь между характеристиками электрофизиологического, геометрического и функционального ремоделирования ЛЖ, а также их зависимость от оптимальности выбора вектора стимуляции, мы использовали методы машинного обучения для оценки предиктивной способности МЖЭЗ в предсказании ответа на СРТ. Нам не удалось построить статистически значимые прогностические модели, использующие в качестве предикторов только дооперационные показатели стандартных ЭхоКГ и ЭКГ протоколов и клинико-демографические данные пациентов. Хотя в предыдущей работе на большей выборке пациентов с биполярными ЛЖ электродами ($n=248$) нам удалось построить статистически достоверную модель прогноза ответа на СРТ по дооперационным показателям, она все же не обладала высокой точностью прогноза [10]. В ис-

следованиях [6] на 1342 пациентах со стандартными биполярными ЛЖ электродами было показано, что МЖЭЗ, измеренная с помощью ЭКГ, является сильным независимым предиктором клинического ответа на СРТ, оцененного по изменению ФК ХСН. Однако на нашей выборке пациентов мы не получили достоверных связей между МЖЭЗ и изменением ФК ХСН. Также нам не удалось по дооперационным клиническим данным спрогнозировать изменение МЖЭЗ в рассматриваемые периоды, что согласуется с аналогичным результатом, полученным в исследовании [9]. В этой же работе авторам также не удалось построить статистически достоверную модель прогноза изменения МЖЭЗ в раннем послеоперационном периоде.

Тем не менее добавление в набор потенциальных предикторов величин исходной МЖЭЗ, а также изменений показателей ремоделирования Δ МЖЭЗ, Δ КСО, Δ КДО, Δ ФВ в первые 3 мес. после имплантации позволило нам построить статистически значимые классификаторы ответа на СРТ по критерию снижения КСО $>10\%$ в отдаленные послеоперационные сроки 12 и 24 мес. Исходная величина МЖЭЗ, Δ МЖЭЗ и факт выбора максимальной или немаксимальной МЖЭЗ оказались наиболее значимыми предикторами в построенных моделях логистической регрессии (табл. 2). Заметим, что ни один из отобранных для предиктивных моделей признаков по отдельности не разделял респондеров и нереспондеров. Построенные нами информационные модели показывают важную роль выбора оптимального расположения активного полюса для стимуляции ЛЖ и позволяют для пациента в ранние послеоперационные сроки дать прогноз динамики улучшения состояния на долгосрочный послеоперационный период. Важно, что величины МЖЭЗ и Δ МЖЭЗ возможно рассчитать при помощи персонифицированных математических моделей сердца еще до установки стимулятора и использовать для прогнозирования исходов СРТ вместе с другими дооперационными показателями. Такая технология разработана нашей группой и позволяет повысить точность предоперационного прогноза эффективности терапии по сравнению с другими известными классификаторами [15]. Более того, мы предполагаем использовать эту технологию для выбора оптимального положения для установки ЛЖ электрода и наиболее эффективного вектора стимуляции для имплантированного устройства СРТ.

Заключение

У пациентов с имплантированными устройствами СРТ с квадриполярными ЛЖ электродами установлена достоверная корреляция между изменением МЖЭЗ на естественном ритме и характеристиками геометрического и функционального ремоделирова-

ния ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде. Продemonстрировано положительное влияние выбора активного полюса ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ на частоту положительного ответа и его величину. Показано, что оптимизация вектора

стимуляции является значимым предиктором успешности терапии.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РФФ № 19-14-00134.

Литература/References

- Gold MR, Rickard J, Daubert JC, et al. Redefining the classifications of response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7(7):871-80. doi:10.1016/j.jacep.2020.11.010.
- Reznik EV, Soltis SYu, Ustyuzhanin DV, et al. Cardiac resynchronizing therapy in patients with chronic heart failure: the view of a therapist, cardiologist. *CardioSomatika*. 2019;10(3):13-29. (In Russ.) Резник Е. В., Солтис С. Ю., Устюжанин Д. В. и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога. *КардиоСоматика*. 2019;10(3):13-29. doi:10.26442/22217185.2019.3.190572.
- Bokeriya L, Neminushchij N, Postol A. Cardiac resynchronizing therapy. Formation of indications and modern approaches to improving the effectiveness of the method. Complex problems of cardiovascular diseases. 2018;7(3):102-16. (In Russ.) Бокерия Л., Неминуший Н., Постол А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):102-16. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
- Stukalova O, Mironova N, Ucumueva MD, et al. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various etiologies, depending on the structural damage of the myocardium according to magnetic resonance imaging of the heart with contrast. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):22-32. (In Russ.) Стукалова, О., Н. Миронова, М. Д. Уцумуеваи др. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):22-32. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-22-32.
- Thébaut C, Donal E, Meunier C, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *European heart journal*. 2012;33(21): 2662-71. doi:10.1093/eurheartj/ehr505.
- Gold MR, Yu Y, Wold N, et al. The role of interventricular conduction delay to predict clinical response with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1748-55. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.016.
- Soejima K, Kondo Y, Sasaki S, et al. Intracardiac conduction time as a predictor of cardiac resynchronization therapy response: Results of the BIO| SELECT pilot study. *Heart rhythm O2*. 2021;2(6):588-96. doi:10.1016/j.hroo.2021.09.007.
- Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, et al. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26(5):540-6. doi:10.1111/jce.12625.
- Koerber SM, Field ME, Cobb DB, et al. Electrical delays in quadripolar leads with cardiac resynchronization therapy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(9):2498-503. doi:10.1111/jce.15156.
- Chumarnaya TV, Lyubimceva T, Solodushkin SI, et al. Evaluation of the effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the long-term postoperative period. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(7):4531. (In Russ.) Чумарная, Т.В., Т. Любимцева, С.И. Солодушкин и др. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(7):4531. doi:10.15829/1560-4071-2021-4531.
- Forleo GB, Di Biase L, Bharmi R, et al. Hospitalization rates and associated cost analysis of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator and quadripolar vs. bipolar left ventricular leads: a comparative effectiveness study. *EP Europace*. 2015;17(1):101-7. doi:10.1093/europace/euu290.
- Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. *PLoS one*. 2013;8(6):e67235. doi:10.1371/journal.pone.0067235.
- Gold MR, Auricchio A, Leclercq C, et al. The rationale and design of the SMART CRT trial. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(9):1212-6. doi:10.1111/pace.13459.
- Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2016;120(1-3):249-54. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007.
- Khamzin S, Dokuchaev A, Bazhutina A, et al. Machine Learning prediction of cardiac resynchronization therapy response from combination of clinical and model-driven data. *Frontiers in physiology*. 2021;2283. doi:10.3389/fphys.2021.753282.