

## Сохранность контрактильного резерва свободной стенки левого желудочка как один из основных предикторов ответа на кардиоресинхронизирующую терапию

*Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В.*

## Preservation of contractile reserve of the free wall of the left ventricle one of the main predictors for response to cardiac resynchronization therapy

*Zlobina M.V., Sokolov A.A., Popov S.V.*

*НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск*

© Злобина М.В., Соколов А.А., Попов С.В.

Проведена оценка роли контрактильного резерва свободной стенки левого желудочка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией для отбора кандидатов на кардиоресинхронизирующую терапию. Локальный резерв контрактильности изучали с помощью оценки динамики систолической скорости движения миокарда методом тканевой импульсно-волновой доплерографии в покое и на пике постуральной пробы. Сохранность контрактильного резерва является наиболее важным фактором положительного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию по сравнению с диссинхронией.

**Ключевые слова:** кардиоресинхронизирующая терапия, контрактильный резерв, респондеры, диссинхрония.

Score of the role of the contractile reserve of the left ventricular free wall in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy was investigated for the selection of candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT). Local reserve contractility was studied by assessing the dynamics of myocardial systolic velocity by tissue Doppler pulsed-wave at rest and at peak postural tests. Preservation of contractile reserve is the most important factor for response to CRT compared with dyssynchrony.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy, contractile reserve, responders, dyssynchrony.

УДК 616.124.2-008.46-089.819.843

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — закономерный исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний. ХСН считается одной из самых важных проблем современной кардиологии в связи с широкой распространенностью и огромным экономическим ущербом [1, 3]. Новым перспективным способом лечения ХСН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции [5]. Важным вопросом применения СРТ является отбор больных с прогнозом хорошего ответа на вмешательство. Разработаны и используются эхокардиографические критерии прогнозирования успешности применения СРТ при сердечной недостаточности. Прежде всего к таковым относится наличие детектируемой различными ультразвуковыми методиками

внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Однако наличие даже значительной механической диссинхронии левого желудочка (ЛЖ) не всегда позволяет успешно использовать данную высокотехнологическую методику при лечении ХСН [5, 7, 15].

Несмотря на большое число публикаций в этой области, в настоящее время нет оптимальных параметров для отбора кандидатов и предсказания ответа на СРТ. В ряде исследований было показано, что 20—30% больных не отвечают адекватно на терапию [1, 9]. Вполне возможно, что ответ или отсутствие ответа на СРТ включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов (наличие жизнеспособного миокарда, степень фиброза, местоположение стимулирующего электрода), а не единый механизм диссинхронии левого желудочка [9].

В связи с этим цель работы — оценить роль контрактильного резерва свободной стенки левого желудочка для отбора кандидатов на СРТ.

## Материал и методы

В исследование было включено 46 человек (37 мужчин и 9 женщин) в возрасте  $(51 \pm 12)$  лет. В группу дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) вошли 24 пациента, 22 больных — в группу ишемической кардиомиопатии (ИКМП). Пациенты соответствовали всем требованиям к применению ресинхронизирующей терапии. У больных выявлялись дилатация камер сердца, нарушения процессов внутрисердечной гемодинамики, ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA, определялась внутрижелудочковая и межжелудочковая диссинхрония более 40 мс, у 30 больных имелась пролонгация QRS более 130 мс.

Критерии включения в исследование: ФВЛЖ менее 40%, конечно-диастолический размер ЛЖ более 55 мм, недостаточность кровообращения III—IV ФК по NYHA, постоянная оптимальная, но неэффективная медикаментозная терапия не менее 1 мес. □ Критерии исключения из исследования: возраст старше 70 лет, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, эндокринная патология и обострение прочих сопутствующих заболеваний.

Всем пациентам выполнялась коронарорентрография для верификации ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты эффективности СРТ оценивали спустя 5—7 сут и к 6—12-му мес после имплантации бивентрикулярного стимулятора.

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковой системе EnVisor cv HDI фирмы Philips. Согласно рекомендациям ASE при помощи двумерной эхокардиографии оценивали объемы камер и функцию желудочка, измеряли конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) по методу Симпсона с оценкой фракции выброса (ФВ), ударного объема (УО), минутного объема кровотока (МОК). Также для оценки насосной функции ЛЖ рассчитывали интеграл кровотока в выводном тракте ЛЖ (VTI). Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-

волновой доплерографии от фиброзных колец АВ клапанов (6 точек) [4, 6]. Для оценки межжелудочковой механической задержки определяли разницу периодов предызгнания левого и правого желудочков. Динамику силоскоростных свойств ЛЖ изучали при помощи неинвазивного определения скорости нарастания внутрижелудочкового давления ( $dp/dt_{\max}$ ). Индекс сократимости рассчитывали как обратное единице отношение периода предызгнания (PEP) к периоду изгнания 1/PEP/ET. PEP измеряли от начала QRS-комплекса на ЭКГ до начала потока в выносящем тракте ЛЖ.

Для оценки диастолической функции анализировали следующие скоростные и временные параметры трансмитрального кровотока: максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения  $E$ , максимальную скорость кровотока во время предсердной систолы  $A$ , время изоволюметрического расслабления (IVRT) и соотношение  $E/A$ , также методом тканевой доплерографии оценивали движение латеральной и перегородочной стенок фиброзного кольца митрального клапана в начале диастолы.

В качестве оценки давления наполнения ЛЖ (конечно-диастолическое давление — КДД) использовали отношение скорости  $E$  к ранней диастолической скорости, полученной на уровне митрального кольца тканевым доплером  $E_m$ .

Локальный резерв контрактильности изучали с помощью оценки динамики систолической скорости движения миокарда (ССДМ) методом тканевой импульсно-волновой доплерографии в покое и на пике антиортостатической нагрузочной пробы (АОНП). В качестве теста с пассивной нагрузкой объемом использовали модифицированный вариант АОП (поднятие ног на  $45^\circ$  в течение 5 мин). В исходном состоянии и на пике исследования оценивали также все стандартные эхокардиографические показатели. До и после бивентрикулярной стимуляции определяли толерантность к физической нагрузке с применением стандартного теста с 6-минутной ходьбой.

Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с помощью программы SPSS 19.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро—Уилки, а также визуально — методом гистограмм. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна—Уитни и T-критерия Вилкок-

сона. Для оценки диагностической значимости предикторов ответа на СРТ использовали ROC-анализ. Диагностическая эффективность (или предсказательная способность) каждого предиктора оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений площади под характеристической ROC-кривой Area Under the Curve (AUC). Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исходно группы ИКМП и ДКМП достоверно не различались. В группу с положительным ответом на СРТ (группа responder) вошли пациенты, у которых наблюдалось увеличение ФВ и уменьшение КСО (не менее 15%). При проведении АОНП у пациентов с ДКМП КДО левого желудочка достоверно не изменялся, у пациентов с ИКМП он имел тенденцию к увеличению с  $(235 \pm 79)$  до  $(242 \pm 82)$  мл; показатели сократительной и насосной функции (ФВ, МОК, УО) ЛЖ достоверно не изменялись; ССДМ свободной стенки ЛЖ имела тенденцию к увеличению в обеих группах. Как в группе ИКМП, так и ДКМП отмечалось статистически значимое увеличение индекса сократимости ( $p < 0,01$ ) в группе ДКМП с  $1,59 \pm 1,24$  до  $1,78 \pm 1,3$ , в группе ИКМП с  $1,41 \pm 1,03$  до  $1,5 \pm 1,07$ . В обеих группах при пассивной нагрузке объемом наблюдалось увеличение переднезаднего размера правого желудочка, отмечалось увеличение КДД, увеличение систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), переднезадний размер левого предсердия ЛП достоверно не изменялся (таблица).

Динамика оцениваемых показателей до и после постурального теста ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	До теста	АОНП	$p$
КДО, мл	$251,5 \pm 78,6$	$254,7 \pm 71,2$	—
КСО, мл	$176,3 \pm 65,2$	$169,8 \pm 64,1$	—
ФВ, %	$30,1 \pm 7,0$	$31,3 \pm 6,8$	—
МОК, л/мин	$4,4 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,6$	—
$dp/dt_{max}$ , мм рт. ст./с	$561 \pm 245$	$578 \pm 205$	—
ССДМ, см/с	$3,9 \pm 1,79$	$4,7 \pm 1,3$	0,04
РЕР/ЕТ	$0,668 \pm 0,210$	$0,624 \pm 0,217$	0,002
ЛП, мм	$51,7 \pm 7,1$	$52,7 \pm 6,6$	—
ПЖ, мм	$30,1 \pm 4,9$	$31,3 \pm 4,6$	0,007
СДПЖ, мм рт. ст.	$45,7 \pm 12,8$	$48,1 \pm 11,5$	0,004
КДД, мм рт. ст.	$11,6 \pm 5,9$	$12,9 \pm 6,5$	0,056
VTI, см	$20,5 \pm 4,4$	$22,1 \pm 3,1$	—
ЧСС, ударов в минуту	$71,0 \pm 6,0$	$74,1 \pm 7,1$	—
МЖД, мс	$69,1 \pm 27,5$	$67,8 \pm 28,1$	—
IVMD, мс	$47,4 \pm 25,9$	$45,2 \pm 26,0$	—

ВЖД, мс	$72,7 \pm 24,8$	$70,0 \pm 26,0$	—
ВИР, мс	$112,0 \pm 37,7$	$104,0 \pm 39,8$	—

Примечание. ЛП — размер левого предсердия; ПЖ — переднезадний размер правого желудочка; МЖД — межжелудочковая диссинхрония; IVMD — межжелудочковая механическая задержка; ВЖД — внутрижелудочковая диссинхрония; ВИР — время изоволюметрического расслабления ЛЖ.

При индивидуальном внутригрупповом анализе в зависимости от сохранности миокардиального резерва в условиях пробы с пассивной нагрузкой объемом больных ДКМП и ИКМП разделили на две подгруппы: с положительным ответом — подгруппа А и с отрицательным инотропным ответом — подгруппа Б. Основным критерием разделения больных по инотропному ответу являлось достоверное увеличение индекса сократимости ЛЖ, увеличение ССДМ свободной стенки ЛЖ, определенного с помощью тканевой спектральной доплерографии во время проведения АОНП (рис. 1).

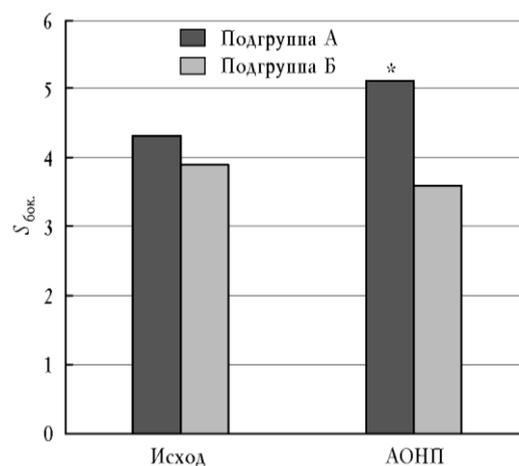


Рис. 1. Динамика систолической скорости миокарда боковой стенки левого желудочка в группах с положительным и отрицательным инотропным ответом исходно и на пике постуральной пробы: \* — уровень статистической значимости различий по сравнению с исходом и на пике постуральной пробы  $p < 0,05$

Установлено, что у 63% больных наблюдалось обратное ремоделирование левого желудочка, составивших группу responder СРТ. Критерием обратного ремоделирования считалось снижение КСО не менее чем на 15% по сравнению с исходным значением через 6 мес после СРТ. Наибольшая доля non-responder наблюдалась в группе ИКМП. По результатам постурального теста 30 (65%) пациентов вошли в подгруппу А, 35% больных составили подгруппу Б (рис. 2).

В подгруппе А на пике АОНП отмечалось повышение  $E_m$ , скорость раннего диастолического наполнения

*E* также имела тенденцию к увеличению. В подгруппе Б увеличение *E<sub>m</sub>* не наблюдалось. В обеих подгруппах время изоволюметрического расслабления (ВИР) имело тенденцию к уменьшению. На пике постуральной пробы в подгруппе Б отмечалось повышение КДД ( $p = 0,004$ ), что свидетельствует о повышенной жесткости миокарда у данных больных (рис. 3). В подгруппе А из-за пропорционального увеличения как скорости *E*, так и *E<sub>m</sub>* отношение *E/E<sub>m</sub>* существенно не изменялось. Таким образом, можно предположить, что у пациентов подгруппы Б снижен диастолический резерв.

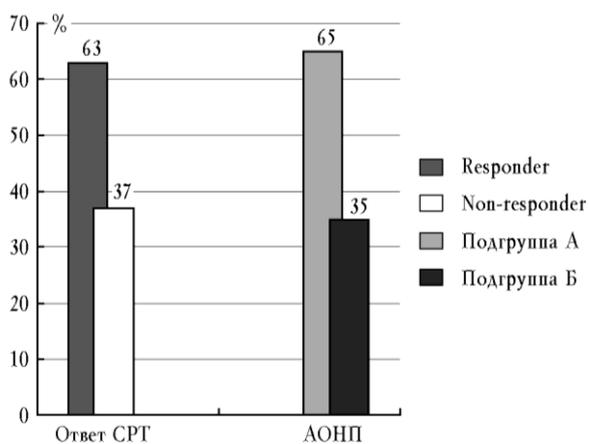


Рис. 2. Состав групп

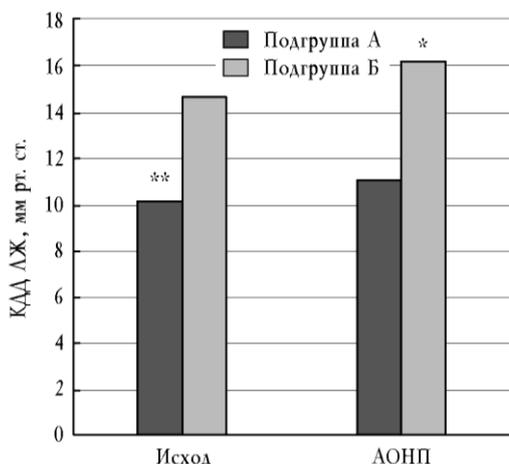


Рис. 3. Динамика конечно-диастолического давления левого желудочка в группах с положительным и отрицательным инотропным ответом исходно и на пике постуральной пробы. Уровень статистической значимости различий: \* —  $p_1 < 0,05$  — по сравнению с исходом и на пике постуральной пробы в подгруппе Б; \*\* —  $p_1 < 0,05$  — между подгруппами А и Б

При проведении постуральной пробы значимого изменения левожелудочковой диссинхронии не выявля-

но. Хотя динамические изменения диссинхронии различались у разных пациентов — у одних пациентов при постуральной пробе наблюдалось уменьшение диссинхронии, у других, наоборот, увеличение. По данным литературы известно, что наличие внутрижелудочковой диссинхронии связано со степенью фиброза миокарда. Активация фиброза является обязательным компонентом ремоделирования сердечной мышцы [9, 10]. На миокардиальную жесткость могут влиять соотношения типов коллагена, диаметр коллагеновых волокон и степень образования поперечных связей [10, 13]. Так, E. Negroi и соавт., исследуя различия в распределении белков экстрацеллюлярного коллагенового матрикса при различных кардиомиопатиях, установили достоверно значимое увеличение коллагена III типа при ИКМП. Они предположили, что различия в распределении белков коллагенового матрикса при ДКМП и ИКМП могут определять морфологические отличия интерстициального фиброза [11]. По собственным данным, наибольшая доля больных, у которых отмечался отрицательный инотропный ответ на пассивную нагрузку объемом, наблюдалась в группе ИКМП.

С.Н. Криволапов и соавт., исследуя анализ ранней послеоперационной эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с ДКМП и ИКМП в зависимости от положения левожелудочкового электрода, показали, что при имплантации устройства для СРТ предпочтительным является выбор боковых вен левого желудочка [2]. Таким образом, для достижения большей эффективности СРТ представляет интерес оценка контрактильного резерва боковой стенки ЛЖ до имплантации стимулятора.

При построении ROC-кривых для предикторов выявили, что наличие контрактильного резерва является более сильным предиктором ответа на СРТ AUC 0,89 95%-й ДИ (0,77—0,99) ( $p = 0,00001$ ) по сравнению с диссинхронией AUC 0,83 95%-й ДИ (0,71—0,95) ( $p = 0,0001$ ) (рис. 4).

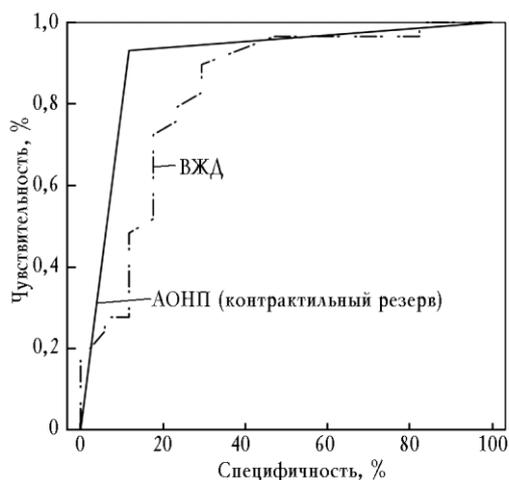


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых предикторов ответа на СРТ (ВЖД) и сохранность контрактильного резерва (АОНП положительный) AUC

ВЖД 0,89 ( $p = 0,0001$ ); AUC АОНП 0,83 ( $p = 0,0001$ )

В проведенном исследовании показатель межжелудочковой механической задержки IVMD, рассчитанный как разница периодов предызгнания в аорте и легочной артерии, не смог предсказать ответ на СРТ AUC 0,48 (ДИ 0,32—0,67) ( $p = 0,8$ ), что подтверждается зарубежными источниками [9, 16]. Значение внутрижелудочковой диссинхронизации не менее 64 мс является предиктором ответа на СРТ с чувствительностью 82% и специфичностью 70%, AUC 0,83 ( $p < 0,001$ ). Сохранность контрактильного резерва является независимым предиктором ответа на СРТ с чувствительностью 93% и специфичностью 82%.

## Заключение

Таким образом, несмотря на наличие диссинхронии, считавшейся ранее основным предиктором ответа на СРТ, по результатам проведенной работы на первый план выходит сохранность контрактильного резерва как важный фактор для отбора кандидатов на СРТ, а комбинированный подход позволит правильно идентифицировать подходящих кандидатов для СРТ и уменьшить количество «нереспондеров».

## Литература

1. Бокерия О.Л. Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности — мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований // *Анналы аритмологии*. 2006. № 1. С. 11—21.
2. Криволапов С.Н., Лебедев Д.И., Савенкова Г.М. и др. Выбор вены для стимуляции левого желудочка // *Сиб. мед. журн.* 2009. Т. 24, № 1. С. 81—82.

3. Лебедев Д.С., Седов В.М., Немков А.С. Имплантируемые устройства в лечении желудочковых тахикардий и сердечной недостаточности. СПб., 2005. С. 37—47.
4. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А., Попов С.В. Электромеханический асинхронизм сердца. Возможности инструментальной оценки при стимуляционных технологиях лечения СН // *Вестн. аритмологии*. 2003. № 34. С. 57—62.
5. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. и др. Сердечная недостаточность: применение ресинхронизирующей терапии у пациентов, резистентных к медикаментозному лечению // *Вестн. аритмологии*. 2005. № 40. С. 13—18.

6. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Попов С.В., Савенкова Г.М. Эхокардиографические критерии оптимизации режимов бивентрикулярного стимулятора // Кардиология. 2007. № 47. С. 29—33.
7. Bleeker G.B., Holman E.R., Steendijk P. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. V. 48, № 22. P. 43—50.
8. Chaudhry F.A., Shah A., Bangalore S. et al. Inotropic contractile reserve and response to cardiac resynchronization therapy in patients with markedly remodeled left ventricle // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011. V. 24, № 1. P. 71—81.
9. 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. V. 11, № 3. P. 263—271.
10. Gregory L. Brower., Jason D. Gardner et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function // Europ. J. of Cardio-thoracic Surgery 30. 2006. P. 604—610.
11. Herpel E., Singer S. et al. Extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases differ between various right and left ventricular sites in end-stage cardiomyopathies // Virchows Arch. 2005. P. 369—378.
12. Holubarsch C., Ruf T. et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels // Circulation. 1996. V. 94, № 4. P. 68—77.
13. Johan Sundström., Jane C. Evans, Emelia J., Benjamin. J. et al. Relations of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 to Clinical Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Left Ventricular Measures: The Framingham Heart Study // Circulation. 2004. V. 80, № 109. P. 285—291.
14. Linde C., Abraham W.T. et al. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the reverse (Resynchronization reverses Remodeling in Systolic Left ventricular Dysfunction) study // J Am Soc Echocardiogr. 2011. V. 24. № 1. P. 91—97.
15. Notabartolo D., Merlino J.D., Smith A.L. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy // Am. J. Cardiol. 2004. V. 94, № 8. P. 17—20.
16. Santos J.F., Parreira L., Madeira J. et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy-importance of left ventricular dyssynchrony // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. V. 23, № 22. P. 26—31.

Поступила в редакцию 15.11.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

#### Сведения об авторах

**М.В. Злобина** — врач функциональной диагностики отделения УЗ и ФД НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**А.А. Соколов** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**С.В. Попов** — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Злобина Марина Викторовна**, тел. 8-903-915-0439; e-mail: zlobinam@rambler.ru