

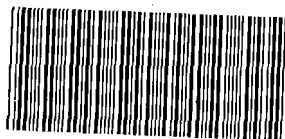
На правах рукописи

ЗУБАРЕВ ЕВГЕНИЙ ИГОРЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005059634

16 MAR 2013

Санкт-Петербург – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный Центр Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А.Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Руководитель НИО
Интервенционной аритмологии
ФГБУ «ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова»
Минздрава России

Лебедев Дмитрий Сергеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Профессор кафедры факультетской хирургии
ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»
Минздрава России

Немков Александр Сергеевич

доктор медицинских наук
заведующий отделением хирургического
лечения сложных нарушений ритма сердца
и электрокардиостимуляции
СПб ГУЗ «Городская больница № 26»

Юзвинкевич Сергей Анатольевич

Ведущая организация:

ФГКВООУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России.

Защита состоится «_____» _____ 2013 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.090.05 при ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Минздрава России».

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6/8, зал заседаний Учёного Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6/8.

Автореферат разослан «_____» _____ 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, доцент

Мясникова М. О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных осложнений и исходов заболеваний сердца. ХСН ассоциирована с повышенным риском смерти, снижением качества жизни и высокими затратами на лечение. В свою очередь, сосуществование ХСН и фибрилляции предсердий (ФП) приводят к значительному увеличению числа неблагоприятных событий у пациента.

У значительной доли пациентов с ХСН (30%) встречаются нарушения внутрижелудочкового проведения в виде блокады левой ножки пучка Гиса и широкого QRS. Диссинхрония миокарда у таких пациентов является дополнительным механизмом в уже патологическом сокращении и оказывает значительное влияние на течение сердечной недостаточности [Xiao H. B. et al., 1991, Mann D. L. et al., 1999].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является относительно новым методом лечения пациентов с ХСН, который основан на концепции восстановления нормального механизма возбуждения и сокращения миокарда путем последовательной предсердно-бивентрикулярной стимуляции. К настоящему времени проведен ряд крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности СРТ, включивших в общей сложности более 10000 пациентов. Известно, что проведение СРТ связано с улучшением качества жизни, эффективности работы сердца, уменьшением заболеваемости и смертности [Abraham W.T. et al., 2000].

Однако, большинство этих исследований включали пациентов с синусовым ритмом. Класс показаний к СРТ для пациентов с фибрилляцией предсердий в настоящее время является IIa, а уровень доказанности - "B" и "C", что является следствием недостаточного накопления знаний об эффектах кардиоресинхронизирующей терапии у больных с ФП. Трудности проведения ресинхронизирующей терапии у пациентов с ФП включают, прежде всего, проблему жесткого контроля ЧСС, что является абсолютно необходимым для обеспечения максимального процента полностью стимулированных комплексов. Медикаментозная терапия, направленная на "контроль частоты" не всегда позволяет обеспечивать не менее 95% бивентрикулярной стимуляции, что, согласно рекомендациям ВНОА, является необходимым условием проведения СРТ у больных с ФП [Бокерия Л.А. и др., 2011]. Радиочастотная катетерная абляция АВ соединения, обеспечивающая 100% бивентрикулярной стимуляции, имеет ряд недостатков, основным из которых является ЭКС-зависимость, что может представлять опасность для пациента в случае

возникновения проблем с электродом или кардиостимулятором [Rienstra M. et al., 2012].

Нерешенным остается вопрос выбора области стимуляции ЛЖ при проведении СРТ, поскольку существуют исследования, показывающие четкую связь ответа на СРТ с областью имплантации левожелудочкового электрода [Murphy R. T. et al., 2006, Macias A. et al., 2004], так и исследования, опровергающие этот факт [Foley P. W. et al., 2011, Saxon L. A. et al., 2009].

К сожалению, до 30% пациентов являются нереспондерами на СРТ. Ключевым моментом, определяющим степень ответа на СРТ, является правильный отбор пациентов. Однако, в клинических рекомендациях по кардиоресинхронизирующей терапии отсутствуют какие-либо критерии отбора пациентов, кроме таких как класс NYHA, ФВ ЛЖ, ширина QRS. Имеющиеся в настоящее время (литературные) данные, касающиеся предикторов эффективности СРТ, противоречивы. До сих пор нет результатов исследований, доказывающих однозначную роль каких-либо факторов в предсказании степени ответа на СРТ [Cleland J. G. et al., 2009]. Ни одна из многочисленных эхокардиографических методик оценки диссинхронии, согласно результатам крупного многоцентрового исследования PROSPECT, не показала своей значимости в прогнозировании клинического или эхокардиографического ответа на СРТ [Chung E. S. et al., 2008]. Это позволяет заключить, что проведение дальнейших исследований по поиску предикторов эффективности СРТ, становится крайне актуальным.

Ключевым является качество интраоперационной визуализации коронарного синуса (КС) при имплантации СРТ устройств. Современные ангиографические установки имеют широкие возможности, способствующие успешному выполнению процедуры. Такие опции, как режим субтракции, ротационная ангиография, и т. д., активно применяющиеся в интервенционной кардиологии и нейрорадиологии, остаются неизученными применительно к процедуре имплантации ресинхронизирующих систем. Между тем, применение интраоперационной трехмерной реконструкции структур сердца могло бы способствовать успешной имплантации [Зубарев Е. И. и др., 2009].

Таким образом, множество аспектов кардиоресинхронизирующей терапии представляются актуальными для исследования, чему и посвящена настоящая работа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения больных с сердечной недостаточностью путем оптимизации техники имплантации и выбора сайта имплантации

желудочковых электродов и установления предикторов эффективности кардиоресинхронизирующей терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить в рандомизированном исследовании возможности метода ротационной ангиографии при имплантации СРТ устройств.

2. Выяснить влияние области имплантации правожелудочкового и левожелудочкового электродов на динамику гемодинамического ответа и показателей диссинхронии миокарда.

3. Изучить отдаленные результаты кардиоресинхронизирующей терапии и установить предикторы, связанные с адекватным или недостаточным ответом на СРТ.

4. Оценить выживаемость пациентов с кардиоресинхронизирующими системами в долгосрочном периоде.

5. Оценить частоту хирургических осложнений, связанных с проведением процедуры имплантации кардиоресинхронизирующих устройств.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Применение ротационной ангиографии способствует повышению безопасности СРТ и улучшению качества интраоперационной визуализации венозной системы сердца.

Позиция как левожелудочкового, так и правожелудочкового электродов не влияет ни на степень обратного ремоделирования, ни на динамику диссинхронии.

Предикторами, влияющими на степень ответа на СРТ, являются тип кардиомиопатии и наличие желудочковых нарушений ритма.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Проведен анализ эффективности и безопасности метода интраоперационной визуализации анатомии венозного русла при имплантации кардиоресинхронизирующих систем – ротационной ангиографии коронарного синуса с трехмерной реконструкцией.

Получены новые данные об эффективности СРТ у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Показано, что локализация электродов ЛЖ и ПЖ, а также их различные сочетания, не влияет на степень изменения диссинхронии или динамику показателей обратного ремоделирования.

Проведен анализ ранних и поздних осложнений СРТ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Ротационная ангиография коронарного синуса с трехмерной реконструкцией предоставляет больше диагностической информации об анатомии коронарного синуса и позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента и персонал, и объем вводимого контрастного препарата.

Данные об одинаковой эффективности СРТ среди пациентов с синусовым ритмом и ФП позволяют расширить показания к применению метода у больных с ФП.

Данные, показывающие сопоставимую эффективность СРТ при различных позициях левожелудочкового электрода позволяют более свободно выбирать область имплантации этого электрода, что позволяет сократить длительность операции.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2); СПб ГУЗ «Городская больница № 26» (196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2) ФГБУ «Национальный Медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» (198103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154).

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА В ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Автором составлена и обоснована программа научного исследования, предложено и оптимизировано использование 3D реконструкции для интраоперационной визуализации венозной анатомии сердца, составлена база данных, проведен статистический анализ данных. Автор принимал участие во вмешательствах или выполнил их самостоятельно у 60% пациентов.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ

Материалы диссертации были представлены в виде докладов на конференциях: 14-й Конгресс Мирового Общества Аритмий/ Международного Общества по Кардиостимуляции и Электрофизиологии (WSA/ICPES) (2011, Греция); III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (2011, Санкт-Петербург); Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца "КАРДИОСТИМ" (2012, Санкт-Петербург); 4-й Всероссийский Съезд Аритмологов (2011, Москва); XVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (2010, Москва); III Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов ФГУ «ФЦСКЭ имени В.А.

Алмазова» (2011, Санкт-Петербург); Российская научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (2010, Санкт-Петербург).

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из которых 4 статьи в изданиях, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 148 страницах, состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы и обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 источников, из них 13 отечественных и 161 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 74 рисунками и 26 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов. В исследование включено 174 пациента с хронической сердечной недостаточностью, прооперированных в клинике ФЦСКЭ с 2004 по 2012гг.

Среди пациентов преобладали мужчины (75%). Средний возраст пациентов составил 59 ± 11 лет. В этиологии ХСН доминировала ишемическая болезнь сердца с анамнезом перенесенного инфаркта миокарда и без такового (37% и 19% пациентов, соответственно). Далее (в порядке убывания частоты встречаемости) следовали: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца и др.

Большинство пациентов на момент имплантации кардиоресинхронизирующей системы находились во II и III ф.кл. сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации (41 и 53 %, соответственно). Часть пациентов (11%) имела классические брадиаритмические показания к электрокардиостимуляции, такие как изолированный синдром слабости синусового узла (СССУ), бради-тахикардная форма СССУ, АВ блокада II и III ст. Пациентам с АВ блокадой кардиоресинхронизирующая система имплантировалась в связи с появлением выраженной диссинхронии и усилением симптомов ХСН на фоне постоянной электростимуляции ПЖ.

44 пациента (25%) имели в анамнезе кардиохирургические вмешательства: чрескожная транскатетерная коронароангиопластика, коронарные шунтирующие вмешательства, протезирование клапанов сердца, пластика аневризмы ЛЖ.

Левожелудочковый электрод имплантировался в заднелатеральную (37,8%), латеральную (31,6%), заднюю (24%), переднелатеральную (6%) вены

сердца. В одном случае (0,5%) в связи с полным отсутствием технически доступных вен электрод был имплантирован в переднюю вену сердца.

Правожелудочковый электрод имплантировался в верхушку правого желудочка (45%) или межжелудочковую перегородку (55%).

В Таблица 1 приводятся основные характеристики изучаемых групп пациентов. Как видно из таблицы, пациенты с синусовым ритмом и ФП исходно имели некоторые значимые отличия.

Таблица 1 – Сравнение характеристик групп пациентов

Фактор		Группа	РИТМ				p χ^2
			СИНУС		ФП		
			частота	процент	частота	процент	
Тип ЭКС	CPT-D	45	48,9	25	30,6	0,013	
	CRT	47	51,1	57	69,5		
Наличие ЖНР	ЖНР +	45	48,9	5	6,1	<0,001	
	ЖНР -	47	51,1	77	93,9		
РЧА АВС	ДА	–	–	30	36,6	–	
	НЕТ	92	100	52	63,4		
Этиология	ДКМП	27	29,3	19	23,2	0,473	
	ИБС	52	56,5	45	54,9		
	миокардит	8	8,7	12	14,6		
	пороки	4	4,3	6	7,3		
тип КМП	ишемическая	52	56,5	45	54,9	0,828	
	неишемическая	40	43,5	37	45,1		

Примечание – CPT-D – устройство для CPT с функцией дефибрилляции, ЖНР-желудочковые нарушения ритма, РЧА АВС – радиочастотная абляция АВ соединения, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия.

Показания к кардиоресинхронизирующей терапии определялись в соответствии с клиническими рекомендации EHRA/ESC, ACC/AHA/HRS и Всероссийского Научного общества Специалистов по Клинической Электрофизиологии, Аритмологии и Электрокардиостимуляции (ВНОА) и являлись: ХСН II-IV ф.кл. несмотря на оптимальную фармакотерапию; ФВ ЛЖ < 35%; QRS > 120мс. Наличие признаков диссинхронии являлось дополнительным критерием отбора пациентов на CPT.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на оптимальной фармакологической терапии, что подразумевало получение ими основных групп препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с сердечной недостаточностью.

Оценка ремоделирования миокарда и ответа на кардиоресинхронизирующую терапию. Критерием обратного ремоделирования считали сочетание следующих признаков: (1) увеличение ФВ > 10% по сравнению с исходными данными и/или (2) уменьшение КСО ЛЖ > 15% через 6 месяцев после имплантации. Пациенты, ответившие на терапию

считались «гемодинамическими респондерами», а не ответившие – «гемодинамическими нереспондерами». Пациенты, у которых наблюдалась положительная динамика лишь одного признака при отсутствии отрицательной динамики другого, считались «частичными респондерами». При отрицательной динамике эхокардиографических критериев или смерти, наступившей вследствие прогрессирования ХСН, пациент расценивался как нереспондер.

Ротационная ангиография vs. стандартная ангиография коронарного синуса (рандомизированное исследование). В исследование включено 60 пациентов, рандомизированных в отношении 1:1 в две группы: группу стандартной ангиографии и группу ротационной ангиографии. Сравнение исходного статуса пациентов двух групп производился на предмет наличия факторов, способных повлиять на результат. В анализе учитывались размер и объем левого желудочка, размер левого предсердия, фракция выброса. Также анализировались ассоциации категориальных величин: тип ЭКС-системы, ритм, тип кардиомиопатии, итоговая локализация лево- и правожелудочкового электродов. Анализ позволил произвести заключение о сопоставимости исходных параметров групп больных.

Методика выполнения ротационной ангиографии коронарного синуса с его последующей трехмерной реконструкцией. Ротационный изоцентричный скан выполнялся при вращении С-дуги в аксиальной плоскости от LAO 45° до RAO 45° со скоростью 240° за 4 секунды (Allura Exper FD 10, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Результаты исследования подвергались обработке на графической станции (Allura 3D-CA Release 2, Philips Medical Systems) с созданием трехмерной модели коронарного синуса.

Сравнение групп пациентов: синусовый ритм и ФП. В зависимости от ритма, пациенты были разделены на группы с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий с целью попарного сравнения в отношении ответа на кардиоресинхронизирующую терапию и оценки долгосрочной выживаемости.

Изучение роли сайта стимуляции. Производилась оценка ответа на СРТ, исходя из предположения, что различные позиции левожелудочкового или правожелудочкового электродов, а также их определенные комбинации, способны оказывать влияние на результат.

Статистическая обработка данных. Все непрерывные величины представлены как среднее±стандартное отклонение. Категорийные величины представлены как абсолютные и относительные частоты. Соответствие формы распределения нормальному проверяли, используя одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между

категориальными величинами проверялись с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Оценка процессов ремоделирования ЛЖ производилась с использованием однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа. Анализ выживаемости производился по методу Каплан-Майера с использованием Log Rank-теста, а также посредством регрессии Кокса. Нулевую гипотезу о равенстве генеральных средних отвергали в случае $p < 0,05$. При переключении пациента в другую группу или выбывании из исследования анализ производился на основании принципа «intention-to-treat». Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1 Результаты рандомизированного исследования ротационная ангиография vs. стандартная ангиография. Хорошую визуализацию венозной анатомии при ротационной ангиографии удалось получить в 27 из 30 случаев (90%). Трём пациентам потребовалось выполнение дополнительных 2-D селективных венографий для уточнения особенностей анатомии. Неудовлетворительная визуализация объяснялась неадекватным контрастированием КС и была связана, в основном, с чрезмерным диаметром КС и невозможностью адекватной его окклюзии баллонным катетером.

Было установлено, что при использовании ротационной ангиографии значительно сокращается объем использованного контраста по сравнению с применением традиционной ангиографии, т.к. за одно контрастирование производится запись всех интересующих проекций. Нами не было выявлено статистически значимой разницы в точности измерения диаметра КС или его ветвей. Выполнение ротационной ангиографии коронарного синуса позволяло чаще выявлять наличие ветвей 2-го порядка. Методика также способствовала более точному определению угла, под которым целевая вена впадает в коронарный синус. Это становится возможным благодаря именно трехмерной реконструкции, единственно на которой возможно отображение этого угла точно в плоскости изображения.

При использовании ротационной ангиографии статистически значимо уменьшается кумулятивная воздушная керма, международный параметр, определяемый как общая воздушная керма, накопленная от начала процедуры, и включающая суммарную дозу, полученную при флюороскопическом или рентгенографическом облучении (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение некоторых результатов измерения

Показатель	Статическая	Ротационная	p
Объем контраста, мл	48,6±29,9	11,2±3,3	<0,0001
Диаметр КС, мм	14,0±3,0	13,0±2,0	>0,05
Диаметр ветвей, мм	4,7±1,6	5,1±1,9	>0,05
Число ветвей 2-го порядка	1,7±1,2	2,8±1,0	<0,05
Угол КС-целевая вена, °	61,8±32,1	69,0±28,4	<0,05
Длительность операции, мин	122,2±47,9	124,8±34,2	0,45
Кумулятивная воздушная керма, мГр	312,0±187,5	215,0±120,0	0,03

2 Отдаленные результаты СРТ.

2.1 Динамика параметров сенсинга и стимуляции.

Интраоперационно были получены оптимальные параметры сенсинга и стимуляции. С течением времени эти показатели статистически не отличались, $p > 0,05$.

2.2 Оценка клинического статуса. При сравнении динамики клинического статуса с течением времени использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимых отличий в динамике функционального класса ХСН (NYHA) получено не было ($p = 0,355$).

2.3 Оценка гемодинамического ответа на СРТ. Анализ показал статистически значимое уменьшение следующих показателей: КСОЛЖ ($p = 0,0005$), КДОЛЖ ($p = 0,0014$), КСРЛЖ ($p < 0,00001$), КДРЛЖ ($p < 0,00001$), МЖД ($p < 0,00001$) и увеличение фракции выброса левого желудочка ($p < 0,00001$).

Положительная динамика наблюдалась уже через 6 месяцев после имплантации устройства и продолжалась на протяжении всего последующего срока наблюдения.

2.3.1 Сравнительная оценка процессов ремоделирования у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. При оценке динамики следующих показателей: ФВ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, КДРЛЖ, КСРЛЖ – между группами пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий, без анализа дополнительных факторов, таких этиология КМП, наличие ЖНР и т.п. не было выявлено статистически значимых отличий между группами, $p > 0,05$. На Рисунк 1 представлена графически подобная динамика у разных групп пациентов на примере ФВ. Таким образом, гемодинамический ответ на кардиоресинхронизирующую терапию пациентов с синусовым ритмом и ФП является сопоставимым (Таблица 3).

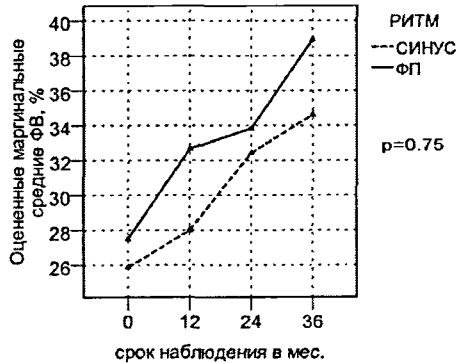


Рисунок 1 – Динамика ФВ

Таблица 3 – Сравнение динамики эхокардиографических показателей у пациентов с синусовым ритмом и ФП

Показатель	Срок наблюдения, месяцы			
	0		36	
	СИНУС	ФП	СИНУС	ФП
КДРЛЖ, мм	75,3	72,9	68,3	63,9
КСРЛЖ, мм	65,0	62,5	58,1	52,8
КДОЛЖ, мл	306,7	272,3	202,6	185,0
КСОЛЖ, мл	228,1	193,5	140,8	119,7
ФВ, %	25,5	27,8	33,5	37,5

Генез кардиомиопатии и обратное ремоделирование ЛЖ. При изучении динамики ФВ среди групп больных с ишемической и неишемической КМП не было установлено влияния вида КМП на степень изменения ФВ, $p=0.256$. При ишемическом генезе кардиомиопатии динамика КСОЛЖ и КДОЛЖ значительно отличалась от таковой при неишемической этиологии, главным образом, за счет группы пациентов с фибрилляцией предсердий, $p=0.01$ (Рисунок 2). В отличие от пациентов с ФП, больные с синусовым ритмом испытывали большее влияние генеза кардиомиопатии на изменение КСРЛЖ: ишемический генез не только не способствовал снижению размера левого желудочка, напротив, увеличивал его, $p=0.009$ (Рисунок 3).

У пациентов с синусовым ритмом и ишемической кардиомиопатией динамика КДРЛЖ была минимальна, в сравнении с более выраженной динамикой у пациентов с неишемической КМП. Пациенты с ФП показывали одинаковое уменьшение КДРЛЖ. Для группы синусового ритма такое различие находилось на границе статистической значимости, $p=0.05$.

Среди пациентов с ФП было установлено, что наличие ЖНР ассоциировано с отрицательной динамикой ФВ, в то время как у пациентов без ЖНР наблюдался отчетливый рост ФВ, $p=0.009$. Для пациентов с синусовым ритмом подобная зависимость не установлена ($p=0,54$).

Выполнение катетерной деструкции АВ соединения у больных с ФП достоверно вызывало улучшение только одного показателя - КСРЛЖ, $p=0,03$.

Для ФВ ЛЖ – наблюдалась тенденция преимущества пациентов в группе выполненной РЧА АВС по сравнению с пациентами на медикаментозной терапии, однако статистической значимости не получено. При анализе, проведенном в подгруппах, доказано, что выполнение аблации АВ соединения больным с неишемической кардиомиопатией ассоциировано со значительно большим увеличением ФВ по сравнению с пациентами, имеющими ишемический генез КМП, $p=0.011$.

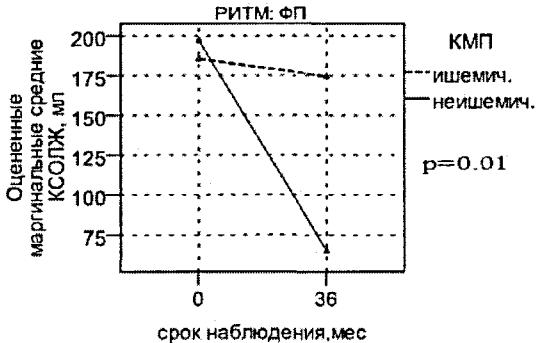


Рисунок 2 – Роль КМП в динамике КСОЛЖ

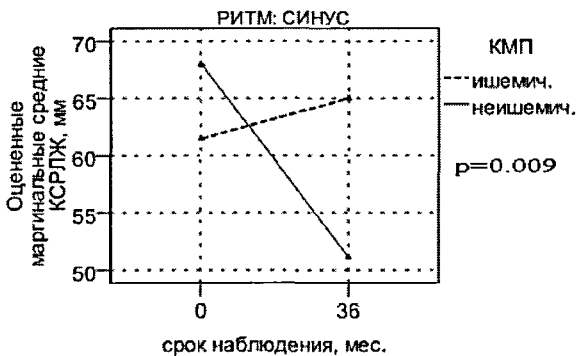


Рисунок 3 – Роль КМП в динамике КСРЛЖ

2.3.2 Оценка количества респондеров. В зависимости от динамики основных эхокардиографических показателей обратного ремоделирования – ФВЛЖ и КСОЛЖ, пациенты были разделены на несколько категорий:

1. Пациенты, у которых наблюдалось увеличение только ФВ ЛЖ на 10 и более процентов;
2. Пациенты, у которых наблюдалось уменьшение только КСОЛЖ на 15 и более процентов;
3. Пациенты, удовлетворяющие обоим критериям – пункты 1 и 2;
4. Пациенты, у которых наблюдалось уменьшение только ФВ на 10 и более процентов;
5. Пациенты, у которых наблюдалось увеличение КСОЛЖ на 15 и более процентов;
6. Пациенты, удовлетворяющие критериям пунктов 4 и 5;
7. Пациенты без динамики эхокардиографических показателей.

Наглядно изображение подобной стратификации приведено на Рисунок 4. Согласно Рисунок 4, у 42,4% больных наблюдался отличный результат кардиоресинхронизирующей терапии, т.е. максимально возможный эффект. У 30,3% пациентов наблюдался частичный эффект (проявлявшийся у 22,7% пациентов в виде прироста ФВ и у 7,6% - в виде уменьшения КСОЛЖ). Таким образом, общее количество респондеров можно охарактеризовать как 72,7%. Аналогично вышеизложенному выделяли и пациентов, не ответивших на терапию. К этой же группе были отнесены пациенты, умершие в связи с прогрессированием СН (18 больных).

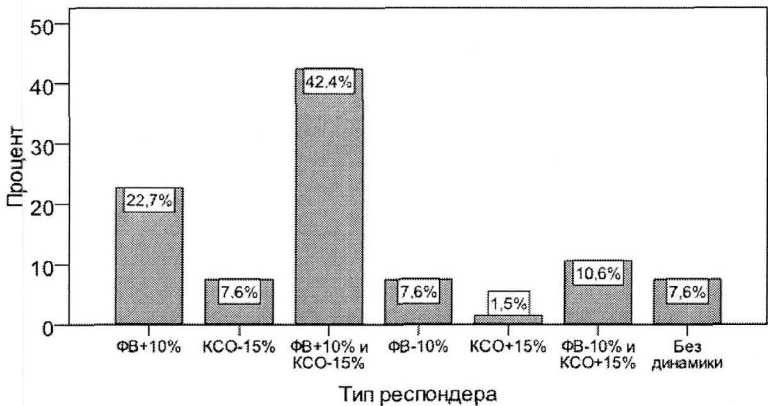


Рисунок 4 – Разделение пациентов по степени изменения критериев обратного ремоделирования ЛЖ

Согласно этой стратификации, было произведено сравнение общей эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Данное сравнение не выявило статистически значимых отличий между группами синусового ритм и ФП среди респондеров ($p=0.159$), нереспондеров ($p=0.639$) и пациентов «без динамики» ($p=0.639$).

2.3.3 Влияние позиции желудочковых электродов на динамику показателей диссинхронии и процессы обратного ремоделирования. При проведении анализа влияния позиции право- и левожелудочкового электродов на динамику показателей *диссинхронии* статистически значимых отличий не получено ни для одной позиции электрода или их сочетания. На Рисунок 5 представлено графическое изображение подобной зависимости на примере влияния локализации левожелудочкового электрода на изменение МЖД.

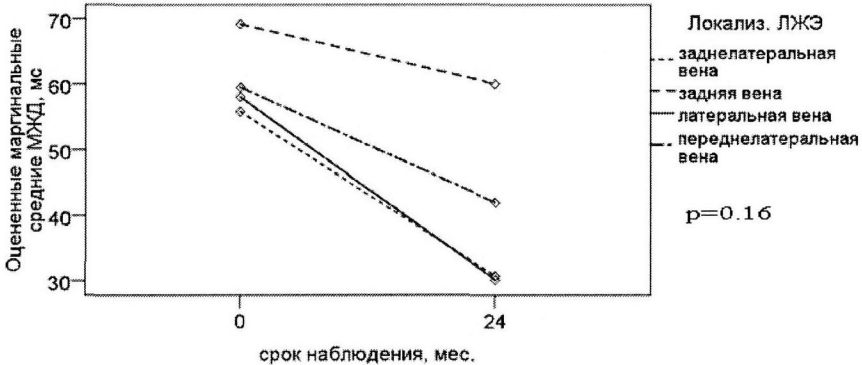


Рисунок 5 – Динамика МЖД в зависимости от локализации левожелудочкового электрода

Анализ влияния позиции электродов на *ремоделирование* левого желудочка выполнялся подобным образом.

Несмотря на то, что уменьшение размеров и объемов ЛЖ и увеличение ФВ в динамике имели высокий уровень статистической значимости ($p<0.0001$), при многофакторном дисперсионном анализе не было выявлено влияния какой-либо позиции правожелудочкового или левожелудочкового электрода, их всевозможных комбинаций на степень изменения исследуемых показателей ($p>0.3$). Таким образом, ни одна из позиций левожелудочкового или правожелудочкового электродов не ответственна за динамику процесса

обратного ремоделирования. На Рисунок 6 на примере ФВ представлено графически отсутствие подобной зависимости.

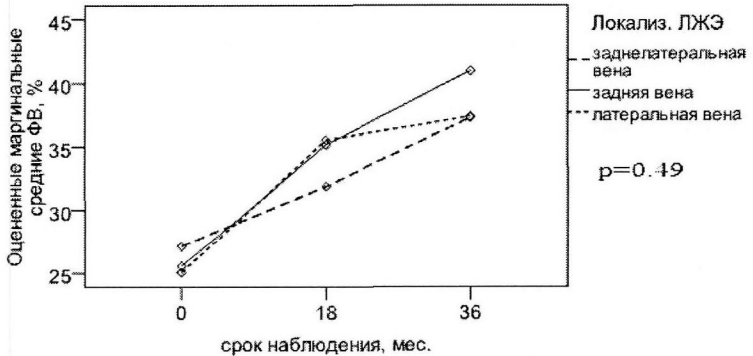


Рисунок 6 – Динамика ФВ в зависимости от локализации левожелудочкового электрода

3 Выживаемость. Средний срок наблюдения пациентов составил $24,5 \pm 19,0$ месяцев. Максимальный срок наблюдения составил 91 месяц. За период наблюдения известно о смерти 27 пациентов (22 мужчин). Таким образом, к моменту анализа данных доля выживших составила 84,5%. 18 пациентов умерло по причине ухудшения ХСН, 4 – внезапно, у 5 человек причина смерти не установлена. Все случаи установленной внезапной смерти наблюдались среди пациентов, получивших систему без функции дефибрилляции. Таким образом, эффективность кардиоресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляции в профилактике внезапной сердечной смерти составила 100%.

Графики кумулятивной выживаемости пациентов составлялись для системы стимуляции, нозологических форм, наличия или отсутствия постоянной и персистирующей фибрилляции предсердий, для оценки роли радиочастотной катетерной абляции атриовентрикулярного соединения в выживаемости больных с фибрилляцией предсердий, оценки вклада наличия желудочковых нарушений ритма.

При анализе выживаемости больных с синусовым ритмом, пароксизмальной и постоянной ФП не было выявлено значимых отличий, $p=0,23$.

При анализе выживаемости по этиологии кардиомиопатии (ишемическая vs. неишемическая) не было установлено зависимости выживаемости от наличия ИБС, $p=0,68$.

Анализ в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, в отношении которых было принято решение о радиочастотной катетерной абляции АВ соединения в качестве стратегии контроля частоты, показал, что данная процедура не привела к изменениям в выживаемости, $p=0.77$. РЧА АВ была выполнена 30 пациентам из 82 (36%) с анамнезом ФП и из 62 (48%) с постоянной/персистирующей ФП.

3.1 Анализ клинических характеристик, независимо влияющих на выживаемость пациентов с кардиоресинхронизирующими устройствами.

С целью выявления предикторов, влияющих на выживаемость, было проведено построение регрессии Кокса с использованием одномерного и многомерного анализа. Были проанализированы клинические, демографические и эхокардиографические характеристики пациентов, а также вид назначенного лечения. Анализ позволил выявить следующие признаки, ассоциированные с изменением выживаемости: ритм (синусовый и ФП) и желудочковые нарушения ритма (ЖНР). Эти величины были избраны в качестве модели для предсказания выживаемости в многомерном анализе. Единственным независимым предиктором, связанным с повышенной смертностью пациентов с ХСН, были желудочковые нарушения ритма: $HR=2,9$ (95% ДИ 1,2-6,7; $p=0,015$) (Рисунок 7).

Таким образом, полученное отношение рисков (HR, Hazard Ratio) свидетельствует о том, что у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма риск наступления смерти раньше, чем у пациентов без ЖНР, составляет 74%.

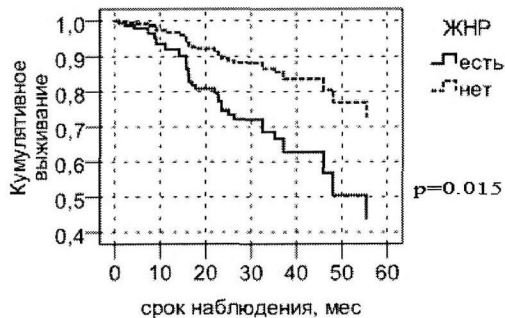


Рисунок 7 – Регрессия Кокса. Роль желудочковых нарушений ритма

4 Осложнения. Хирургические осложнения, встретившиеся у пациентов, включенных в исследование, можно подразделить на следующие подгруппы: интраоперационные, ранние послеоперационные, отдаленные.

Интраоперационные осложнения: пневмоторакс, кровотечение, потребовавшее ревизии, диссекция коронарного синуса;

Ранние послеоперационные: инфекция, стимуляция диафрагмального нерва, дислокация электрода, пенетрация электрода, гематома ложа ЭКС-системы;

Отдаленные: стимуляция диафрагмального нерва, exit-block (блокада выхода), миопотенциальное ингибирование, перелом электрода, дислокация электрода, нагноение, лигатурный свищ, пролежень.

Периоперационная летальность у пациентов после имплантации СРТ составила 0,57% (1 случай). Смерть наступила в результате ТЭЛА. Связи эмболии с электродами и непосредственно вмешательством установлено не было.

Осложнения, наблюдавшиеся у наших пациентов после имплантации кардиоресинхронизирующих систем и потребовавшие дополнительного вмешательства, представлены в Таблица 4.

Таблица 4 – Осложнения кардиоресинхронизирующей терапии, потребовавшие дополнительного вмешательства

ОСЛОЖНЕНИЯ	Частота	Процент
Интраоперационные		
Пневмоторакс	1	0,6
Кровотечение	1	0,6
Симптомная диссекция коронарного синуса	0	0
ВСЕГО	2	1,2
Ранние послеоперационные		
Гематома ложа	1	0,6
Инфекция	1	0,6
Стимуляция диафрагмального нерва	1	0,6
Дислокация электрода	7	4
Пенетрация электрода	3	1,7
ВСЕГО	13	7,5
Отдаленные		
Exit-block	3	1,7
Перелом электрода	0	0
Дислокация электрода	3	1,7
Перфорация	1	0,6
Нагноение	1	0,6
Пролежень	2	1,2
Лигатурный свищ	3	1,7
ВСЕГО	13	7,5

5 Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования является относительно небольшая группа пациентов. Однако, анализ различных закономерностей производился при помощи адекватных статистических методов, и с использованием современного программного обеспечения.

Дизайн исследования в отношении отдаленной эффективности СРТ носил ретроспективный характер. Исходный статус некоторых групп пациентов отличался. Так, пациенты с фибрилляцией предсердий исходно имели более высокие показатели ФВ и более низкие размеры и объемы ЛЖ. Отсутствие консенсуса в определении «респондеров» и «нереспондеров» ограничивают интерпретацию результатов. Предложенная классификация пациентов по степени ответа на СРТ основана на понятии гемодинамического ответа и не учитывает клинический ответ. Радиочастотная катетерная абляция АВ соединения была выполнена лишь 30 пациентам из 82. При этом наблюдалась тенденция преимущества в выживаемости тех больных, которым была выполнена РЧА АВС. Перечисленные хирургические осложнения представлены без доверительных интервалов. Данные, показывающие отсутствие влияния позиции левожелудочкового и правожелудочкового электродов на степень гемодинамического ответа и изменение показателей диссинхронии, являются очень важными, с клинической и практической точек зрения, и требуют уточнения в более крупных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Применение ротационной ангиографии коронарного синуса с трехмерной реконструкцией способствует техническому успеху и безопасности операции, достоверно снижая дозу рентгеновского облучения и объем вводимого контрастного фармпрепарата.
2. Изученные позиции левожелудочкового электрода, правожелудочкового электрода и их различные комбинации не приводят к изменению степени ответа на СРТ или динамики диссинхронии.
3. Неишемический генез кардиомиопатии ассоциирован со значительно большим ответом на СРТ. Желудочковые нарушения ритма являются независимым предиктором смертности пациентов с сердечной недостаточностью.
4. Кумулятивная выживаемость пациентов с СРТ к 90-месячному сроку наблюдения составляет 64% и не связана с этиологией хронической сердечной недостаточности. Общая выживаемость пациентов с СРТ и СРТ-D, а также пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий сопоставима.
5. Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений составляет 1.2 и 7.5%, соответственно. Наиболее частым осложнением является дислокация левожелудочкового электрода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Отсутствие влияния сайта имплантации электродов на результат ресинхронизации позволяет иметь большую свободу выбора целевой вены.

При наличии технической возможности применение ротационной ангиографии при имплантации СРТ устройств следует выполнять рутинно.

Данные, показывающие сопоставимую эффективность СРТ у пациентов с синусовым ритмом и ФП позволяют расширить показания к использованию методики у больных с ФП.

Абсолютная эффективность устройств с функцией дефибрилляции (СРТ-D) в профилактике внезапной сердечной смерти позволяет отдавать предпочтение при выборе устройства именно этой системе.

Необходимо дальнейшее совершенствование техники имплантации, систем доставок и конструкции левожелудочковых электродов. Сопоставимый результат СРТ при стимуляции ЛЖ из различных эпикардиальных вен дает основание рекомендовать выбор целевой вены с ожидаемой максимальной стабильностью левожелудочкового электрода с целью предупреждения его дислокации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зубарев Е. И. Ротационная ангиография с трехмерной реконструкцией коронарного синуса при имплантации кардиоресинхронизирующих систем / Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Вестник аритмологии. – 2012. - № 69. – С. 49-52. (Из списка ВАК РФ)
2. Лебедев Д. С. «Асимптомная» перфорация правого желудочка у ребенка с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Д. С. Лебедев, Е. В. Грехов, Д. В. Чуев, В. К. Лебедева, Е. И. Зубарев, Е. С. Васичкина, М. В. Самохвалова // Вестник аритмологии. – 2012. - № 67. – С. 63-65. (Из списка ВАК РФ)
3. Лебедев Д. С. Обоснование, цели и дизайн клинического исследования ВИСТА: Вид стимуляции при абляции атриовентрикулярного соединения у больных с фибрилляцией предсердий и умеренной хронической сердечной недостаточностью / Д. С. Лебедев, В. К. Лебедева, Е. И. Зубарев, Т. А. Любимцева, Д. В. Крыжановский, Е. В. Шляхто // Доктор.Ру. Кардиология Ревматология. – 2012. - № 6 (74). - С. 5–10. (Из списка ВАК РФ)
4. Маринин В. А. Сравнение отдаленных результатов лечения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий и электрокардиостимуляцией желудочков после радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения / В. А. Маринин, Д. С. Лебедев, А. М. Осадчий, Е. И. Зубарев, А. В. Гордиенко // Медицинский альманах. – 2012. – № 1 (20). – С. 192-196. (Из списка ВАК РФ)

5. Лебедев Д. С. Кардиоресинхронизирующая терапия: нестандартное применение стандартной методики / Д. С. Лебедев, Е. И. Зубарев // Труды Мариинской Больницы. – 2012. – Выпуск IX. – С. 37-39.
6. Зубарев Е. И. Высокоскоростная ротационная ангиография и 3-D реконструкция коронарного синуса при имплантации CRT систем / Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Анналы аритмологии. – 2011. – № 2 (приложение). – С. 210.
7. Зубарев Е. И. Трехмерная реконструкция анатомии коронарного синуса при имплантации кардиоресинхронизирующих систем / Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А.Алмазова. – 2011. – № 1. – С. 18.
8. Зубарев Е. И. Анализ выживаемости пациентов с имплантированными системами CRT, CRT-D и ICD / Е. И. Зубарев, В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев // Анналы аритмологии. – 2011. – № 2 (приложение). – С. 141.
9. Зубарев Е. И. Сердечная ресинхронизирующая терапия при фибрилляции предсердий / Е. И. Зубарев, В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев, М. А. Трукшина // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А.Алмазова. – 2010. – № 4. – С. 34.
10. Зубарев Е. И. Сравнение эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у больных с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом / Е. И. Зубарев, В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев, М. А. Трукшина // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2010. – том 11. – № 6. – С. 75.
11. Зубарев Е. И. Возможности трехмерной реконструкции коронарного синуса при имплантации кардиоресинхронизирующих устройств / Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Вестник аритмологии (прил. А). – 2012. – С. 57.
12. Лебедева В. К. Применение безболевого и шоковой электротерапии у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами / В. К. Лебедева, Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Анналы аритмологии. – 2011. – № 2 (приложение). – С. 134.
13. Лебедева В. К. Гемодинамический ответ на кардиоресинхронизирующую терапию / В. К. Лебедева, М. А. Трукшина, М. А. Вандер, Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Вестник аритмологии. – 2010 (прил. А). – С. 100.
14. Лебедева В. К. Гемодинамический ответ у пациентов после имплантации CRT при сроке наблюдения в течение 3 лет и более / В. К. Лебедева, М. А. Трукшина, Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Анналы аритмологии. – 2011. – № 2 (приложение). – С. 140.
15. Лебедева В. К. Гемодинамический ответ у пациентов после имплантации CRT при сроке наблюдения в течение 3 лет и более / В. К. Лебедева [и др.] // Вестник аритмологии (прил. А). – 2012. – С. 57.
16. Лебедева В. К. Применение безболевого и шоковой электротерапии у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами / В. К. Лебедева, Е. И. Зубарев, Д. С. Лебедев // Вестник аритмологии (прил. А). – 2012. – С. 59.
17. Zubarev E. High-speed Rotational Angiography Followed by 3-D Reconstruction of Coronary Sinus in CRT Device Implantation. Conference of the World Society of

Arrhythmias. Athens, December, 2011. / E. Zubarev, D. Lebedev // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2011. – Vol. 34. – Issue 11. – p. 1326.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АВС	атриовентрикулярное соединение
ЖНР	желудочковые нарушения ритма
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КС	коронарный синус
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечно-систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
МЖД	межжелудочковая диссинхрония
ПЖ	правый желудочек
РЧА	радиочастотная абляция
СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-D	устройство для СРТ с функцией дефибрилляции
ТЭЛА	тромбоз легочной артерии
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений

Подписано в печать 16.04.13	Формат 60х84 ¹ / ₁₆	Цифровая	Печ. л. 1.0
Тираж 150	Заказ 08/04	печать	

Отпечатано в типографии «Фалкон Принт»
(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 54, офис 2)