

Злобина Марина Викторовна

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОСТУРАЛЬНОГО ТЕСТА ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

14.01.05 — кардиология 14.03.03- патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

7 ABF 2014



005551458

Томск - 2014

Злобина Марина Викторовна

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОСТУРАЛЬНОГО ТЕСТА ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

14.01.05 — кардиология 14.03.03- патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Соколов Александр Анатольевич

Ворожцова И.Н.

Попов Сергей Валентинович

профессор, Ким Виталий Николаевич

Научные руководители:

Официальные оппоненты:

медицинских

науки РФ

Доктор

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д-р мед. наук, профессор

Доктор медицинских наук, профессор

Доктор медицинских наук, профессор,

член-корр. РАМН, заслуженный деятель

наук,

заведующий отделением функциональной диагностики клиник ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Доктор медицинских наук, профессор, Бородулина Елена Валентиновна заведующая отделением терапевтического лекарственного мониторинга, в.н.с
лаборатории физиологии, молекулярной и клинической фармакологии ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга» СО РАМН
Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ (г. Санкт-Петербург). Защита состоится "" 2014 г. в 9.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 001.036.01 на базе ФГБУ «НИИ кардиологии» СО
РАМН (634012, г. Томск, ул. Киевская 111а).
С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томска.
Автореферат разослан ""2014 г.

Byren 5

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Как в мире в целом, так и в России количество пациентов с сердечной недостаточностью (СН) продолжает неуклонно расти, тем самым, увеличивая заболеваемость, смертность, и напрямую влияя на экономику [Беленков Ю.И., Фомин И.В., Мареев В.Ю и др,2006]. Одним из новых перспективных способов лечения СН является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) путем бивентрикулярной электрической стимуляции [Кузнецов В.А,2007; Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В., Соколов А.А.,2010].

Эффективность СРТ была доказана во многих многоцентровых клинических исследованиях. Важным вопросом применения СРТ является отбор больных с прогнозом хорошего ответа на вмешательство. В последнее время при отборе кандидатов на ресинхронизацию большое внимание уделяется использованию электрокардиографических, эхокарднографических признаков диссинхронии, a преимущественно основанных на использовании тканевой допилерографии [Maffe S, Paffoni P, Dellavesa P et.al, 2014; Саидова М.А, 2009; Nagyi T.Z., Rafigue А.М., 2005; Бокерия О.Л. и др., 2011;]. Среди эхокарднографических предикторов успешности применения СРТ важное значение имеет наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии, детектируемой различными ультразвуковыми методиками. Однако, 30% больных ХСН не отвечают адекватно на терапию СРТ, несмотря на наличие диссинхронии [Linde C., Ellenbogen K., McAlister F.A.2012], В настоящее время нет оптимальных параметров для отбора кандидатов и предсказания ответа на СРТ.

Вполне очевидно, особое значение имеет оценка функциональных резервов сердца до имплантации бивентрикулярного стимулятора.

Как известно, обследование, проведенное в состоянии покоя, зачастую малоинформативно и не полностью отражает функциональное состояние и резервные возможности организма, его функциональная недостаточность в большей степени проявляется в условиях нагрузки.

Поскольку гетерометрический механизм саморегуляции реализуется в первую очередь при любом патологическом процессе миокарда, представляет интерес использования модифицированиой антиортостатической нагрузочной пробы (АОП) для оценки миокардиальных резервов у больных ХСН.

В ограничении насосной функции левого желудочка имеет значение не только фактор дискордантного движения стенок камеры, обусловленный дилатацией, нарушением проводимости, но и собственно сохранность контрактильных свойств миофибрилл,

компетентность фибромускулярного коллагенового «каркаса». Ограничение комплайнса миокарда, обусловленное как собственно фиброзом мнокарда, так и изменением свойств ишемизированного и структурно измененного мнокарда усугубляет нарушение преднагрузки и соответственно вносит свой вклад в редукцию эффективного сердечного выброса — основного патогенетического фактора СН [Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., 2005; Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B, 1995].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении XCH, поиск факторов, влияющих на эффективность данного вида лечения, и разработка новых методов диагностики для отбора кандидатов СРТ является важной задачей в решении проблемы лечения XCH.

<u>Иель исследования</u>: с помощью постурального теста изучить компетентность гетерометрических механизмов регуляции сердечного выброса у больных ишемической (ИКМП) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) тяжелых функциональных классов и разработать критерии отбора для прогнозирования эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии.

Задачи исследования:

- 1. Изучить диагностические возможности постурального теста в оценке систоло диастолических свойств желудочков сердца у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) тяжелых функциональных классов.
- 2. Изучить взаимосвязь внутрикамерной и межкамерной диссинхронии у больных XCH тяжелых функциональных классов с нарушениями объемно-емкостных взаимоотношений при постуральном тесте.
- 3. Выявить эхокардиографические предикторы эффективности СРТ у пациентов с ишемической и дилатационной кардномиопатией.
- 4. Разработать эхокардиографические критерии использования модифицированного постурального теста у пациентов с наличием внутри и межкамерной диссинхронией для отбора и оценки эффективности ресинхронизирующей терапии у больных ХСН тяжелых функциональных классов.

Положения, выносимые на защиту:

• Модифицированная антиортостатическая нагрузочная проба является щадящим и информативным методом оценки функциональных резервов левого желудочка у больных XCH тяжелых функциональных классов и может быть использована в выявлении респондеров СРТ.

- У больных XCH со сниженным диастолическим резервом наблюдается несостоятельность механизма Франка-Старлинга.
- Важное прогностическое значение в выявлении респондеров СРТ имеет сохранность диастолического резерва как левого, так и правого желудочков.
- Снижение контрактильности правого желудочка имеет обратную зависимость с давлением наполнения левого желудочка.
- У пациентов с кардномиопатией неишемического генеза СРТ более эффективна, чем у больных с ИБС.

Научная новизна

- Определены диагностические возможности модифицированной постуральной эхокардиографической пробы в оценке резервов гетерометрической регуляции сердечного выброса у больных XCH тяжелых функциональных классов.
- Впервые разработаны эхокардиографические критерии использования модифицированной постуральной пробы у больных ХСН тяжелых функциональных классов с наличием внутри- и межкамерной диссинхронии для оценки эффективности кардиоресинхронизирующей терапии.
- Изучены взаимосвязи между нарушением податливости ЛЖ и выраженностью внутри и межкамерной диссинхронии.
- Изучена взаимосвязь между степенью выраженности ремоделирования ЛЖ и внутрикамерной диссинхронии сердца.
- Впервые разработан новый способ прогнозирования положительного ответа на СРТ на основе таких эхокарднографических параметров, как внутри- имежжелудочковая диссинхрония, наличие/отсутствие контрактильного резерва, показателя систолической функции правого желудочка (значения систолической скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой допплерографии).

Практическая значимость

Разработаны и предложены расширенные эхокардиографические предикторы эффективности использования девайсных технологий лечения ХСН. Определен алгоритм использования модифицированной АОП в системе отбора кандидатов для проведения СРТ. Кроме этого модифицированная эхокардиографическая постуральная проба может быть использована, как метод оценки функциональных резервов левого и правого желудочков у больных ХСН тяжелых функциональных классов.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на международной конференции EUROMEDICA" (Ганновер, 2011), двенадцатом ежегодном семинаре «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2011), III международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (Тюмень, 2012г), тринадцатом ежегодном семинаре «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск. 2012), IV международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII международным симпознумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, (Тюмень, 2013), Всероссийской конференции молодых ученых в рамках научно-практической конференции с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» (Москва, апрель 2013), «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013), Всероссийской научнопрактической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2013), V Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Барнаул, 2013), XI Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014), международном конгрессе Europrevent 2014 (Амстердам, 2014).

Внедрение

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в лечебнодиагностический процесс отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; кардиологического отделения ОГАУЗ «ТОКБ»; в учебный процесс кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ.

Личный вклад в работу

Личный вклад автора в проведении диссертационного исследования заключается в определении методологии, постановке методик, проведении эхокардиографии, нагрузочной антиортостатической пробы, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 125 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (121 источников: 41 на русском и 80 на иностранном языке), иллюстрирована 30 рисунками и 17 таблицами.

МАТЕРНАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты СРТ у пациентов с имплантированными аппаратами для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора. Исследование выполнялось на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, руководитель - профессор, д.м.н. А. А. Соколов и отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН г. Томск, руководитель - профессор, д.м.н. чл.-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, С. В. Попов.

В исследование включено 66 человек, из инх 22 страдали ИКМП, подтвержденной данными коронаровентрикулографии, 24 больных имели ДКМП иного генеза с интактными коронарными артериями, 20 человек составили группу контроля. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Большую часть (70%) пациентов составили мужчины. Средний возраст больных составил 51±12 лет. Давность анамнеза ХСН у больных составила от 2 до 10 лет, в среднем – 5,9±2,5 лет.

Пациенты с ИКМП включались в исследования только после проведенной ранее полной и адекватной реваскуляризации.

Больным проводилось медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ВНОК 2012г., однако СН была резистентной к проводимой терапии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критерии включения: информированное согласие пациента на участие в исследовании; ФВЛЖ ≤ 35%, КДР ЛЖ более 55 мм, пашиенты с ХСН III—IV ФК по классификации NYHA, наличие внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии более 40 мс, постоянная оптимальная, но неэффективная медикаментозная терапия ≥1 месяца.

Критериями исключения являлись: возраст старше 70 лет, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий без реваскуляризации, больные с нестабильной стенокардией, острым инфарктом мнокарда, острым нарушением мозгового

кровообращения, заболеваниями бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, эндокринной патологией, и обострении прочих сопутствующих заболеваний.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Критерий	ИКМП	ДКМП
Количество пациентов	22 пациента	24 пациента
Средний возраст	53,8±7,1 лет	49,7±10,9 лет
Пол (М\Ж)	16\6	16\8
пикс	22	0
Тест 6-минутной ходьбы	287,8±79,3 м	295,5±64,3 м
АКШ	19	0
Стентирование	3	0
ФВ ЛЖ (%)	29±6,0	30±5,9
КДО (мл)	245,9±76,4	251±73,0
КСО (мл)	172±64,9	177,6±55,9
КДР (мм)	69,1±7,1	68,8±9,3
КСР (мм)	59,3±7,6	59,6±9,3
TR	1,7±0,88	1,7±0,86
MR	1,8±0,61	1,8±0,65
ФΠ	14	13
ЖТ	15	8
СДПЖ мм.рт.ст.	46,1±13,0	45±12,8
Систолическое артериальное	118,4±17,2	116,7±13,1
давление		
ПБЛНПГ	16	15

С целью выявления общих закономерностей реакции сердечно-сосудистой системы на пассивную нагрузку сердца объемом мы провели АОП не только в группе пациентов, планировавших на СРТ, но и в группе контроля, относительно здоровых лиц (n=20 человек).

Методы исследования:

• Электрокарднография. ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях на аппарате NIHON KOHDEN Cardiofax T.

- Тест с 6-минутной ходьбой
- Ультразвуковое исследование сердца. Эхокарднография проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии, по общепринятой методике в М-, В-, Л – режимах, цветного картирования и в режиме тканевой импульсноволновой допплерографии на ультразвуковой диагностической системе EnVisor CV HDI фирмы Philips с применением фазированного датчика 2,5 МГц. Для оценки сократимости левого желудочка помимо ФВ (по методу Симпсона) определяли индекс сократимости, рассчитанный по формуле 1/(PEP/ET), где PEP-период предизгнания, ЕТпериод изгнания в аорте. Оценивали наличие внутри- и межжелудочковой диссинхронии методом тканевой импульсно-волновой допплерографии от фиброзных колец АВ клапанов, определяя интервал между началом комплекса QRS ЭКГ и началом систолической скорости в мнокардиальном сегменте. Наличие диссинхронии считалось при задержке сокращения наиболее позднего по отношению к наиболее раннему сегменту >40мс [Abraham W.T.,2000; Sogaard P., Egeblad H. et al, 2002]. Для оценки межжелудочковой механической задержки (IVMD) определяли разницу периодов предизгнания ЛЖ и ПЖ [Кузнецов В.А., 2007]. Локальный резерв контрактильности изучали с помощью оценки динамики систолической скорости движения миокарда методом тканевой импульсно-волновой допплерографии в покое и на пике антиортостатической пробы (АОП).
 - Чреспицеводная эхокардиография в случае необходимости
- <u>Метод нагрузочного тестирования.</u> Модифицированный вариант антиортостатической пробы АОП (поднятие ног под углом в 45 $^{\circ}$ в течении 5мин).
- <u>Коронаровентрикулография</u>. Диагностическая и контрольная КВГ с определением степени поражения КА, оценкой сегментарной сократимости ЛЖ, внутрисердечной гемодинамики и состояния шунтов проводилась на ангнографическом комплексе «COROSCOP» фирмы «Siemens"» и «AXIOM ARTIS».
- <u>Холтеровское мониторирование ЭКГ</u> проводили на аппарате «MEMOPORT4000» Marquette-Hellige (США)
- Статистического анализа с помощью программы «SPSS12.0»; SPSS іпс.,1989-2003. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Вилка, а также визуально методом гистограмм. В связи с этим, в зависимости от выбранной статистической модели, использовались как параметрические, так и непараметрические методы для проверки выдвигаемых в работе

гипотез. Проверку достоверности различий количественных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Также был использован непараметрический метод Манна-Уитни. Для определения достоверности различий зависимых выборок применяли непараметрический Т-критерий Вилкоксона. Зависимость между переменными вычисляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для проверки достоверности различий качественных переменных использовали анализ таблиц сопряженности и критерия у2. Для оценки диагностической значимости предикторов ответа на СРТ использовали ROCанализ. Данные представлялись в виде: среднее ± стандартное отклонение (М±о), для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Ме), первый и третий квартили (О1, О3), для ROC- кривых определялись значения площади под характеристической ROC- кривой AUC (Area Under the Curve) с указанием 95% ДИ. Статистически значимыми различия считались при р<0.05. Для разработки прогностической вероятностной модели применяли метод логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Для определения операционных характеристик модели проводили ее апробацию на независимой группе больных с расчетом чувствительности, специфичности и диагностической точности.

На (Рис. 1а, б) представлен дизайн исследования.

Дизайн исследования



Пациенты с ИБС включались в исследования только после проведенной ранее полной и адекватной реваскуляризации.

Рис.1 (а). Дизайн исследования

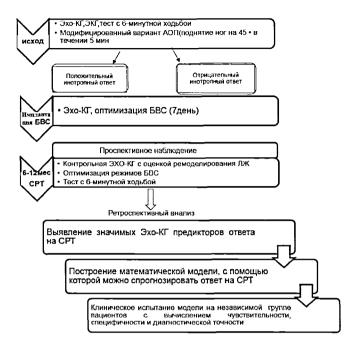


Рис.1 (б). Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние АОП на насосную и сократительную функцию сердца

Основным принципом нормального функционирования сердечно-сосудистой системы считается равенство объемов венозного притока и сердечного выброса, следовательно, при АОП повышенный венозный возврат должен реализоваться путем увеличения ударного и минутного объемов крови [Осадчий Л.Н. 1995, Карпов Р.С, Дудко В.А. 2004]. Хотя различия показателей УО и МОК были статистически не значимыми, тем не менее, на пике АОП отмечалось достоверное увеличение интегрального насосного показателя - VTI, ФВ и индекса сократимости ЛЖ, что указывает на активацию гетерометрического механизма (таблица 2).

Таблица 2 Показатели сократительной и насосной функции сердца в группе контроля и больных XCH при проведении постуральной пробы ($M\pm\sigma$)

группа		ФВ,%	МОК,л/мин	УО,мл	VTI,cм	PEP/ET	Sm,см/с
Контроль	исход	71.5±2.5*	5.8±2.7	82.1±6	21.3±2.3*	0.29±0.04*	8.9±2.8
n=20	АОП	73.4±2.1	5.9±2.9	83.5±7.1	22.9±1.2	0.26±0.03	10.7±2.0*
XCH	нсход	30.1±7	4.4±1.1	76.0±14,1	18.0±2.8	0.67±0.21	3.9±1.7
n=46	АОП	31.3±6.8	4.6±1.6	77±15.2	19.8±1.4*	0.52±0.12*	4.7±1.3*

Примечание здесь и далее::*-достоверность различий показателей внутри каждой группы по сравнению с исходной величиной (*-p< 0.05)

Механизмы реализации увеличенного венозного притока у больных XCH тяжелых функциональных классов

Увеличение сердечного выброса при АОП осуществляется за счет эффективного расслабления ЛЖ. Во временном отношении реализация венозного притока происходит в период диастолической паузы, фазовая структура которой также изменяется в соответствии с дебитом наполнения желудочков.

Изменение фазовой структуры систолы и диастолы желудочков при АОП заключалась в укорочении изометрических фаз, что может расцениваться как адаптационная внутрифазовая перестройка кардиоцикла, направленная на активацию механизма Франка-Старлинга и увеличение внешней производительности сердца.

В условиях АОП в группе контроля структура диастолы изменялась следующим образом: статистически значимо уменьшилась длительность периода изометрической релаксации. Наряду с этим нагрузка объемом повышала активность аспирации крови ЛЖ, о чем свидетельствовало увеличение ранней диастолической скорости Е трансмитрального потока (табл.3). Указанные изменения диастолического периода кардиоцикла, направленные на реализацию возросшего венозного притока, не сопровождались увеличением КЛЛ.

Все пашиенты с ДКМП и ИКМП имели диастолическую дисфункцию ЛЖ разной степени выраженности. Исходно данные группы пациентов достоверно не различались по показателям трансмитрального и транстрикуспидального потока. Во время пассивной нагрузки объемом у больных ХСН по показателям диастолической функции убедительных различий выявлено не было (табл.3). Мы предположили, что такая ситуация могла возникнуть вследствие разнонаправленного характера реакций сердечно сосудистой системы в условиях пробы с пассивной нагрузкой объемом, и разделили больных по изменению насосной и сократительной функции ЛЖ на 2 подгруппы: группа А - с положительным инотропным ответом, группа Б- отрицательным инотропным ответом.

Таблица 3 Показатели днастолической функции сердца контрольной группы и больных XCH при проведении постуральной пробы ($M\pm\sigma$)

группа		Е,см/с	А,см/с	E/A	ВИР,мс	Ем,см/с	DТ,мс	МРІлж
контроль	исход	80.0±7.6	54.4±6.9	1.4±0.21	76.9±7.8	13.9±1.8	193±15	0.32±0.05
n=20	АОП	85.0±7.0*	57.0±6.1	1.5±1.9	68.0±7.5*	14.1±1.6*	191±16	0.29±0.04*
XCH	исход	74.1±29	63.0±13.3	1.3±0.6	100.0±31.0	6.3±2.9	203±50	0.66±0.09
n=19	АОП	75.2±26.3	61.2±16.2	1.4±0.7	98.6±30.1	6.2±3.3	201±52	0.68±0.12

 $^{^*}$ -достоверность различий показателей внутри каждой группы по сравнению с исходной величиной (* -p< 0.05)

(в исследование включались только паниенты на синусовом ритме)

Оценка состояния мнокардиального резерва у больных с положительным и отрицательным инотронным ответом на пассивную нагрузку объемом

Основным критерием разделения больных по инотропному ответу, являлось достоверное увеличение индекса сократимости ЛЖ, интегрального показателя насосной функции ЛЖ VTI, увеличение Sm свободной стенки ЛЖ, определенного с помощью тканевой спектральной допплерографии во время проведения АОП (табл.4). Отсутствием изменений данных показателей считали отклонение от исходных значений менее 10%. По результатам постурального теста 30 человек (65%) вошли в группу A, а 16 (35%) больных составили группу Б, из которых 11 страдали ИКМП.

Таблица 4 Критерии разделения на больных с положительным (группа A) и с отрицательным (группа Б) инотропным ответом при нагрузке объемом ($M\pm\sigma$)

Показатели	Этап пробы	Группа А (п=30)	Группа Б (n=16)
PEP/ET, y.e	Исход	0.626±0.150	0.681±0,167
j	АОП	0.540±0.147*	0.698±0.177
Sm (см\с) свободной	Исход	4.3±0.5	4.1±0.9
стенки ЛЖ	АОП	5.6±0.5**	3.9±1.0
VTI, cm	Исход	18.2±2.9*	16.8±2,3
	АОП	20.3±2.1	16.1±2.5

Примечание : *-достоверность различий показателей внутри каждой группы по сравнению c исходной величиной (*-p< 0.05; **-p< 0.01)

У больных группы A при AOП изменения насосной функции сердца имели аналогичную направленность по сравнению с контрольной группой. Данный факт согласуется с литературными данными, согласно которым у больных XCH тяжелого ФК отмечается сохранность механизма Франка-Старлинга [Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC et al., 1996; Warburton D.E, Taylor A, Bredin S.S et.al, 2007].

Следует отметить, что увеличение ударного объема при АОП сопровождалось достоверным увеличением периода изгнания. В обеих группах ВИР имело тенденцию к уменьшению. Однако, в группе Б повышения эффективности релаксации в данном случае не наблюдалось. Вместе с тем на пике постуральной пробы в группе А отмечалась активация сократительной функции левого предсердия, что проявлялось увеличением скорости предсердной систолы (А). Это свидетельствует о том, что реализация повышенного венозного притока происходила за счет гиперфункции левого предсердия(ЛП) (рис.2).

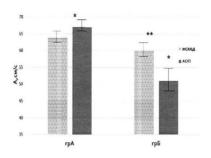


Рис. 2. Динамика контрактильности левого предсердия в группе с положительным (A) и отрицательным инотропным ответом (Б) на фоне постуральной пробы Примечание: *- P_1 <0.05 оостоверность различий по сравнению с исходом и на тике постуральной пробы: ** P_1 <0.05

Примечание: *- P_1 <0,05 достоверность различий по сравнению с исходом и на тике постуральной проды; ** P_1 <0,05 достоверность различий между группами A и B

Наиболее выраженные изменения параметров кардиогемодинамики обнаружены в группе Б. СДПЖ в исходном состоянии было выше, чем в группе А и составило 43.1±13.9 и 37±13.2 соответственно, а при увеличении венозного возврата в группе Б возрастало на 6%, хотя межгрупповые различия были статистически не значимыми. Увеличение венозного притока вызывало снижение показателя аспирационной активности ЛЖ, а активность предсердного сокращения существенно снижалась (рис.2). Вероятно, неадекватная реакция при увеличении венозного возврата в группе Б объяснялась срывом гетерометрического механизма.

Увеличение венозного возврата у больных группы Б сопровождалось увеличением КДД, что свидетельствует о повышении жесткости миокарда у данных больных (рис.3). Таким образом, можно предположить, что у данных пациентов снижен диастолический резерв.

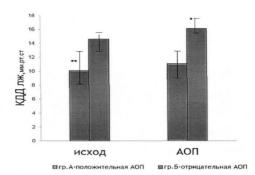


Рис. 3. Динамика конечно-диастолического давления левого желудочка в группах с положительным и отрицательным инотропным ответом исходно и на пике

Примечание: группа А- положительный инотропный ответ при постуральной пробе (АОП); группа Б- отрицательный инотропный ответ при АОП

*- P_1 <0,05 достоверность различий по сравнению с исходом и на тике постуральной пробы ** P_1 <0,05 достоверность различий между группами A и B

У больных ИКМП и ДКМП наблюдалась различная реакция на пассивную нагрузку объемом. У 11 пациентов (50%) ИКМП наблюдался срыв механизма Франка-Старлинга, в то время, как некомпетентность гетерометрического механизма у больных ДКМП отмечалась лишь в 20,8% (n=5) случаев.

Больные группы Б характеризовались более выраженной ВЖдисс (рис.4). При этом индекс сферичности у данных пациентов имел тенденцию к увеличению по сравнению с группой с сохранным гетерометрическим механизмом.

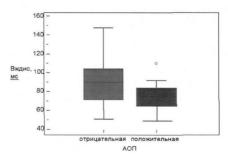


Рис. 4. Внутрижелудочковая диссинхрония у больных с положительным и отрицательным инотропным ответом на антиортостатическую нагрузочную пробу

 $^{\circ}$ - P_{I} <0,05 достоверность различий между группами

постуральной пробы

Таким образом, подводя итог вышесказанному, можно заключить, что реализация возросшего венозного притока происходит различными путями: в контрольной – за счет

эффективного расслабления и активной аспирации ЛЖ в раннюю диастолу. В группе больных ИКМП и ДКМП с сохраненным диастолическим резервом увеличение объема притекающей крови активизирует функцию левого предсердия для обеспечения адекватного наполнения ЛЖ. В группе больных, у которых наблюдался сниженный диастолический резерв, о чем свидетельствовала динамика КДД, предсердный механизм регуляции наполнения ЛЖ уже в покое находился в состоянии напряжения, а объемная нагрузка приводила к срыву кардиальных механизмов компенсации; увеличение СДПЖ свидетельствовало о включении экстракардиальных компенсаторных механизмов. направленных на ограничение гиперволемии малого круга кровообращения. Это достигалось рефлекторным спазмом резистивных сосудов (рефлекс Гиперволемия малого круга кровообращения устранялась в данном случае за счет развития легочной гипертензии.

Важно отметить, что разделить больных на 2 группы нам позволили только результаты проведенного нагрузочного исследования.

Зависимость контрактильности ЛЖ от функционального состояния ПЖ

Нами были получены приоритетные данные, показывающие связь контрактильности ЛЖ от сохранности систолической функции ПЖ(рис.5).

На графике зависимости результатов постурального теста от значений систолической скорости движения трикуспидального клапана- Sпж четко выделяются два облака точек в области с положительным и отрицательным инотропным ответом (рис.5).

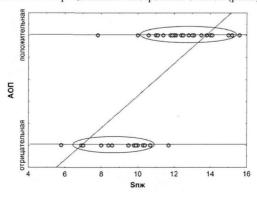


Рис. 5. Диаграмма рассеяния, зависимость результата постурального теста (АОП) от систолической скорости трикуспидального клапана (Sпж) Sпж:АОП: r = 0.7120; p<0.001

Было показано, что систолическая скорость S ТК коррелирует с фракцией выброса ПЖ [Павлюкова Е.Н.,2005; Alam M, Wardell J. et al,1999].

В ходе корреляционного анализа по результатам нашего исследования было обнаружено, что существует статистически значимая прямая корреляция между систолической скоростью движения свободной стенки левого желудочка и систолической скоростью трикуспидального клапана Sпж r=0,7 (p<0,001). Эти данные подтверждают факт о важности межжелудочкового взаимодействия. Santamore W.P. et.al показал, что изменение сократимости свободной стенки ЛЖ может напрямую влиять на давление в ПЖ [Santamore W.P., Lynch P.R, 1976].

При проведении корреляционного анализа мы выявили, что существует достоверная обратная корреляция между Sпж и КДД r=-0.47, p=0.002, СДПЖ r=-0.48, p=0.036; прямая корреляционная зависимость между Sпж и интегральным показателем насосной функции ПЖ VTI r=0.8, p=0.001

В силу того, что группа с отрицательным инотропным ответом характеризовалась сниженным диастолическим резервом, представленные в работе факты позволяют сформулировать гипотезу, согласно которой снижение Sпж может служить признаком повышения давления наполнения ЛЖ.

Проспективная оценка функции сердца больных ДКМП и ИКМП в разные сроки после СРТ в зависимости от результатов дооперационного тестирования с помощью антиортостатической нагрузочной пробы

У больных с положительным инотропным ответом гр.А. наблюдалось наиболее выраженное улучшение параметров гемодинамики после бивентрикулярной стимуляции, отмечалось более значимое улучшение толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы (рис.6 и 7).

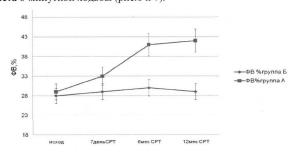


Рис.6. Динамика сократимости левого желудочка у пациентов ИКМП и ДКМП после проведенной СРТ в зависимости от сохранности контрактильного резерва Примечание: группа А- положительный инотропный ответ при постуральной пробе (АОП); группа Б- отрицательный инотропный ответ при АОП

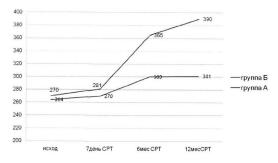


Рис. 7. Дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов ИКМП и ДКМП после проведенной СРТ в зависимости от сохранности контрактильного резерва

Примечание: группа A- положительный инотропный ответ при постуральной пробе (AOП); группа Ботрицательный инотропный ответ при AOП

По нашим данным выявлена четкая взаимосвязь между уровнем повышения диссинхронии и наблюдающимся при этом увеличением сферификации левого желудочка. Выявлена корреляционная зависимость между индексом сферичности (ИСд) и внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖдисс) г=0,49 (р=0.001). Изменение формы ЛЖ, нарушение его элептификации является одним из основных патогенетических механизмов, ведущих к снижению насосной функции сердца [Pfeffer M.A., Braunwald E.,1990; Рябов В.В., Соколов А.А., Рябова Т.Р ,2010]. В группе Б наблюдалось менее выраженное улучшение параметров гемодинамики, индекс сферичности составил 0,72±0,06. Достоверных различий по ИСд между группами респондеров и нереспондеров выявлено не было. Однако в группе нереспондеров наблюдалась тенденция в сторону увеличения ИСд. Пациенты с менее измененной геометрией ЛЖ исходно, по – видимому, имеют большую вероятность стать респондерами СРТ.

Значимые эхокардиографические предикторы ответа на СРТ

В настоящее время общепризнанным, стандартным критерием положительного ответа на СРТ является обратное ремоделирование левого желудочка, в виде снижения конечно-систолического объема КСО≥15% по сравнению с исходным значением и через 6 мес. после СРТ [Chung E.S, Leon AR., Tavazzi L., Sun J.P,2008]. Данный критерий являлся основой для ответа на СРТ и в нашем исследовании. Согласно нашим данным у(n=29) 63% больных наблюдалось обратное ремоделирование левого желудочка, которые составили группу респондеров СРТ. Группу нереспондеров составили (n=17) 37%, а наибольшее число их наблюдалось в группе ИКМП (рис.8).

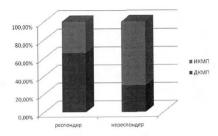
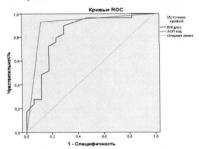


Рис. 8. Состав групп респондеров и нереспондеров в зависимости от этиологии XCH Примечание: достоверность различий p=0.04 (критерия X^2 с поправкой Йейтса)

Так при построении ROC-кривых для предикторов мы выявили, что наличие контрактильного резерва является также сильным предиктором ответа на CPT AUC 0.89 ДИ(0.76-0.96), как и диссинхрония AUC 0.83 ДИ(0.71-0.95) (рис.9).



Площадь AUC: ВЖдисс 0.83, 95%ДИ(0.71-0.92), АОП AUC 0.89, 95%ДИ (0.76-0.96)

Рис. 9. Сравнение ROC-кривых сохранность контрактильного резерва и внутрижелудочковой диссинхронии

Примечание: ВЖдисс- внутрижелудочковая диссинхрония, АОП –сохранность контрактильного резерва (положительный инотропный ответ на постуральную пробу)

Наши результаты подтвердили данные Chaudhry F.A, утверждающие о важной роли сохранности контрактильного резерва в выявлении респондеров СРТ [Chaudhry F.A, Shah A., Bangalore S. et al,2011; Остроумов Е.Н, Котина Е.Д, 2014].

Всем пациентам методом импульсно-волновой допплерографии проводилось определение маркеров диссинхронии миокарда: время задержки трансаортального потока, время задержки транслегочного кровотока и межжелудочковая задержка, которая определялась разницей во времени между двумя этими показателями. Сравнительный анализ показателя IVMD в группах респондеров и нереспондеров не выявил каких-либо отличий (рис.10А).

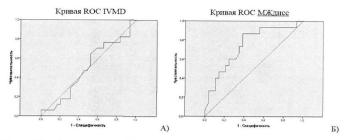


Рис. 10. Сравнение ROC-кривых A) межжелудочковой механической задержки IVMD и Б) межжелудочковой диссинхронии МЖдисс (по TDI) Примечание: площадь AUC МЖдисс 0.74.95%ДИ(0.61-0.86), IVMD AUC: 0.48.95%ЛИ (0.32-0.67)

Наши результаты подтверждают литературные данные о том, что «потоковые» показатели имеют низкую чувствительность в определении диссинхронии, чем показатели тканевой допплерграфии. Несовпадение «глобальных» показателей диссинхронии (увеличение межжелудочковой механической задержки) и регионарных, определяемых с помощью TDI, - феномен, описанный в литературе [Bordachar P.,Lafitte S.,Reuter S. et al., 2004; Duncan A.M.,Lim E.,Clague J.et al., 2006].

Среди больных нереспондеров в 37% случаях наблюдался рестриктивный тип нарушения диастолической дисфунции ЛЖ, среди больных респондеров не было ни одного случая рестрикции. В группе респондеров у 72,7% отмечалось нарушение релаксации, 27,3% была диагностирована псевдонормализация. В группе нереспондеров псевдонормализация отмечалась в 38% случаев, а нарушение релаксации у 25% (рис. 11).

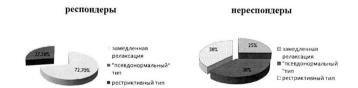


Рис.11. Распределение типов диастолической дисфункции левого желудочка в группе респондеров и нереспондеров

Примечание: в исследование включались пациенты на синусовом ритме

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о том, что пациенты с рестриктивным типом трансмитрального кровотока плохо отвечают на СРТ [Salukhe T.V., Francis D.P et al.,2005]. Диастолическая функция ЛЖ играет важную роль в определении функционального статуса больных - кандидатов на ресинхронизирующую

терапию, так как нарушение диастолических свойств ЛЖ и его адекватного наполнения вносит существенный вклад в формирование сердечной недостаточности.

При увеличении венозного возврата в группе нереспондеров значимо увеличился МРІ ПЖ на 12%, p=0,04. Следует отметить, что у данных пашиентов отмечалась дисфункция ПЖ до имплантации бивентрикулярного стимулятора в виде снижения систолической скорости движения трикуспидального клапана Sпж. Данные больные имели более высокие значения СДПЖ и размеры ПЖ.

Таким образом, вероятность дисфункции ПЖ у больных ИКМП и ДКМП возрастает с увеличением степени дисфункции ЛЖ, что свидетельствует об увеличении межжелудоч-кового взаимодействия в дилатированном сердце больных СН.

В таблице 5 представлены исходные характеристики респондеров и нереспондеров.

Таблица 5 Сравнение исходных характеристик респондеров и нереспондеров

Показатель	нереспондеры (n=17)	респондеры (n=29)	Р-уровень значимости
Возраст (год)	52 ± 11.2	50 ± 13.1	0.31
	75	66	0.68
мужчин (%)		88	0.99
NYHA III (%)	85		
6-мин. тест (м)	296 ± 84	332 ± 63	0.11
ИКМП/ДКМП	12/5	10/19	0.04
QRS (MC)	157.2 ± 22.8	153.2 ± 13.6	0.98
Лечение			
ингибиторы АПФ (%)	95	94	0.67
β-блокаторы (%)	90	92	0.68
диуретики (%)	100	97	0.81
антогонисты альдостерона			
(%)	74	78	0.93
ФВ (%)	28.7 ± 6.1	30.1 ± 5.1	0.09
УО(мл)	78.6 ± 17.9	72.8 ± 21.2	0.34
КДО(мл)	270.8±70.2	235.04±74.1	0.10
КСО (мл)	193.33 ± 57.89	163.2 ± 59.0	0.09
СИ(л/мин/м2) (Me (Q ₁ -Q ₃))	1.6(1.3-2.1)	1.7(1.5-2.0)	0.19
IVMD (MC)	49 ± 24.0	50.7 ± 28.2	0.86
ВЖдисс (мс)	91.4 ± 30.9	64.3 ± 18.5	0.02
МЖдисс (мс)	68.5 ± 16.1	86.7 ± 44.6	0.04
ЧСС уд.в мин	72.0 ± 6.0	73.8 ± 7.2	0.155
Ѕпж (см/с)	9.5±1.9	12.5±2.1	0.0001
ПЖ(мм)	30.0±3.9	29.0±5.2	0.85
СДПЖ(mmHg)	43.1±13.9	37±13.2	0.15
LV dP/dt max (mmHg/s)	515.8 ± 247.4	476.3± 160.5	0.89
ИСдиаст	0.72±0.06	0.70±0.05	0.40

Показатель	нереспондеры (n=17)	респондеры (n=29)	Р-уровень значимости
ВИР(мс)	96.7±38.3	109.3±37.8	0.44
ЛП (мм)	52.4±7.2	50.9±4.8	0.38
КДД(mmHg)	14.9±5.2	11.0±6.0	0.04

Примечание: ФВ-фракция выброса левого желудочка (ЛК), КСО-конечно-ситолический объем ЛК, УО-ударный объем кровотока.

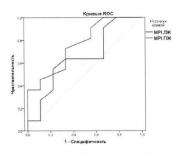
Dp'dt_{так} - скорость увеличения дааления в полости ЛК, вычисленный по форме допплеровского спектра митральной регургитации;

RMD- межжелудочковая механическая задержка. Вждисс- внутрижелудочковая диссинкрония; МКдисс-межжелудочковая диссинкрония, ЧСС-частота сердечных сокращений: Sn.ж- систолическая скорость фибролного кольца трикуспидального клапана ЛП-
размер левого предсердия. ПК- передне-задний размер правого желудочка. СИ-сердечный индекс СДПЖ- систолическое дааления в
правом желудочке. КЛЛ- конечно-диастолическое дааление ЛК, ИСдиаст- индекс сферичности; ВИР-время изоволюметрического
расслабления ЛК

По данным литературы известно, что наличие внутрижелудочковой диссинхронии связано со степенью фиброза миокарда. Увеличение фиброза миокарда оказалось важным независимым прогностическим фактором общей смертности [Garel E, Tigen K.,2011]. Активация фиброза является обязательным компонентом ремоделирования сердечной мышцы. Влияние гуморальных факторов приводит к пролиферации фибробластов и развитию дисбаланса в процессе синтеза и деградации коллагена экстрацеллюлярного матрикса с избыточным его накоплением. В результате повышается жесткость миокарда, что обусловливает развитие диастолической дисфункции миокарда [Brilla CG, Rupp H,1995; Herpel E, Singer S.et al ,2005]. Важно отметить, что по результатам нашей работы группа нереспондеров имела более выраженную внутрижелудочковую диссинхронию (ВЖдисс) и более высокие значения КДД, что свидетельствует о повышении жесткости миокарда у данных больных.

Таким образом, наличие диссинхронии является хорошим предиктором ответа на СРТ лишь до определенного предела. Наши результаты согласуются с данными Вах J.J et al., в которых была показана линейная зависимость между ВЖдисс и уменьшением КСОлж после СРТ лишь до предела 100мс, дальнейшее увеличение ВЖдисс не сопровождалось редукцией КСО [Вах J.J., Bleeker GB, Marwick T.H., Molhoek S.G, et al. J Am Coll Cardiol, 2004].

Об определяющей важности функции ПЖ в выявлении респондеров СРТ говорит индекс МРІпж, отражающий систоло - диастолические свойства ПЖ. Используя зависимую переменную-снижение КСО>15% на фоне СРТ и независимую переменную МРІ был проведен ROC-анализ. На рисунке 12 показано сравнение ROC-кривых МРІ ПЖ и ЛЖ, как видно площадь под кривой МРІ ПЖ больше МРІ ЛЖ, р=0,04.



МРІ ПЖ AUC 0,76 95% ДИ(0,55-0,97) , МРІ ЛЖ AUC 0,65 95% ДИ(0,40-0,90)

Рис. 12. Сравнение ROC -кривых MPI (Myocardial performance index) левого и правого желудочков

В ряде исследований было показано, что при застойной ХСН функция ПЖ больше связана с толерантностью к физической нагрузке, чем функция ЛЖ, а ФВ ПЖ имеет самостоятельное значение для выживания [Polak J.F., Holman B.L., Wynne J., et al, 1983].

Следует отметить, что пациенты с низкими значениями Sпж имели более выраженные нарушения диастолической дисфункции, проявляющиеся повышением КДД и снижением контрактильности предсердий при постуральной пробе.

Данный факт подтверждает гипотезу, согласно которой снижение Sпж может служить признаком повышения давления наполнения ЛЖ.

Приведенные данные свидетельствуют о тесной взаимозависимости желудочков сердца, которая вероятно усиливается при ХСН. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН. Поэтому у пациентов с ХСН состояние ПЖ следует рассматривать в связи с функцией ЛЖ, через призму взаимодействия левых и правых отделов сердца. Наши данные согласуются с результатами предыдущих клинических исследований у пациентов с ХСН [Веглагd A. et al, 2011].

Систолическая скорость Sпж менее 10 см\с с чувствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств (рис.13).

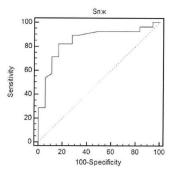


Рис. 13 ROC-кривая систолической скорости движения трикуспидального клапана. AUC 0.85 95%ДИ (0.71-0.93) p<0.001, cut off <10cm/c чувствительность 85%, специфичность 83%

Оценка сократимости ПЖ посредством измерения Sпж может играть значительную клиническую роль у пациентов, планирующихся на СРТ, представляя критически важную информацию для стратификации риска.

Способ прогнозирования положительного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию

Важным вопросом применения СРТ является отбор больных с прогнозом хорошего ответа на вмешательство. В последнее время при отборе кандидатов на ресинхронизацию большой упор делается на использование не электрокардиографических, а эхокардиографических признаков диссинхронии, особенно основанных на использовании тканевой допплерографии [Кузнецов В.А., Колунин Г.В. и др,2005; Саидова М.А,2009; Бокерия О.Л, 2011; Маffè S, Paffoni P, Dellavesa P et. al, 2014]. В настоящее время нет оптимальных параметров для отбора кандидатов и предсказания ответа на СРТ.

В ряде работ было предложено использовать увеличение длительности периода аортального предызгнания (aortic pre-ejection time) более 140мс, указывающее на наличие внутрижелудочковой диссинхронии, как прогностический критерий эффективности СРТ [St.John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T et al,2003; Lane RE, Chow AW и Chin D,2004]. По данным литературы показатель межжелудочковой диссинхронии (IVMD) более 40мс так же был предложен, как прогностический критерий [Cleland J.G.F., Daubert J.C.,2001]. Однако по результатам нашего исследования ценность данного параметра в отношении прогноза положительного ответа на СРТ оказалась очень низкой, IVMD AUC: 0.48 ,95%ДИ (0.32-0.67) (рис.10A).

Способы, основанные на тканевой допплерографии, оценивают региональную миокардиальную скорость или деформацию миокарда. При этом одним из подходов в

диагностике диссинхронии является оценка разности интервала между началом комплекса QRS ЭКГ и началом или пиком систолической скорости в миокардиальном сегменте.

Известно, что диссинхронию диагностируют, оценивая движение фиброзных колец AB клапанов (латеральный, нижний, передний и септальные базальные сегменты), при задержке сокращения наиболее позднего по отношению к наиболее раннему сегменту> 40мс [Abraham W.T.,2000].

Имеются положительные попытки использования добутамин - стресс-эхокардиографии и велоэргометрии в положении лежа для предсказания хорошего ответа на СРТ [Chaudhry F.A, Shah A, Bangalore S, DeRose J.et all ,2011].

Недостатком вышеуказанных способов, касающихся прогнозирования положительного ответа на СРТ, является их чисто констатирующий характер, поскольку все они просто указывают на то, что тот или иной признак, или их комбинация могут предсказать обратимость ремоделирования левого желудочка. Все они не дают возможности количественного определения вероятности положительного ответа на СРТ у конкретного больного, при наличии у него определенного набора факторов.

По результатам нашей работы с помощью ROC-анализа было обнаружено, что наиболее значимыми предикторами в выявлении кандидатов СРТ являются: сохранность контрактильного резерва, ВЖдисс, МЖдисс, Sпж. Вполне закономерно следует вывод, что объединяя вклады этих предикторов вместе, общая информативность будет больше, чем простая алдитивная сумма информативностей отдельных предикторов (рис. 15).

Используя метод бинарной логистической регрессии была построена вероятностная модель, с помощью которой можно спрогнозировать ответ на СРТ. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. В результате была построена регрессионная функция. В нее вошло 4 показателя: наличие контрактильного резерва принимает 2 значения (1-есть, 0-нет), внутри— и межжелудочковая диссинхрония, Ѕпжсистолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Таким образом, подставив в уравнение регрессии значение диссинхронии, Sпж, результат постурального теста для отдельного пациента, можно рассчитать вероятность положительного ответа на СРТ. При значении P>0,5 прогнозируют положительный ответ на СРТ.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \text{где}$$

Р – вероятность положительного ответа на СРТ,

у- стандартное уравнение регрессии.

е – основание натурального логарифма (е=2,718);

Расчетную регрессионную функцию получают в результате суммирования отдельных коэффициентов, каждый из которых соответствует конкретному параметру, достоверность влияния которого на положительный ответ СРТ подтвержден методом пошаговой логистической регрессии.

y=a+b1*X1+b2*X2+b3*X3+b4*X4.

где :а-константа = -1.4:

Х1-наличие/отсутствие контрактильного резерва- принимает два значения: 1-есть, 0-нет

Х2-внутрижелудочковая диссинхрония

X3-межжелудочковая диссинхрония (по TDI)

X4-систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана по данным тканевой допплерографии

b 1, b2, b3, b4-коэффициенты переменных X1, X2, X3, X4 имеющие значения:

b 1=2,4; b 2= -0,06; b 3=0,04; b 4=0,24

при значении Р>0,5 прогнозируют положительный ответ на СРТ.

Таблица 6

Значение коэффициентов регрессии				
параметр	коэффицент	Std. Error	P	
Контракт.резерв	2,4	1,25645	0,0468	
Ѕпж	0,244	0,033862	0,0470	
Вждиис	-0,06	0,003134	0,0272	
Мждисс	0,04	0,012240	0,0447	
константа	-1.4		***************************************	

Клиническое испытание модели проводилось на независимой группе пациентов (n=20). При этом вычисляли следующие параметры: истинно-положительный результат (ИП), ложно -положительный результат (ЛП), истинно-отрицательный результат (ИО), ложно -отрицательный результат (ЛО). Структура больных по результатам апробации модели представлена в (табл. 7).

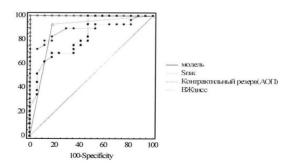


Рис. 14. Сравнение ROC-кривых основных эхокардиографических предикторов положительного ответа на СРТ.

Примечание : AUC модели 0.95 95%ДИ (0.85-0.99),S $_{
m DK}$ 0.85 95%ДИ (0.71-0.93), ВЖдисс 0.83, 95%ДИ (0.71-0.92), AO $_{
m AUC}$ 0.89 ,95%ДИ (0.76-0.96)

Таблица 7

Структура больных по результатам апробации модели

Модель	Фактически р	Общее	
	положительно отрицательно н		количество
положительно	16	1	17
отрицательно	1	2	3
Общее	17	3	20
количество			

Se (чувствительность модели) = $\Pi\Pi/(\Pi\Pi+\Pi)$ = 16/(16+1) = 0,94; Sp (специфичность модели) = $\PiO/(\Pi\Theta+\Pi\Pi)$ = 2/(2+1) = 0.67; Диагностическая точность модели-DE=($\Pi\Pi+\PiO/(\Pi\Pi+\PiO+\PiO+\Pi\Pi)$)= (16+2)/(16+1+2+1) = 0,90.

Выволы

- 1. Модифицированная антиортостатическая проба является безопасным методом для оценки систоло-диастолических свойств желудочков сердца у больных ХСН тяжелых функциональных классов при отборе пациентов для кардиоресинхронизирующей терапии.
- 2. У больных ИКМП и ДКМП наблюдалась различная реакция на пассивную нагрузку объемом. У 50% больных ИКМП наблюдался срыв механизма Франка-Старлинга, в то время, как некомпетентность гетерометрического механизма у больных ДКМП отмечалась лишь в 20,8% случаев.
- 3. Степень выраженности внутрикамерной диссинхронии достоверно связана со синжением комплайнса миокарда и со степенью сферификации левого желудочка (r=0.49 p=0.001)
- 4. Сохранность контрактильного резерва является независимым предиктором ответа на СРТ с чувствительностью 93% и специфичностью 82%.
- 5. Снижение контрактильности правого желудочка в виде уменьшения систолической скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана менее 10 см/с с чувствительностью 85% и специфичностью 83% позволяет выделить больных нереспондеров до имплантации кардиоресинхронизирующих устройств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1.Необходимым этапом в оценке Эхо-КГ показаний к проведению СРТ является оценка функциональных резервов ЛЖ и ПЖ с помощью антиортостатической нагрузочной пробы.
- 2. Наиболее информативными критериями оценки контрактильного резерва ЛЖ является динамика показателей сократительной и насосной функции ЛЖ:

Показатель	Адекватная реакция	Неадекватная реакция
VTI,cm	Увеличение	Отсутствие прироста или снижение
PEP/ET	Снижение	Отсутствие изменений или увеличение
S бок.см/с	Увеличение	Отсутствие прироста или снижение

Отсутствием изменений данных показателей считали отклонение от исходных значений менее 10%

- 3. Определение внутри- и межжелудочковой диссинхронии Эхо-КГ методами должны быть включены в алгоритм отбора пациентов на СРТ, так как, длительность QRS комплекса у больных с ХСН является спорным прогностическим фактором хорошего ответа на СРТ.
- 4. Наличие контрактильного резерва и сохранность систолической функции правого желудочка имеет важное прогностическое значение в выявлении респондеров. Комбинированный подход позволит правильно идентифицировать подходящих кандидатов для СРТ и уменьшить количество «нереспондеров»

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Злобина, М.В. Сохранность контрактильного резерва свободной стенки левого желудочка, как один из основных предикторов ответа на кардиоресинхронизирующую терапию/ М.В. Злобина, А.А. Соколов, С.В. Попов // Бюллетень сибирской медицины. вып. 3. 2012. C.115-120.
- 2. Злобина, М.В. Диагностическое значение постурального теста при отборе пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии/ М.В. Злобина, А.А Соколов, С.В. Попов // Вестник аритмологии. вып.68. 2012. С.45-49.
- 3. Сохранность систолической функции правого желудочка важный предиктор ответа на сердечную ресинхронизироующую терапию/ М.В. Злобина, А.А. Соколов, С.В. Попов, Г.М. Савенкова, Д.И. Лебедев //Фундаментальные исследования. -2013.- №12.-С.214-217.
- 4. **Злобина, М.В** Важные эхокардиографические предикторы, способные предсказать положительный ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию/ М.В. Злобина, А.А Соколов, С.В. Попов // Профилактическая медицина. 2013. т. 16, № 2. С.50.
- 5. **Злобина, М.В.** Роль диастолической дисфункции левого и правого желудочков в прогнозировании ответа на кардиоресинхронизирующую терапию/ М.В. Злобина, Д.И. Лебедев //Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии: материалы Всероссийской конференции молодых ученых. -Томск, 29-30 марта. 2013.- С.56

- 6. Злобина, М.В. Значимые эхокардиографические предикторы эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии / М.В. Злобина, А.А Соколов// Сборник тезисов ІІ Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Барнаул. -2013.-С.24.
- 7. Злобина, М.В. Диастолический резерв левого и правого желудочков у больных с сердечной недостаточностью и диссинхронией желудочков/ М.В. Злобина, А.А Соколов, С.В. Попов, Д.И. Лебедев// Сборник тезисов IV международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. Тюмень. -2013.-С.118.
- 8. Злобина, М.В. Значение систолической скорости фиброзного кольца трикуспидального клапана для отбора пациентов на кардиоресинхронизирующую терапию / М.В. Злобина, А.А Соколов, С.В. Попов, Д.И. Лебедев// Сборник тезисов V Всероссийского съезда аритмологов. Москва. -2013.-С.172.
- 9. **Злобина, М.В.** Использование вероятностной модели для прогнозирования ответа на кардиоресинхронизирующую терапию/ М.В. Злобина //Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии: материалы тринадцатого ежегодного семинара. -Томск, 2012. C.13.
- 10. **Злобина, М.В.** Роль миокардиального резерва в прогнозировании ответа на кардноресинхронизирующую терапию / М.В. Злобина, А.А. Соколов, С.В. Попов// Сборник тезисов III международного конгресса «Карднология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпознумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». -Тюмень. 2012.-С.99.
- 11. Злобина, М.В. Оценка контрактильного резерва свободной стенки левого желудочка с использованием постурального теста при отборе пациентов для кардиоресинхронизирующей терапии/ М.В. Злобина, А.А. Соколов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии. Томск. -2011.-С.21.
- 12. **Zlobina**, M. Diagnostic value of postural test in the selection of patients for cardiac resynchronization therapy/ M. Zlobina, A. Sokolov//XI Международный конгресс EUROMEDICA 23-24 мая Ганновер.-2010.-С.85.
- 13. **Злобина, М.В.** Новый метод оценки мнокардиального резерва у больных хронической сердечной недостаточностью тяжелых функциональных классов/ М.В. Злобина, А.А. Соколов, С.В. Попов, Г.М Савенкова, Д.И. Лебедев// Сборник тезисов XI Международного конгресса «Кардиостим». Санкт-Петербург. -2014.-С.59.
- 14. Лебедев, Д.И Сравнение методов отбора пациентов с неишемической кардиомиопатией для проведения кардиоресинхронизирующей терапии /Д.И. Лебедев, М.В. Злобина, С.С. Минин, С.В. Попов, А.А. Соколов, Г.М. Савенкова, С.Н. Криволапов, Ю.Б. Лишманов // Материалы Отчетной научной сессии. 13-14 марта 2014 г., г. Томск / ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. 2014. С. 85-86.
- 15. Савенкова, Γ.Μ Дополнительные критерии оценки эффективности пациентов С хронической сердечной кардиоресинхронизирующей терапии V недостаточностью III-IV NYHA класса /Г.М. Савенкова, С.В. Попов, С.Н. Криволапов, Д.И. Лебедев, С.М. Минин, М.В. Злобина, И.Г. Плеханов, С.Н. Бочаров// Сборник тезисов XI Международного Конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург. - 2014. – С. 113.

СПИСОК СОКРАШЕНИЙ

АОП - антиортостатическая проба

ВИР - время изоволюметрического расслабления

Вждисс - внутрижелудочковая диссинхрония

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ЖТ - желудочковая тахикардия

ИКМП - ишемическия кардиомиопатия

ИС - индекс сферичности

КДД - конечно-диастолическое давление ЛЖ

КДО - конечно -диастолический объем левого желудочка

КСО - конечно- систолический объем левого желудочка

ЛЖ - левый желудочек

ЛП - размер левого предсердия

МЖдис с- межжелудочковая диссинхрония

МОК - минутный объем кровотока

ПБЛНПГ- полная блокада левой ножки п.Гисса

ПЖ - правый желудочек

СДПЖ - систолическое давления в правом желудочке

СИ - сердечный индекс

СН - сердечная нелостаточность

СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия

УО - ударный объем

ФВ - фракция выброса ЛЖ

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

AUC - площади под характеристической ROC- кривой (Area Under the Curve)

Е - скорость раннего диастолического наполнения

А - наполнение в систолу предсердий

DT - время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ

РЕР - период предизгнания

ЕТ - период изгнания

VTI - интегральный показатель насосной функции ЛЖ (линейная скорость кровотока в аорте)

Sm - систолическая скорость движения миокарда (боковая стенка ЛЖ)

Sпж - систолическая скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана

MPI - Myocardial Performance Index

MR - митральная регургитация

TR - трикуспидальная регургитация

IVMD - межжелудочковая механическая задержка проведения (interventricular mechanical delay)