

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

УМБАЛ „Александровска” - гр. София

Д-Р СВЕТОСЛАВ НИКОЛАЕВ КУРТЕВ

АВТОРЕФЕРАТ

**Предиктори за отговор към ресинхронизираща
терапия (CRT) при пациенти със сърдечна
недостатъчност**

Научен ръководител: доц. д-р Добрин Йотков Василев, дм

ДОКТОРСКА ПРОГРАМА “КАРДИОЛОГИЯ”

СОФИЯ, 2020

Дисертационният труд е написан на 132 стандартни печатни страници, онагледен с 27 фигури и 7 таблици. Библиографията съдържа 322 заглавия, от които 9 на кирилица и 313 на латиница

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 5 публикации и 3 участия в научни форуми.

Изследванията във връзка с дисертационния труд са извършени в клиника по Кардиология към УМБАЛ“Александровска“, гр. София и в Лаборатория по Клинична имунология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София.

Докторантът работи като Завеждащ Отделение по електрокардиостимулация и електрофизиология към Клиника по Кардиология, УМБАЛ“Александровска“, гр. София и е асистент към Медицински факултет към МУ-София.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на научния съвет към Катедра по вътрешни болести - Медицински Университет - София на 03.12.2019 г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Официални рецензенти:

1. Проф. д-р Ивайло Рилков Даскалов, дм
2. Доц. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, дм

Становища:

1. Проф. д-р Снежана Томова Тишева, дмн
2. Проф. д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дмн
3. Доц. д-р Иван Томов Груев, дм

Материалите по защитата са на разположение в деловодството на Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет към МУ-София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 27.04.2020 г. от 14:00 часа.

Използвани съкращения

АТР - анти-тахикарден пейсинг
ВКНП - втречамерно нарушение на проводимостта
ВСС - внезапна сърдечна смърт
ДББ - десен бедрен блок
ДК - дясна камера
ДП - дясно предсърдие
ЕКГ – електрокардиография
ЕхоКГ - ехокардиография
ЛББ - ляв бедрен блок
ЛК - лява камера
ЛПХБ - ляв преден хемиблок
МР - митрална регургитация
СН - сърдечна недостатъчност
ФИ - фракция на изтласкване

BNP - brain natriuretic peptide
CRT - сърдечна ресинхронизираща терапия
CRT-P - ресинхронизатор без дефибрилатор
CRT-D - ресинхронизатор с дефибрилатор
CRT/ICD - комбинирано устройство CRT и ICD
CS - коронарен синус
ICD - имплантируем кардиовертер дефибрилатор
LVAD - устройства, подпомагащи лявата камера
MPP - multipoint pacing
MRI - магнитен резонанс
ms - милисекунди
NYHA - New York Heart Association

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	9
3.1. Материали.....	9
3.2. Методи.....	10
4. РЕЗУЛТАТИ.....	17
4.1. Демографски характеристики.....	17
4.2. Резултати на шести месец.....	22
4.3. Сравнение между между изходни ЕхоКГ и ЕКг показатели и ЕхоКГ и ЕКГ показатели измерени на 6-ти месец от терапията.....	22
4.4. Корелации между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, на изходно ниво.....	26
4.5. Корелации между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, на 6-ти месец.....	29
4.6. Асоциация между нива на цитокини и тип отговор към CRT.....	30
4.7. Статистически модели за оценка на променливите, предсказващи типа отговор към CRT терапия.....	31
5. ОБСЪЖДАНЕ.....	46
5.1. Демографски характеристика на избраната група.....	46
5.2. Респондери и нереспондери в изследваната група.....	55
5.3. Смъртност на 6-ти месец.....	59
5.4. Определени предиктори за отговор.....	59
5.5. Тип електроди.....	63
5.6. Процент бивентрикуларен пейсинг.....	65
5.7. Предсърден пейсинг и отговор.....	66
5.8. Остър хемодинамичен отговор.....	67
5.9. Вътрекамерно електрическо закъснение между електродите.....	69
5.10. Разстояние между ДК и ЛК електрод и отговор към CRT.70	
5.11. Позиция на ДК и ЛК електрод.....	71
5.12. Имунологични маркери.....	73
5.13. Алгоритъм.....	76
6. ИЗВОДИ.....	77
7. ПРИНОСИ.....	80
8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	80

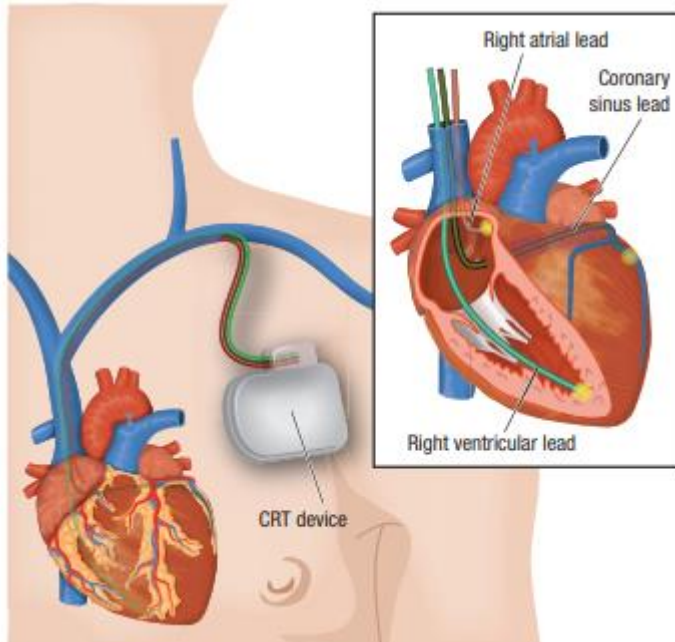
1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) представлява сериозен глобален здравен проблем. В зависимост от начина на дефиниране, между 1% и 2% от възрастната популация в развитите страни страда от СН, като при пациентите над 70 г. процентът на засегнатите достига до 10% (*Mosterd et al. 2007*). Сред пациентите над 65 годишна възраст, оплакващи се от задух и умора, един от всеки шест има неразпозната СН (*Van Riet et al. 2014*). Изчислено е, че доживотният риск за развитие на СН в популацията на 55 години е 33% за мъже и 28% за жени (*Bleumink et al. 2004*). Развитите държави използват между 1% и 2% от целия си здравен бюджет за лечение на пациенти с това състояние. СН е най-честата изолирана причина за хоспитализация в Съединените щати, като нивото на рехоспитализации е високо, а престоят в болницата е относително дълъг.

Пред последните 20-30 години медикаментозната терапия на СН претърпя революция, като в терапевтичната схема, освен диуретици и дигиталисови препарати, бяха включени още АСЕ инхибитори, бета блокери, алдостеронови антагонисти, сартани, а в последните години също селективни и специфични инхибитори на електрическия *If* поток (ivabradine), както и комбинацията от неприлизинов инхибитор със сартан (sacubitril/valsartan). Въпреки безспорните успехи на медикаментозната терапия, регистрирани като покачване продължителността на живота и подобряване на неговото качество, се оказва недостатъчна за лечение на пациенти в напреднала фаза на заболяването, където се наблюдава медикаментозна резистентност. Независимо от намаляване процента на внезапната сърдечна смърт (ВСС) при тези пациенти, посредством терапия с бета блокери, профилактирането ѝ само с медикаменти е недостатъчно и неефективно.

На този етап, в лечението на СН, намират място три типа механични устройства – сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT) за лечение на медикаментозно рефрактерна СН, имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) за профилактика на ВСС и устройства, подпомагащи лявата камера (LVAD) за палиативно лечение или мост към сърдечна трансплантация.

Сърдечната ресинхронизираща терапия е доказан метод за лечение на медикаментозно рефрактерна СН. Тя представлява подкожно имплантиран кардиостимулатор, под нивото на ключицата, с два или три електрода, достигащи до дясна камера (ДК), дясно предсърдие (ДП) и лява камера (ЛК), през синус коронариус (CS) на повърхността на сърцето (Фиг. 1).



Фигура 1. Схематично представяне на позициите на електродите в сърцето при пациент с имплантирано CRT устройство (Модифицирано по McAloon et al. Br J Hosp Med (Lond)2017 Jun 2;78(6):312-319)

Те имат за цел да синхронизират сърдечното съкращение, както между отделните кухини, така и между отделните участъци на лява камера. Основният субстрат на действие на CRT е междукламерната и интракламерната механична и електрическа дисинхрония, която се

наблюдава при пациентите със СН. Пълният ефект от лечението не настъпва моментално след имплантацията, а е отложен във времето, като са необходими около 6 месеца за определяне степента на отговор.

Пациентите след имплантация на CRT могат да бъдат разделени на такива, отговарящи на терапията (респондери); пациенти, неотговарящи на терапията (нереспондери); и отговарящи много добре на терапията (супер-респондери). Въпреки огромното количество натрупани данни и брой имплантации, до момента липсват сигурни предиктори за отговор към терапията преди имплантацията, като данните от големите рандомизирани клинични проучвания показват между 20% и 30% нереспондери. При много голяма част от пациентите, имплантацията се извършва перкутанно, с локална анестезия и малък разрез подключично, без необходимост от обща анестезия. Това представлява огромно предимство при пациентите със СН, защото освен удобство за пациента и по-кратък възстановителен постоперативен период, избягва рисковете и усложненията, съпътстващи общата анестезия.

Към устройството може да бъде добавено допълнително ICD, с оглед превенция на ВСС. За целта съществуват комбинирани устройства CRT/ICD, като е необходимо ДК електрод да бъде с дефибрилационен койл/койлове за сключване на електрическа верига, обезпечаваща ефективна дефибрилация. Освен възможност за осъществяване на дефибрилация, комбинираните устройства имат способност да извършват анти-тахикарден пейсинг (antitachycardia pacing, ATP). Той представлява краткотраен ДК или бивентрикуларен пейсинг, с честота малко над тази на наличната тахикардия, който повлича тахикардията и внезапно спира, като по този начин я погасява. По този начин е възможно ефективно погасяване на по-голяма част от бавните и бързите камерни тахикардии, без да е необходимо време за зареждане на кондензатора (около 30 сек.), избягвайки изразходване на голямо количество енергия от батерията и без съпътстващата силна болка при извършване на дефибрилация. На неефективен ATP се доставя електрошок.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучи оптималния профил на пациенти със СН, които ще отговорят с висока вероятност на терапия със сърдечна ресинхронизираща терапия, да се верифицира маркер или група от маркери, с цел предвиждане на типа отговор към CRT и да бъде изработен алгоритъм за ранно определяне на нереспондери, с оглед навременното им насочване към алтернативна терапия.

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Набиране и охарактеризиране на група пациенти със СН, отговарящи на критериите за имплантация на CRT (прилагат се препоръките на Европейското кардиологично дружество, относно индикациите за имплантация на устройството - Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy ESC Clinical Practice Guidelines 2013), както и набиране на контролна група от здрави лица.
2. Определяне на демографските особености в изследваната група – пол, възраст, етиология на СН, степен на ЛК дисфункция и функционален клас СН, подлежащ сърдечен ритъм, степен на бъбречна недостатъчност, индикации за имплантация на CRT.
3. Определяне на респондери, нереспондери и супер-респондери в изследваната група пациенти с имплантирано CRT.
4. Определяне на показателя смъртност в изследваната група пациенти на шест месец след имплантацията на CRT.
5. Определяне на статистическата корелация между клинични, лабораторни, имунологични, електрокардиографски, рентгенови и ЕхоКГ параметри в подгрупите, според отговора към CRT терапията.
6. Определяне на зависимостта между различни типове електроди (биполярен и квадриполярен) и отговор към CRT терапията.
7. Определяне на прагово ниво на процент бивентрикуларен пейсинг, с цел предвиждане на отговор към CRT терапията.
8. Определяне на отношение между процент на предсърден пейсинг към степента на отговор, с оглед бъдещо оптимално програмиране на CRT устройството
9. Определяне на имунологични маркери, свързани с възпалителните процеси в контекста на СН и тяхната корелация със степента на отговор към CRT терапията.

4. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. МАТЕРИАЛИ

За периода февруари 2016 - декември 2018 година в Клиниката по Кардиология на УМБАЛ „Александровска“ са имплантирани CRT системи на 81 пациента със СН III - IV ф.к. според индикациите, дефинирани в *ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy* от 2013 г.

Критериите за включване в проучването бяха следните:

1. Подписано информирано съгласие;
2. СН III или IV ф.к., резистентна на стандартна медикаментозна терапия, с широк QRS комплекс над 130 ms или конвенционални индикации за постоянен електрокардиостимулатор/вече имплантиран такъв;
3. Левокамерна систолна дисфункция;
4. Оптимална реваскуларизация при наличие на исхемична болест на сърцето (ИБС);

Изключващи критерии:

1. Асимптоматични пациенти или нисък функционален клас (I – II ф.к.);
2. Пациенти със СН, ЛК систолна дисфункция и тесен QRS (<120 ms), без конвенционални индикации за имплантация на пейсмейкър или вече имплантиран такъв;
3. Остра или декомпенсирала СН или до 45 дни след преживян остър миокарден инфаркт;

Преди хоспитализацията, при всички пациенти бе извършено изследване на коронарните съдове (селективна артериография), с оглед изясняване на етиологията на СН и оптимална реваскуларизация при наличие на ИБС. След дискусия с пациента и подписване на информирано съгласие, бе снета анамнеза, извършено физикално изследване, взети кръвни проби, направена електрокардиограма с 12

отвеждания и извършено ЕхоКГ изследване. При наличие на ЛББ на ЕКГ, пациентите бяха разделени на такива със стриктни критерии за ЛББ ($QRS \geq 140$ ms за мъже и $QRS \geq 130$ за жени, QS или rS във V1 -V2, нащепване или назъбване на QRS комплекса в повече от едно отвеждане) и такива с не-стриктно изпълнени критерии за ЛББ (всички останали с $QRS > 120$ ms). При всички пациенти бе взета периферна венозна кръв за изследване на ПКК, креатинин, кръвна захар, АСАТ, АЛАТ. При необходимост, непосредствено след имплантацията или на следващия ден бе вземана контролна кръвна проба. Бъбречната функция бе оценявана въз основа на изчисляване на гломерулната филтрация ($eGFR$ ml/min/1.73m²) посредством Modified Diet in Renal Dysfunction уравнение и бяха категоризирани 5 стадия съответно: I-ви стадий ($eGFR > 90$ ml/min/1.73m²), II-ри стадий ($eGFR = 60 - 89$ ml/min/1.73m²), III-ти стадий ($eGFR = 30 - 59$ ml/min/1.73m²), IV стадий ($eGFR = 15 - 30$ ml/min/1.73m²), V стадий ($eGFR < 15$ ml/min/1.73m² или на диализа). При 40 пациента бяха взети кръвни пробис цел определяне на имунологични маркери, свързани с възпалителните процеси в контекста на СН и тяхната корелация със степента на отговор към CRT терапията.

Обработването, съхраняването на пробите и последващото изпълнение и интерпретация на методите за определяне на имунологични маркери в серума на пациентите бяха извършени от екипа на Лаборатория по Клинична имунология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“: доц. д-р Е. Иванова-Тодорова, дм, д-р Г. Василев, д-р Е. Куртева, дм, Калина Юзеир, дм, под ръководството на проф. д-р Доброслав Кюркчиев, дмн.

След имплантацията на устройството пациентите бяха извиквани на контролен преглед на 10-ти постоперативен ден, с оглед контрол на параметрите на устройството и на постоперативната рана. При липса на компликации и оптимални параметри на устройството, пациентите бяха преглеждани повторно на 6-ти месец от имплантацията. Прегледът включваше контрол на параметрите на устройството, ЕхоКГ и вземане на повторни кръвни проби за изследване на имунологични маркери при пациентите с първично изследвани такива.

4.2. МЕТОДИ

4.2.1. Имплантация на ресинхронизираща система

Под локална анестезия и антибиотична защита, след кожен разрез бе оформен пейсмейкърен джоб между фасцията на мускул пекторалис майор и подкожната мастна тъкан. С пункция на вена субклавия, по Селдингер, бяха въведени един, два или три водача (в зависимост от наличието на електроди и/или ПМ). По водач се въвеждаше самообелващо се дезиле, по което бе въведен ДК електрод (при липса на такъв, имплантиран при предишна процедура), с оглед наличието на backup деснокамеренпейсинг при канюлирането на синус коронариус. Избирана беше септална или върхова позиция, според конкретни анатомични особености. По дълъг водач (175 см) се въвеждаше система за канюлация на коронарен синус, с различни кривки и дължини, според индивидуалните анатомични особености. При липса на успех, при директна канюлация на синус коронариус, бе използван електрофизиологичен управляем катетър и/или Амплац коронарен катетър. След въвеждането на системата за канюлация в коронарния синус бе извършвана селективна обструктивна венография с балон катетър. Прицелни съдове бяха постеролатерален клон, антеролатерален клон или постериорен клон на синус коронариус. При наличието на повече от един прицелен клон, ЛК електрод се имплантираше в клон с най-голямо V-V време между ЛК и ДК при сензиране. При затруднения в директно пласиране на ЛК електрод бе използван хидрофилен РСІ водач 0,014 mm и техника за пласиране на електрода по водача. При наличие на подходящ диаметър на съответния клон бе използван квадриполярен електрод, а във всички останали случаи - биполярен. След пласиране на ЛК електрод бяха измервани сензинг, пейсинг, импеданс, диафрагмално дразнене, както и разлика в сензираното време на ЛК и ДК на всички възможни конфигурации, с оглед оптимално препрограмиране. При синусов ритъм или предсърдно мъждене, с давност под 1 година, се имплантираше и ДП електрод. Системата се свързваше със съответното устройството пейсмейкърния джоб и кожата бе зашивана послойно, последвано от стерилна превръзка за 10 дни. Веднага след имплантацията се извършваше телеметричен контрол на параметрите и програмиране на устройството (синусов ритъм – DDD – 60/min., предсърдно мъждене – VVIR – 70 или 75/мин.

според честотата на собствения ритъм). Използваният вектор на пейсиране бе съобразяван с оптимално анатомично разположение (латерална стена на ЛК), най-нисък праг на пейсиране и най-добър сензинг и импеданс. След препрограмирането се извършваше ЕКГ. Регистрирано бе наличие на функционално подобрене, като белег на остър хемодинамичен отговор, 24 часа след имплантацията. Около 24-тия час се извършваше Рoграфия, с оглед изключване на пневмоторакс или други усложнения.

На 10-ти ден от имплантацията превръзката бе сваляна, раната - инспектирана за налични хематом или инфекция и се тестваха параметрите на сензиране, пейсиране и импеданс, като устройството финално се препрограмираше при нужда (включва се честотно модулиран сензор при предсърден пейсинг над 30%).

На 6-ти месец от имплантацията се извършваше оглед на джоба за налични усложнения, телеметричен контрол на показателите – сензинг, пейсинг, импеданс, като бе регистриран процент на пейсиране в камерата и в предсърдието.

4.2.2. Извършване на ЕхоКГ

Ехокардиографското изследване бе провеждано на ехокардиограф Philips HD 15, с трансдюсер 3.5 MHz. Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка, сгъната в лакът под главата, и дясна ръка до тялото. Протоколът на изследването започва с парастернален образ по дългата ос. С помощта на M-mode, ЕхоКГ са отчетени теледиастолния и телесистолния размер, дебелините на междукамерния септум и задната стена на лява камера, както и размерът на дясна камера. Протоколът продължава с апикален четирикухинен образ и измерване обема на ляво предсърдие, който е индексирани. Систолната функция и обемите на лява камера бяха определяни с помощта на метода на Simpson. ФИ е представена като процент от изтласкваната кръв по време на систола, в отношение към крайния диастолен обем. Всеки показател беше измерван в три последователни сърдечни цикъла, като е взета средната аритметична стойност. За оценка тежестта на митралната регургитация и СНДК е използван Doppler ЕхоКГ. Изследването се повтаряше на шести месец. Като критерий за пациент-респондер дефинирахме 5% покачване на ФИ и повишаване на

функционалния клас по NYHA с една степен, а за критерий за супер-респондер: над 50% покачване на ФИ.

4.2.3. Рентгенографски измервания

При всички пациенти се извърши запис на процедурата в постеро-антериорна проекция (AP) и лява коса проекция (LAO 30). Анализира се позицията на ДК електрод: септална или върхова, позицията на ЛК електрод: антеролатерална, постеролатерална или постериорна. С програма MicroDicom се измериха следните параметри в AP и LAO 30: директно разстояние от върха на ДК електрод до върха на ЛК електрод, хоризонтална компонента, вертикална компонента. При наличие на квадриполярен електрод се измерваха разстоянията само с полюса, с който е програмиран да пейсира, според протокола на имплантация.

4.2.4 Имуноензимни методи за определяне на цитокини в кръвен серум

За количествено определяне на човешки: TNF- α , IL-4, IL-13 и Periostin, в серумите на изследваните лица, използвахме търговски китове Invitrogen™ eBioscience™ Human Platinum ELISA kit 96 tests (Thermo Fischer Scientific, USA); за определяне серумните нива на човешки FGF-basic, използвахме LEGEND MAX™ Human FGF-basic ELISA Kit 96 tests (BioLegend, USA).

❖ Общ принцип на метода:

За по-голяма прегледност ще бъде представен общият принцип, върху който се основават изброените имуноензимни методи. Методът представлява твърдо-фазова „сандвич“ ELISA за *in vitro* количествено определяне на цитокини в биологични материали. Гнездата на съответната микротитърна плака са натоварени с високоспецифични антитела срещу търсения цитокин. По време на първия инкубационен период се извършва свързване на цитокина, ако присъства в биологичния материал, към фиксираните върху гнездата на плаката антитела. През първия инкубационен етап или на следващ етап, в зависимост от спецификата на кита, се добавя второ биотинилирано анти-антитяло. Излишъкът от биологичния материал и второто антитяло се измиват. Следва инкубация с античовешко антитяло, белязано с

конюгат (horse-radish peroxidase (HRP)-стрептавидин) и отново измиване на гнездата на плаката. Ензимната реакция се осъществява посредством добавяне на тетраметилбензидин (ТМВ)-субстрат с образуване на цветен продукт. Ензимната реакция се стопира, след което се извършва спектрофотометрично отчитане. Интензитетът на цветния продукт е правопрпорционален на количеството цитокин в биологичната проба. Построява се стандартна крива според калибраторите на всеки кит и по нея се определя количеството на цитокин в тестваните проби.

❖ *Вътрешен качествен контрол и интерпретация на резултатите*

Вътрешният качествен контрол бе извършен посредством сравняване на получените стойности на калибраторите и контролите с приложените към всеки кит стойности. Тъй като за цитокините няма определени референтни граници нито в серум, нито в други биологични материали, стойностите на всяка проба са определени в pg/ml, без да се категоризират като положителни или отрицателни. Получените числа са използвани за последваща статистическа обработка.

Резултатите бяха отчетени на ELISA четец Stat fax 2100 на 450/630 nm и програма PGM с 6 стандарта и Blank. Получените стойности на оптична плътност на всяко гнездо бяха преизчислени като концентрация (pg/ml) съгласно построената калибрационна крива.

4.2.5. Статистически методи

Статистическият анализ на суровите данни бе извършен със специализирана програма за биостатистическа обработка на данни IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2012 и MedCalc Software. Графичните изображения, представящи статистическите данни, са изготвени с помощта на SPSS Version 21.0 и GraphPad Prism 7.

□ **Дескриптивна статистика**

Използвахме методите на дескриптивната статистика за описание на демографската и клинична характеристика на пациентите, както и за представяне на данните от изследваните имунологични параметри с показателите на централната тенденция.

□ Тестове за определяне нормалността на разпределението (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk)

Извършихме проверка за нормалност на разпределението, тест за съответствие между емперичното и непрекъснато теоретично разпределение, използвайки тест на Kolmogorov–Smirnov и тест на Shapiro Wilk. Тестовите за определяне на вида разпределение бяха използвани за проверка дали данните за определен изследван параметър са с нормално разпределение. Видът разпределение определя използването на параметрични или непараметрични тестове за сравнение на извадки.

□ Параметрични тестове за свързани и несвързани извадки

За сравняване на данните с нормално разпределение, между отделните групи пациенти, използвахме параметрични тестове за свързани извадки (Т-тест на Student) и за несвързани извадки (unpaired Т-тест на Student).

□ Непараметрични тестове за свързани и несвързани извадки

В случаите с данни за разпределение, различно от нормалното, бяха извършени непараметрични тестове за несвързани извадки, посредством Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U test, ANOVA (Analysis of Variance, мултивариантен дисперсионен анализ), Kruskal-Wallis H test. Използвахме също пермутационен тест за асоциации на Фишер (Fisher's Permutation Test) при анализа на номинални данни. Поради множеството проведени тестове, бе извършена корекция, отчитаща вероятността да се допусне грешка от първи род, наричана ниво на значимост (на грешката) и означавана с α , съгласно метода на Benjamini-Hochberg.

□ Корелационен анализ: за изследване на зависимост между количествени величини

За данни с параметрично разпределение използвахме Pearson correlation coefficient, а за данни с непараметрично разпределение беше приложен Spearman's rank correlation coefficient.

□ ROC curve анализ.

За да определим оптималните cut-off values, т. е. праговите стойности на процент камерен пейсинг, по отношение на предвиждане на типа отговор към CRT терапията, използвахме ROC curve анализ - метод, който комбинира най-добре показателите чувствителност и специфичност. Построихме ROC (receive operator characteristics) крива за процента пейсинг, оценявайки болните с положителен отговор, спрямонереспондерите, съгласно (как се оценява респондер). Изчислихме и положителната предиктивна стойност (ППС) на процент камерен пейсинг за наличие на отговор по формулата: $\text{чувствителност} / \{\text{чувствителност} + (1 - \text{специфичност})\}$, а също така и отрицателната предиктивна стойност (ОПС).

Бяха направени изчисления за диагностичната чувствителност, специфичността и положителната предиктивна стойност на процент пейсинг.

	Респондери	Нереспондери
Надпрагова процент	A	B
Подпрагово ниво	C	D

- Чувствителност = $a/(a+c)$
- Специфичност = $d/(b+d)$
- Положителната предиктивна стойност (ППС) = $a/(a+b)$
- Отрицателната предиктивна стойност (ОПС) = $d/(c+d)$

□ Линеен дискриминантен анализ (Linear Discriminant Analysis, LDA) и метод на дърветата за класификация и регресия (Classification and Regression Tree, CART)

LDA и CART използвахме за оценка и идентифициране на предиктивен маркер или група маркери, от потенциалното множество изходни (ЕхоКГ, клинични, лабораторни, имунологични, електрографски и рентгенови) показатели, въз основа на които да бъде изграден предиктивен модел, с цел прогнозиране на типа отговор към CRT терапията.

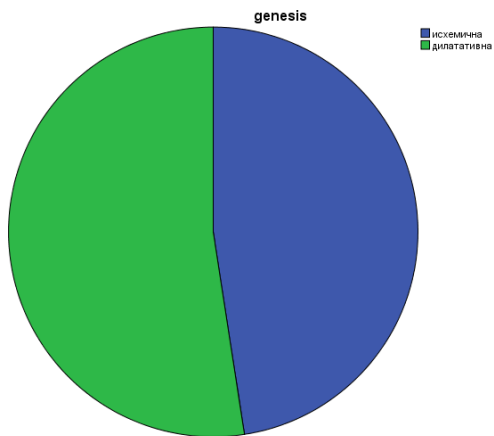
□ Логистичен регресионен анализ

За оценка на силата на връзката между определени фактори (предиктори) и зависимата променлива (тип отговор към терапията), формирахме математически модели. Приложихме множествен логистичен регресионен анализ, като чрез стъпкова процедура формирахме няколко модела и типът отговор беше представен като дихотомна променлива с две категории -да/не. Изчислихме отношението на шансовете (Odds Ratio, OR), което е приблизителна мярка на рисковото отношение за попадане в съответната категория, т.е. OR представлява анализ на рисковите фактори, относно типа изход. Стойностите на OR са представени със съответния 95% доверителен интервал (95% CI). Оценена беше адекватността и точността на моделите (процент на правилно класифициране). На следващ етап, типът отговор беше разделен на три категории: не/да/супер. Силата на връзката между потенциалното множество от независими рискови фактори и зависимата променлива „тип отговор към терапията“ беше изследвана посредством мултиноминален логистичен регресионен модел. Всички OR, бяха коригирани (adjusted) по възраст и пол. Оценено бе и евентуалното взаимодействие между използваните в модела променливи по мултипликативната скала.

4. РЕЗУЛТАТИ

4..1. Демографски характеристики

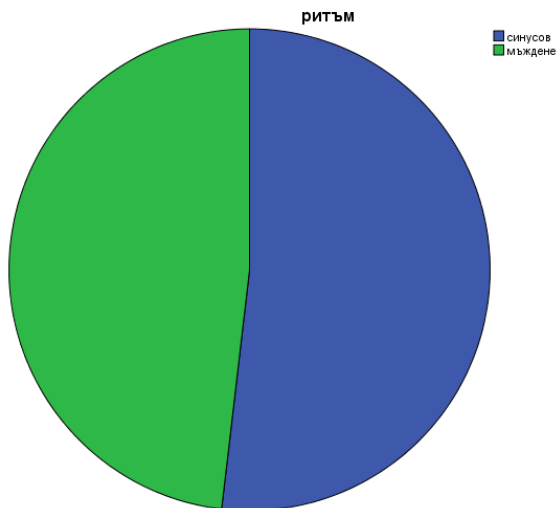
Пациентите с имплантации при общ брой 82 са 69 (84,1%) мъже и 13 (15,9%) жени, на средна възраст 69 ± 10.11 години. Етиологично групата беше разделена на 39 пациента (47,6%) с исхемична болест на сърцето и 43 (52,4%) с идиопатична дилатативна кардиомиопатия (Фиг.2). Относно подлежащият ритъм преди имплантацията – 42 (51,2%) са били в синусов ритъм и 39(47,6%) в предсърдно мъждене. (Фиг. 3) Първична процедура е извършена при 57 (70%) и upgrade до CRT от VVI или DDD пейсмейкър при 25 (30%) пациента. (Фиг. 4) С ЛББ са 59 (72,8%) пациента, с ДББ 4 (4,9%) пациента и тесен комплекс (QRS<120 ms) и конвенционални индикации за имплантация са 18 (22,2%) пациента. (Фиг. 5) Следвайки препоръките на ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy от 2013 г. индикациите за имплантация на CRT в изследваната група са разпределени както следва: клас I - 45 (54,9%) пациента, клас IIa – 21(25,6%) пациента и клас IIb – 16 (19,5%) пациента.



Genesis

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Исхемична	39	47,6	47,6	47,6
	Дилатативна	43	52,4	52,4	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

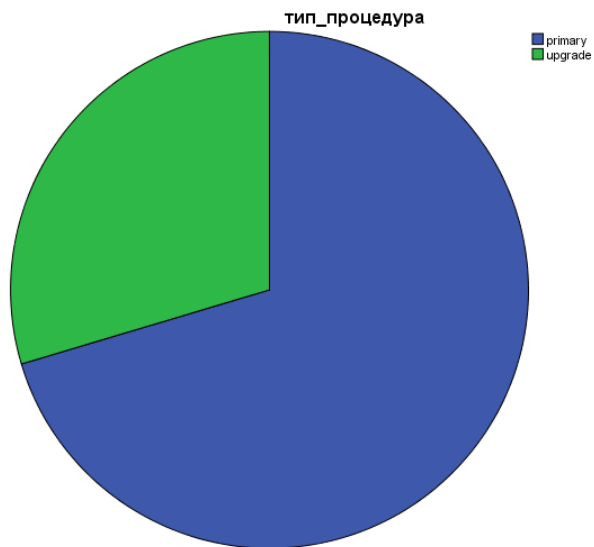
Фиг. 2 Етиологично разпределение на пациентите в групата



РИТЪМ

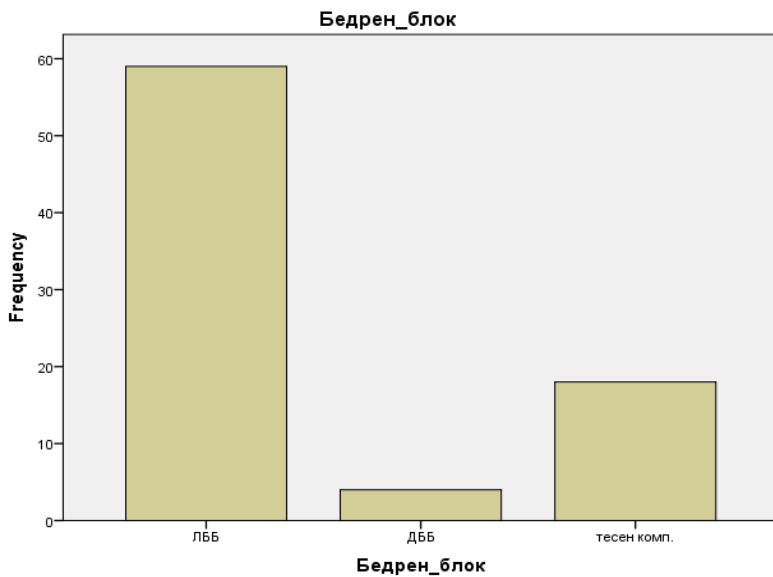
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	синусов	42	51,2	51,9	51,9
	мъждене	39	47,6	48,1	100,0
	Total	81	98,8	100,0	
Missing	System	1	1,2		
Total		82	100,0		

Фигура 3. Подлежащ ритъм преди имплантацията



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
primary	57	70.4	70.4	70.4
Valid upgrade	24	29.6	29.6	100.0
Total	81	100.0	100.0	

Фигура 4. Вид процедура в популацията – първична или upgrade



Бедрен_блок

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ЛББ	59	72,8	72,8	72,8
ДББ	4	4,9	4,9	77,8
тесен комплекс	18	22,2	22,2	100,0
Total	81	100,0	100,0	

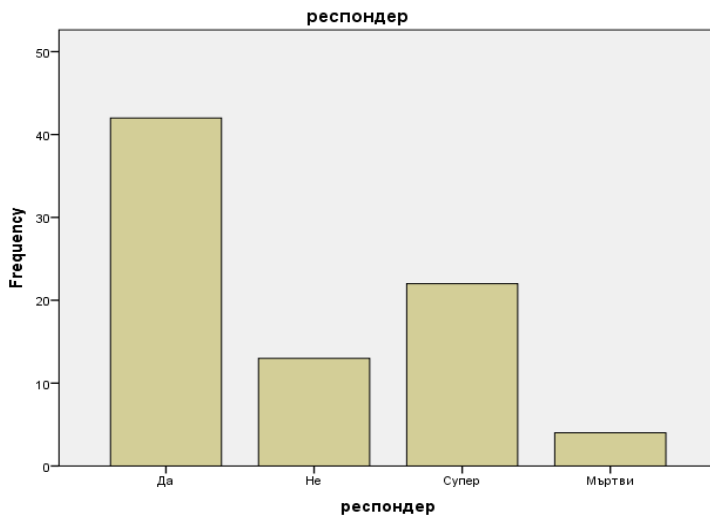
Фигура 5. Морфологично разпределение на QRS комплекса

4.2. Резултати от имплантацията

От 82 пациента, успешно имплантирахме CRT при 81, като при един без установена рядка аномалия – липса на остиум на коронарен синус, потвърдена с MRI. При него имплантирахме двукухинен електрокардиостимулатор поради налични и конвенционални индикации (синдром на болния синусов възел) и по-късно беше насочен за хирургична имплантация на ЛК електрод и съответно изключен от групата. Регистрираните периперативни усложнения бяха – 2 пневмоторакса, 6 пациента със средно големи хематоми, 2 остри exit блока без разместване на първоначалната позиция на електродите. Последните двама пациента бяха успешно ревизирани след преминаване на един месец от имплантацията. Според конкретната анатомия имплантирахме ЛК квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента.

4.3. Резултати на шести месец

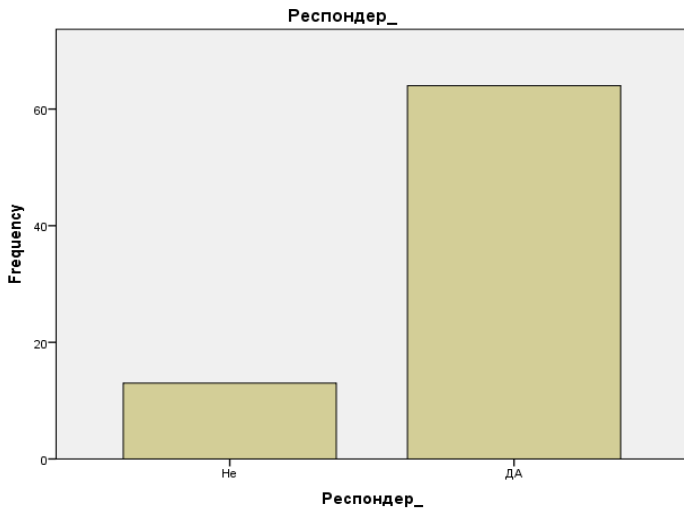
На шести месец от проследяването регистрирахме 64 (79,1%) с отговор на терапията – (42 (51,9%) пациента респондери и 22 (27,2%) пациента суперреспондери, 13 (16%) без отговор към терапията или с влошаване на първоначално измерените параметри. (Фиг. 6 и 7) Регистрирахме 4 (4,9%) смъртни случая на шестия месец, като при 1 от пациентите причината за смърт не беше кардиологична (миелом). На шести месец регистрирахме ниво на бивентрикуларен пейсинг над 90% при 50 (61,7%) от пациентите и ниво на бивентрикуларен пейсинг под 90% при 31 (38,3%) пациента (Фиг. 8). При невъзможност за по-нататъшен контрол на сърдечната честота с медикаменти и препрограмиране на устройството, с оглед достигане на 90% бивентрикуларен пейсинг, пациентите бяха насочвани за аблация на AV възела. Интерес за нас представляваше групата на пациенти над 80 г. Общият брой в популацията бе 10 (12,3%), като 7 са респондери (70%), 1 (10%) нонреспондер и 2 (20%) суперреспондери.



Респондер

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Yes	42	51,9	51,9	51,9
No	13	16,0	16,0	67,9
S	22	27,2	27,2	95,1
Death	4	4,9	4,9	100,0
Total	81	100,0	100,0	

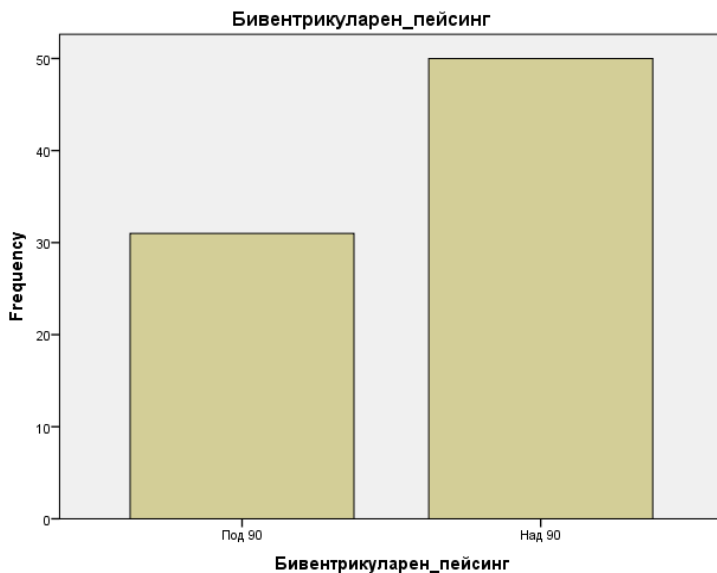
Фигура 6. Отговор към CRT на 6-ти месец – групи пациенти



Респондер

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Не	13	16,0	16,9	16,9
	ДА	64	79,0	83,1	100,0
	Total	77	95,1	100,0	
Missing	System	4	4,9		
Total		81	100,0		

Фигура 7. Отношение на респондери към нереспондери на 6-ти месец сред преживелите пациенти.



Бивентрикуларен_пейсинг

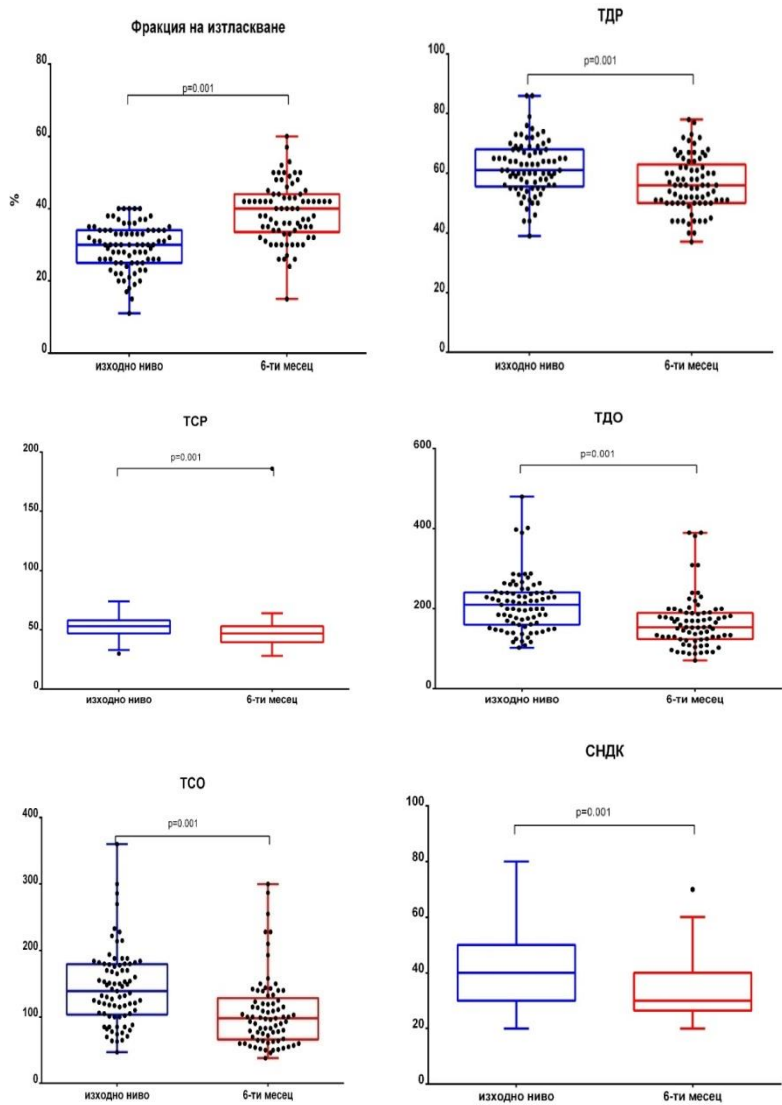
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Под 90	31	38,3	38,3	38,3
	Над 90	50	61,7	61,7	100,0
Total		81	100,0	100,0	

Фигура 8. Ниво на бивентрикуларен пейсинг на 6-ти месец, разделен в две групи – над и под 90%

4.4. Сравнение между изходни ЕхоКГ и ЕКг показатели и ЕхоКГ и ЕКГ показатели измерени на 6-ти месец от терапията

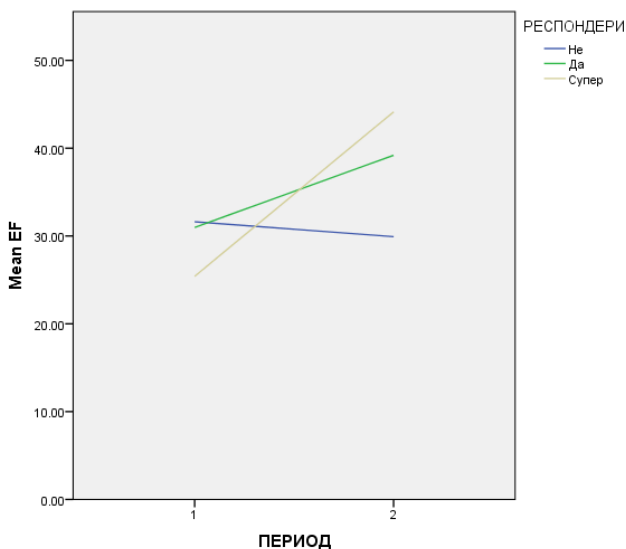
Разпределението на стойностите за показателте: фракция на изтласкване, теледиастолен размер, телесистолен размер, теледиастолен обем, телесистолен обем, митрална регургитация, систолно налягане в дясната камера, ширина на QRS комплекса, измерени на изходно ниво и на 6-ти месец след началото на терапията се различаваха от нормалното Гаусово разпределение, според статистическия за проверка на нормалност на разпределението на Колмогоров-Смирнов ($p < 0.05$). В следствие на това за проверка на хипотезите се наложи да предпочетем непараметричен тест за свързани извадки: Wilcoxon Signed Ranks тест. Получихме следните резултати: вследствие на проведената ресинхронизираща терапия открихме статистически сигнификантна разлика между показателите ФИ, съответно на измерени на изходно ниво и на 6-ти месец: 30 (IQR 25-34) vs. 40 (IQR 33-44), $q = 0,001$; теледиастолен размер, съответно измерени изходно и на 6-ти месец: 61 (IQR 55-68) vs. 55 (IQR 50-62), $p=0.001$; телесистолен размер изходно и на 6-ти месец: 53(IQR 47-58) vs. 46(IQR 38-52), $p=0.001$; теледиастолен обем изходно и на 6-ти месец: 210 (IQR 160-241) vs 154 (IQR 124-190), $p=0,001$; телесистолен обем изходно и на 6-ти месец: 139 (IQR 103-179) vs 98 (IQR 66-128), $p=0,001$; митрална регургитация изходно и на 6-ти месец: 2 (IQR 1-2) vs 1 (IQR 1-2), $p=0.001$; систолно налягане в дясна камера изходно и на шести месец: 40 (IQR 30-50) vs 30 (IQR 26-40, $p=0.001$); ширина на QRS комплекс преди и след имплантацията: 160 (IQR 140-180) vs 140 (IQR 130-150), $p=0.001$.

Големината на ефекта при всички сравнения може да бъде оценена като по-голяма от типичната. Въведохме корекция в съответствие с метода на Benjamini-Hochberg.



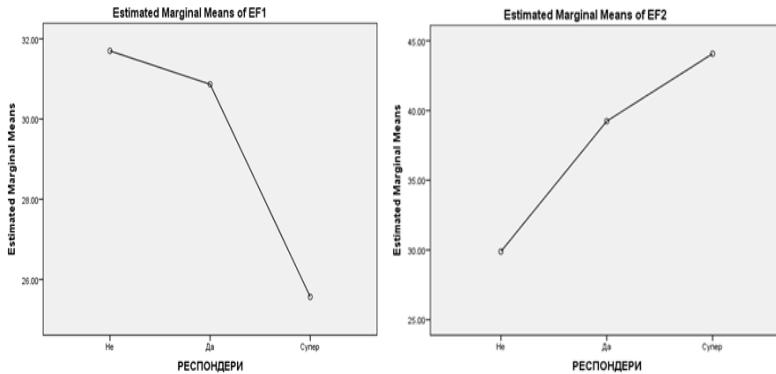
Фигура 9. Сравнение между ЕхоКГ показатели, измерени съответно на изходно ниво и на 6-ти месец

Направихме сравнение по отношение на промяната на изходното ниво на показателя фракция на изтласкване и стойностите му измерени на 6-тия месец след началото на ресинхронизиращата терапия съответно в групите на пациентите дефинирани като „нереспондери”, „респондери” и „суперреспондери“. Непараметричният тест на Wilcoxon беше използван за оценка на хипотезите. Вследствие на CRT терапията открихме статистически сигнификантно понижение на фракцията на изтласкване в подгрупата на пациентите „нереспондери”, $p=0.045$ (Фиг.9). В подгрупата на пациентите „респондери” и „суперреспондери” открихме статистически значимо повишение във фракцията на изтласкване на 6-тия месец след поставянето на CRT, $p=0.001$ (Фиг. 10).



Фигура 10. Фигурата отразява промяната в стойностите на фракцията на изтласкването, измерени на изходно ниво и на 6-ти месец след началото на ресинхронизиращата терапия, в подгрупите на пациентите дефинирани като нереспондери, респондери и суперреспондери

На изходно ниво, най-ниските стойности на ФИ, бяха отчетени в подгрупата на пациентите „суперреспондери” $25 \pm 4.3\%$, докато най-високи бяха в групата на пациентите „нереспондери” $31 \pm 7.5\%$ (Фигура 10). Статистически сигнификантна разлика във ФИ, на изходно ниво, беше наблюдавана в подгрупите на: „респондери” срещу „суперреспондери”, $p = 0.001$; „нереспондери” срещу „суперреспондери”, $p = 0.001$.



Фигура 11.ФИ на 6-ти месец от проследяването на пациентите
Статистическа разлика във ФИ на изходно ниво

На 6-ти месец от терапията, най-ниските стойности на ФИ бяха отчетени в подгрупата на пациентите „нереспондери”: $31 \pm 6\%$, докато най-високи бяха в групата на пациентите „суперреспондери” $43 \pm 7.2\%$ (Фигура 11). Статистически сигнификантна разлика във ФИ, на изходно ниво, беше наблюдавана в подгрупите на: „нереспондери” срещу „респондери”, $p = 0.001$; „нереспондери” срещу „суперреспондери”, $p = 0.0001$.

4.5. Корелационни зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на изходно ниво

При повеждане на корелационен анализ на данните от ЕхоКГ и ЕКГ, получихме следните резултати, обобщени в Таблица 1.

	ФИ	ТДР	ТСР	ТДО	ТСО	МП	СНДК	QRS
ФИ	1	-0.325*	-0.458**	-0.306*	-0.525**	n.s.	n.s.	n.s.
ТДР	-0.325*	1	0.920**	0.723**	0.712**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСР	-0.458**	0.920**	1	0.695**	0.749**	n.s.	n.s.	n.s.
ТДО	-0.306*	0.723**	0.695**	1	0.869**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСО	-0.525**	0.712**	0.749**	0.869**	1	n.s.	n.s.	n.s.
МП	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1	0.417**	-0.297*
СНДК	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.417**	1	n.s.
QRS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.297*	n.s.	1
КП	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.374**	-0.364*	0.305*
IED	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Таблица 1. Корелационен анализ, показващ зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на изходно ниво
*n. s. – незначително, ** $p < 0.001$, * $p < 0.0$*

4.6. Корелационни зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на 6-ти месец.

При поведжане на корелационен анализ на данните от ЕхоКГ и ЕКГ, измерени на 6-ти месец от ресинхронизиращата терапия, получихме следните резултати (Таблица 2).

	ФИ	ТДР	ТСП	ТДО	ТСО	МП	СНДК	QRS
ФИ	1	-0.578**	-0.641**	-0.424**	-0.663**	-0.388***	-0.437**	n.s.
ТДР	-0.578**	1	0.930**	0.724**	0.776**	0.265*	0.300*	n.s.
ТСП	-0.641**	0.930**	1	0.719**	0.793**	0.321*	0.367**	n.s.
ТДО	-0.424**	0.724**	0.719**	1	0.866**	n.s.	n.s.	n.s.
ТСО	-0.663**	0.776**	0.793**	0.866**	1	0.357**	0.313*	n.s.
МП	-0.388**	0.265*	0.321**	n.s.	0.357**	1	0.448**	-0.266*
СНДК	-0.437**	0.300*	0.367**	n.s.	0.313*	0.448**	1	n.s.
QRS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0.266*	n.s.	1

Таблица 2. Корелационен анализ, показващ зависимости между ЕхоКГ и ЕКГ показатели, измерени на 6-ти месец.

n. s. – незначително, ** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

4.7. Асоциация между нива на цитокини и тип отговор към CRT терапията.

Пациентите бяха тествани на изходно ниво и на 6-ти месец след имплантиране на CRT устройство, за серумни нива на следните цитокини, имащи отношение към процесите на обратно ремоделиране на лявата камера: TNF- α , IL-4, IL-13, Periostin и FGF-basic.

По отношение на TNF- α , получените резултати показаха, че 76 пациента (93.8%) имаха нива под минималната детектабилна стойност (2.3 pg/mL), само при 6 пациента (6.2%) наблюдавахме завишено серумно ниво на TNF- α , като високите нива на TNF- α не кореспондираха с конкретен тип отговор към CRT.

Сходни резултати получихме при изследване на серумните нива на IL-4 и IL-13, където само 3-ма пациента (3.7%) имаха стойности над

минималната детектабилна стойност (аналитична чувствителност на използвания кит за детекция на човешки IL-4: 1.3 pg/mL и за детекция на човешки IL-13, съответно: 0.7 pg/mL), поради което не бе възможно намирането на асоциация с типа отговор към CRT терапия.

При изследване на серумното ниво на Periostin, при 20 пациента (24.7%) намерихме нива над минималния детектабилен праг (аналитична чувствителност на търговския кит за изследване на човешки Periostin: 80 pg/mL), като разпределението беше непараметрично: 1348 [771-2326] pg/mL изходно ниво на Periostin срещу 1396 [916-2313] pg/mL, изследван контролно на 6-ти месец след имплантиране на CRT, без статистически сигнификантна разлика преди и на 6-ти месец след терапия, както и между респондери и нереспондери. Екипът ни намери следната асоциация, с тенденция към сигнификантност: положителните нива на Periostin се асоциират с 3-кратно по-висока вероятност пациентите да бъдат нереспондери (екзактен тест на Fisher, $p = 0.088$, OR = 3.06).

В серума на 22 пациента (27.5%) намерихме положителни стойности на FGF-basic, а при останалите пациенти, серумното ниво бе под минималния детектабилен праг (4 pg/mL). Стойностите на FGF-basic, на изходно ниво, бяха следните: 6,375 [1-482] pg/mL, срещу 4,3 [0.9-497,35] pg/mL на 6-ти месец след CRT имплантацията. Статистически сигнификантна разлика не беше намерена.

В търсене на комбиниран показател, предсказващ типа отговор към CRT терапия, по отношение на изследваните имунологични маркери, намерихме следната асоциация: 9 пъти по-вероятно е „двойно-положителните“ пациенти, по отношение на серумни нива на Periostin и FGF-basic преди терапия, да не бъдат CRT респондери (екзактен тест на Fisher, $p = 0.12$, OR=9.1).

4.8. Статистически модели за оценка на променливите, предсказващи типа отговор към CRT терапия

- **Изчисляване на специфичност, чувствителност, положителна и отрицателна предсказателна стойност на показателя остър хемодинамичен отговор по отношение типа отговор към CRT.**

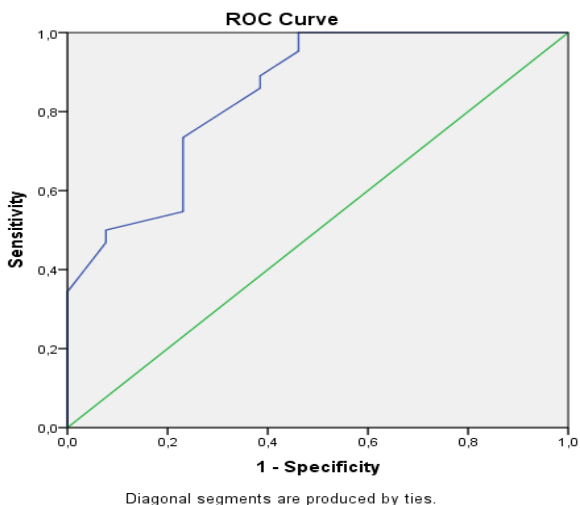
Чувствителност: 85.94% (95% CI 74.98% - 93.36%), специфичност: 99% (95% CI 75.29% - 99%), положителна предсказателна стойност: 99%; Отрицателна предсказателна стойност: 59% (95% CI 44.08%-72.58%), точност: 88.31% (78.97%-94.51%). Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 88% от случаите. Коефициентът капша на Коен (Cohen`s Карра) явяващ се мярка за надеждността между определянето на типа остър хемодинамичен отговор и типа отговор, отчетен на 6-тия месец от началото на ресинхронизиращата терапия беше: $\text{карра}=0.677, p=0.001$, което говори за добра съгласуваност в отчитането на типа остър хемодинамичен отговор и наличието на реалното подобрене от проведената терапия.

4.8.2. Анализ на ROC крива и определяне на cut-off стойности

➤ Определяне на процент на бивентрикуларен пейснинг, под който не може да се очаква отговор към CRT терапията.

Определянето на прагово ниво на процент на бивентрикуларен пейснинг, с цел предвиждане на отговорът към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива (Фигура 12).

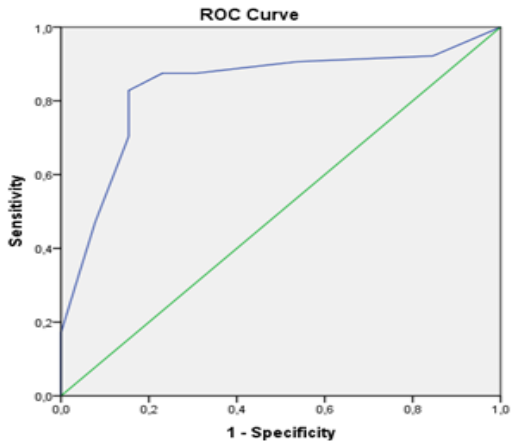
Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.844 (95% CI 0.721-0.966), $p=0.001$. На следващ етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 90% бивентрикуларен пейс. Деветдесет процентният cut-off се характеризираше със съответно 73% (95% CI 60.91% - 83.70%) чувствителност, специфичност 77% (95% CI 46.19% - 94.96%), 94% (95% CI 85.17% - 97.71%) положителна предсказателна стойности 74% (95% CI 62.77% - 83.36%) отрицателна предсказателна стойност. За пациентите с пейс под 90%, относителният риск да попадат в групата на респондерите беше намален с 90% (OR 0.109, 95% CI 0.027-0.442, $p=0.002$). Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 84% от случаите.



Фигура 12. ROC крива на процент камерен пейсинг, по отношение предвиждане типа отговор към CRT терапията.

➤ **Определяне на cut-off за IED, с цел предвиждане типа отговор към ресинхронизиращата терапия**

Определянето на прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговорът към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива. Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.837 (95% CI 0.722- 0.952), $p=0.001$. На следва етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 95 милисекунди IED. Деветдесет и пет милисекунди IED се характеризираше със съответно 82% (95% CI 71.32%-91.1%) чувствителност, 84% (95% CI 54.55- 98.08%) специфичност, 96.36% (95% CI 88.05% - 98.96%) положителна предсказателна стойност и 50% (95% CI 35%-64.24%), отрицателна предсказателна стойност, точност: 72.71% (72.86% - 90.69%) (Фиг. 13).



Фигура 13. ROC крива, отразяваща прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговора към CRT терапията

➤ **Определяне на процент на предсърден пейсинг, предвиждащ отговор към CRT терапията**

Беше извършен ROC анализ с цел определяне на процент на предсърден пейсинг, предвиждащ отговор към терапията, като полученият резултат не достигна статистическа значимост ($p=0,194$).

4.8.3. Линеен дискриминантен анализ.

За оценка и идентифициране на предиктивен маркер или група маркери от потенциалното множество изходни ехографски и електрофизиографски показатели, въз основа на които да бъде изграден предиктивен модел, с цел прогнозиране на типа отговор към терапията проведохме стъпков линеарен дискриминантен анализ (ЛДА). Независимите променливи идентифицирани от ЛДА анализ на последната стъпка бяха фракция на изтласкване (ФИ), процент камерен пейсинг (%) и EID (милисекунди). С цел предикция попадането на пациентите в съответно една от трите категории (нереспондери,

респондери, суперреспондери), моделът конструира две дискриминантни функции (D_1 и D_2) и три групови центъра на тежестта, (центроиди, Group Centroids), съответно:

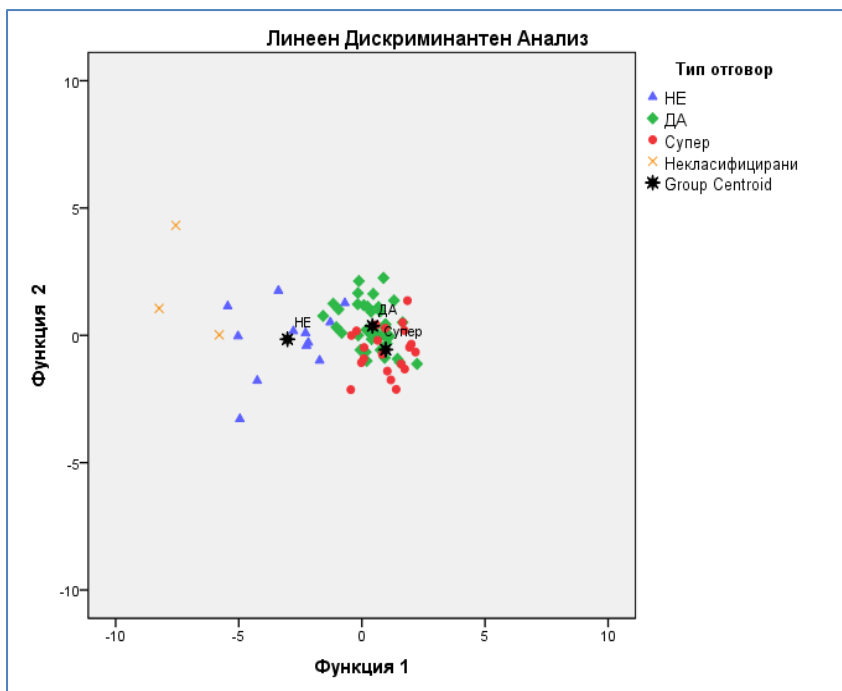
$$D_1 = -10.8 - 0.071 * \text{ФИ} + 0.074 * \text{камерен пейсинг} + 0.055 * \text{IED}$$

$$D_2 = -5.687 + 0.172 * \text{ФИ} - 0.027 * \text{камерен пейсинг} + 0.028 * \text{IED}$$

Стойности на груповите центроиди:

Тип предсказан отговор	Функция	
	1	2
НЕ	-3.022	-0.153
ДА	0.431	0.369
Супер	0.968	-0.562

Ламбда на Уилкс (Wilks's Lambda) беше статистически значима и за двете дискриминантни функции: $\lambda = 0.280$ $\chi^2 = 84$, $p = 0.001$ и $\lambda = 0.849$ $\chi^2 = 10.7$, $p = 0.004$, което показва, че моделът е способен статистически значимо да разграничава между трите групи пациенти (Фиг. 14). Дискриминантната функция 1 обясняваше 90%, а дискриминантната функция 2 - 10% от дисперсията на зависимата променлива. Резултатите от класификацията показват, че моделът успешно прогнозира 83% от нереспондерите, 67% от респондерите и 71% от суперреспондерите. Общата достоверност на класификацията възлиза на 71.7%. Най-честото разминаване в предикцията беше по отношение на попадането в групата на респондерите и суперреспондерите.



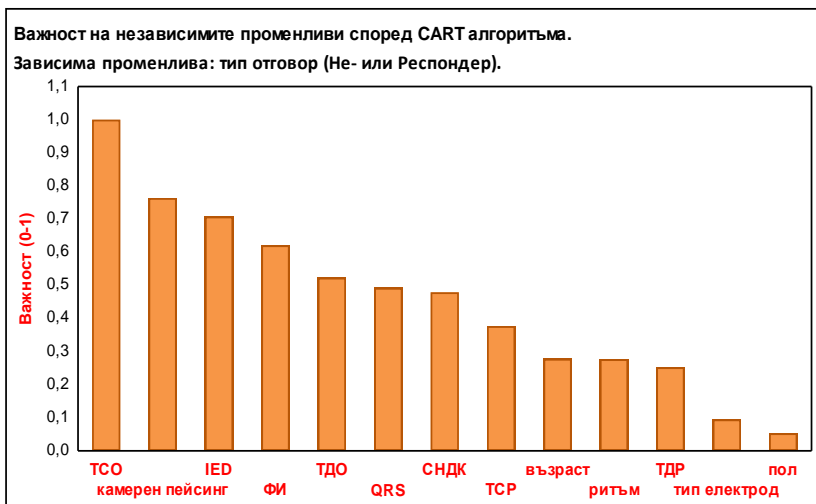
Фигура 14. На Фигурата е представено разпределението в двумерното пространство на включените в анализа пациенти въз основа на стойностите на двете дискриминантни функции, изчислени за всеки пациент. Изобразени са и трите основни центъра на тежестта (Group Centroids), служещи за определяне на вероятността на типа отговор. Махаланобисовото разстояние между груповия център на тежестта и всеки пациент определя вероятността за попадане в съответната група. Пациентите са разделени според типа наблюдаван отговор. Вижда се близостта на груповите центроиди на респондерите и суперреспондерите, което е причината анализът да не разграничава достатъчно добререспондери от суперреспондери.

4.8.4. Дървета за класификация и регресия (CART)

С цел създаване на по-точен модел за предикция на типа отговор към резинхронизиращата терапия въз основа на измерените изходни стойности на различните променливи използвахме алгоритъм принадлежащ към групата на Машинното обучение и Дата Майнинга (Machine Learning and Data Mining). Използвахме „Дървета за класификация и регресия“, поради наличието на редица преимущества при работата с променливите и тяхната гъвкавост пред традиционни методи като линеен дискриминантен анализ и др.

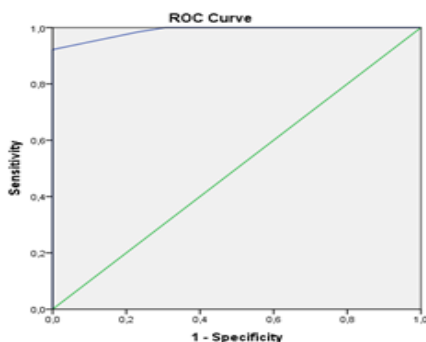
Създадохме няколко CART алогритъма, с цел предикция на тип отговор (нереспондер и респондер). Критерии при избор на най-оптимална стойност на разделяща променлива, беше минимизираните на Gini-индексът. Изборът на алгоритъм с цел най-точен предиктивен модел беше направен посредством v -fold кросвалидация ($v=3$), като пациентите бяха разделени на няколко тренировъчни и валидационни група. Критерии при избор на краен модел беше площта под кривата (ROC AUC).

Анализът позволи да се изследва важноста на предикторите , т.е кои изходни показатели биха имали най-голяма тежест при прогнозиране на типа отговор към ресинхронизиращата терапия. Тук „Важност“ дава средното тегло на всяка променлива и приема и стойност от 0 до 1. С най-голяма тежест според създадения от нас алгоритъм бяха съответно променливите: телесистолен обем (ТСО), процент камерен пейс, стойността EID в милисекунди, фракцията на изтласкване (ФИ), камерен пейсинг, теледиастоления обем (ТДО) и ширината на ширина на QRS комплекса (Фиг. 15).



Фигура 15. Фигурата представя степенуването по „важност“ на изследваните променливи при прогнозиране на типа отговор

За да определим прогностичната точност на крайният CART модел, предсказаните от модела вероятности бяха изследвания посредством анализ на ROC крива, площта под крива (Roc Auc) беше 0.989 (95% CI 0.971-0.99), $p = 0.001$ (Фиг. 16).



Фигура 16. Roc крива на CART модел

Чувствителността на модела беше 98.4% (95% CI 91.60% to 99.96%), специфичността 77% (95% CI 50-94%), а точността 94.8% (95% CI 87.23%-98.57%). Показателят Капа на Коен (Cohen`s Капа), показващ степента на съгласуваност между определения от анализа тип отговор и реално наблюдавания отговор беше сигнификантен, Капа=0.801, $p=0.001$, което определя и високата практическа стойност на алогитъма. От всички 82 пациента, само 4 (5%) бяха грешно класифицирани в крайния модел.

От фигура 17, представяща принципа на CART алгоритъма, ясно се вижда оптималното комбиниране на различни стойности на независимите променливи при създаване на разклоненията на алгоритъма, целта е след всяко разклонение във всеки терминален край да попаднат пациенти от един клас. Критерий при избора на променлива и стойността на разделения беше Gini-индексът:

1) При първото разклонение беше използвана стойността 77% на бивентрикуларен пейс, всички пациенти със стойност под 77.5% бивентрикуларен пейсинг бяха класифицирани като нереспондери (100% вероятност).

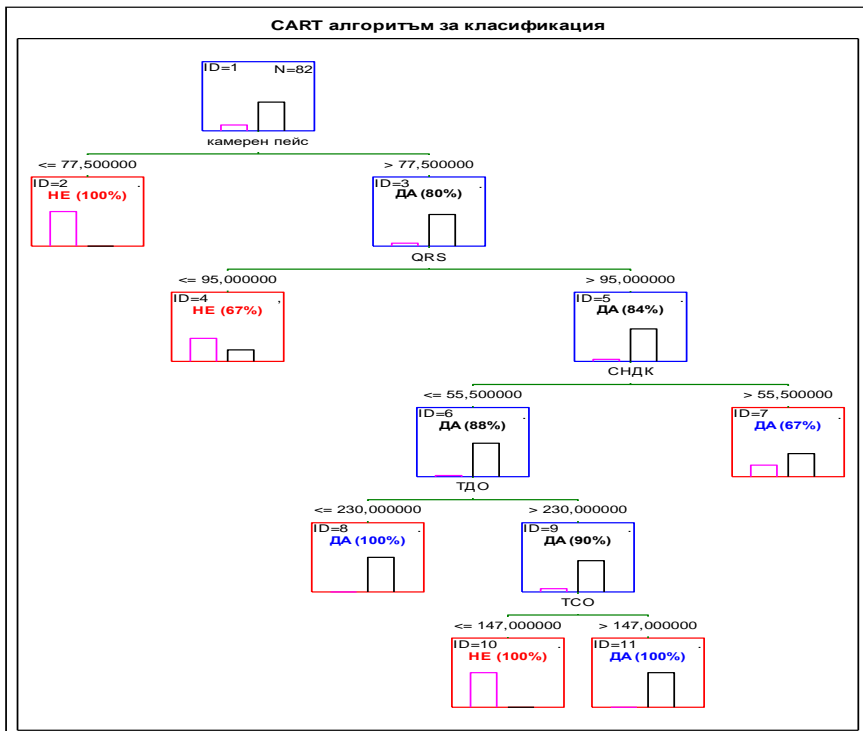
2) За класификацията на пациентите със стойности над 77%, беше използван показателят QRS, тези със стойности на QRS по-малки от 95 ms, имаха вероятност 67% да бъдат класифицирани като нереспондери.

3) От пациентите със QRS >95 ms, вероятността за попадане в групата на респондерите беше 84% . Като комбинирахме с показателя СНДК, тези със СНДК > 55,5 mmHg и широчина на QRS комплекс >95 ms а вероятността да бъдат респондери беше 67%. Те можеха да бъдат допълнително разграничени посредством стойността на IED и ФИ.

4) Тези с камерен пейсинг > 77.7%, QRS >95 ms и СНДК < 55.5 mmHg, и стойности на TDO < 230 ml имаха 100% вероятност да бъдат респондери.

5) При дискриминацията на пациентите с TDO > 230 ml, анализът използва стойността на TCO ml, като пациенти със TCO < 147 ml имаха 100% вероятност да са нереспондери, а тези с TCO > 147 ml 100% да са респондери.

Ясно се вижда предимството на метода, комбинирайки праговите стойности ехографските и електрокардиографските показатели, последователно се постига максимална точност при предсказване на типа отговор.



Фигура 17. Фигурата представя изработения алгоритъм за определяне на типа отговор. С ДА/НЕ (син/червен цвят) е означен типа предсказан отговор в съответното крайно разклонение, в скоби е означена вероятността за попадане в предсказаната група. С черно е означен типа предсказане на отговор и вероятността в междинните разклонения.

4.8.5. Логистичен регресионен анализ

➤ **Многофакторен биноминален логистичен анализ по метода на обратното изключване, с цел идентифициране на независими предиктори**

За изследването на зависимостта между типа отговор към терапията с потенциалното множество от независими фактори (предиктори) проведохме многофакторен логистичен регресионен анализ. Проведохме стъпков регресионен анализ по метода на обратната елиминация (backward), в който бяха включени потенциалното множество от независими предиктори, оценено беше и възможното взаимодействие по мултипликативната скала на независимите предиктори. При всяка стъпка несигнификантите променливи бяха елиминирани при $P > 0.1$ от модела и при всяка следваща стъпка се -2LogLikelihood (-2LL) понижаваше. Тестът на Hosmer-Lemeshow показва несигнификантен резултат, което определи модела като адекватен. От потенциалното множество от независими предиктори на последна стъпка в анализа останаха следните променливи: фракция на изтласкване, процент камерен пейс, QRS и IED.

На следващ етап създадохме модел, включващ корекция за възраст и пол. Изчислените коефициенти (B), тяхната стандартна грешка, статистическата сигнификантност, OR и 95% интервали на доверителност и са представени на Таблица 3.

Таблица 3.

Променлива	B	Std. error	Sig. (Wald)	OR _B (exp ^B)	95% интервал на доверителност
ФИ	-0.497	0.233	0.033	0.608	0.385-0.960
Камерен пейс	0.435	0.206	0.034	1.546	1.033-2.313
QRS	0.039	0.020	0.05	1.040	1.01-1.081
IED	0.277	0.107	0.010	1.319	1.01-1.628

Крайния вид на моделът (unconditional), представящ зависимостта между изчислените посредством (B) коефициенти и вероятността (P) за попадане в групата на респондерите е представен посредством логит функцията на вероятността (P):

$$\text{logit (P)} = -34,21 + 0,435x(\% \text{ камеренпейс}) + 0,039x(\text{QRS}) - 0,497x(\text{фракция на изтласкване}) + 0,277x(\text{IED})$$

Когато за определено лице, се замести стойността на процент на камерен пейсинг, QRS, фракция на изтласкване в уравнението, от него се намира вероятността (P) то да попадне в категорията „респондер“, по следната формула:

$$\text{Вероятност (P)} = \frac{e^{\text{logit (P)}}}{e^{\text{logit(P)}} + 1}$$

ROC анализ на предсказаните от модела вероятности беше сигнификантен, $p=0,001$, $\text{AUC}=0,969$ (95% CI 0,925-0,99). Може да се очаква, че то ще бъде класифицирано правилно средно в 92.2% от случаите (в група на респондери – 99%, а в група на нереспондерите 69.1%).

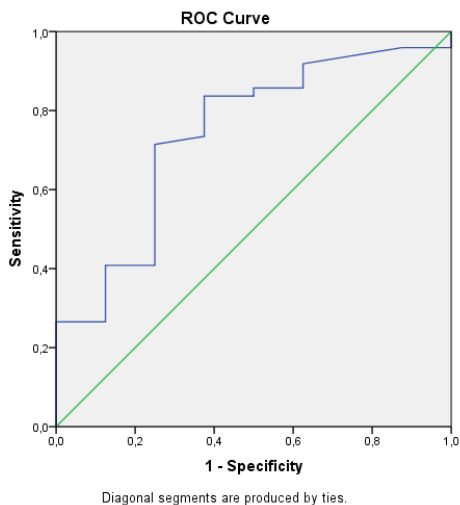
Изчислението на отношението на шансовете показва, че увеличението на процента камерен пейсинг с 1% води до нарастване на вероятността пациентът да попадне в категорията “респондер“ с 1.5 (OR=1.208, 95% CI 1.078÷1.352, $p = 0.001$), увеличаването на IED с една милисекунда - с 1.3 (OR=1.3, 95% CI 1,01-1,628), ширината на QRS - с 1.04 (OR=1.040, 95% CI 1.01-1.081), а увеличаването на ФИ с единица се асоциираше с 40% намаление на вероятността за попадане в групата на респондерите (OR=0.608, 95% CI 0.385-0.960). Стойностите на OR бяха коригирани за влиянието на факторите пол и възраст.

➤ **Бинарен логистичен модел за оценка на влиянието на пространственото взаимоотношение на електродите върху типа отговор от ресинхронизиращата терапия**

Чрез стъпкова процедура създадохме няколко модела, като моделът от последната стъпка съдържаше само два фактора: хоризонталният компонент ЛАО и постеролатералната позиция на левокамерния електрод. Изчислението на относителните шансове показва, че

увеличението на показателя хоризонтален компонент ЛАО с единица води до увеличение на относителния шанс за попадане в групата на респондерите с 1.05 (OR 1.059, 95%CI 1.005±1.116, $p=0.031$), докато постеролатералната позиция на електрода води до петкратно понижение на относителния шанс (OR 0.163, 95%CI 0.027±0.997, $p=0.049$). Може да се очаква този модел да е коректен в 83% от случаите.

Определянето на прагово ниво на хоризонтален компонент ЛАО, с цел предвиждане на отговорът към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива. Изчислената от площ под кривата беше съответно: AUC 0.741 (95% CI 0.554 - 0.928, $p=0.030$). На следващ етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 30.5 мм. Определеният cut-off се характеризираше по следния начин: 71% чувствителност, 75% специфичност, 73% положителна предсказателна стойност и 72% отрицателна предсказателна стойност.



Фигура 18. ROC крива на хоризонтален компонент ЛАО по отношение предвиждане типа отговор към CRT терапията

4.8.6. Резултати от мултиноминален логистичен регресионен анализ

За изследването на зависимостта между типа отговор към терапията с потенциалното множество от независими фактори (предиктори) приложихме мултиноминален логистичен регресионен анализ.

Получихме следния сигнификантен модел:

$$\begin{aligned} \text{Вероятност} & \quad \text{Супер} & = e^Z / e^Z + 1, & \quad \text{където} & \quad Z = -30.4 + \\ 0.599 * \text{ФИ} + 0.44 * \text{QRS1} + 0.469 * \text{процент} & & & \quad \text{камерен} & \quad \text{пейсинг} \\ \text{Вероятност} & \quad \text{да} & = e^Z / e^Z + 1, & \quad \text{където} & \quad Z = -24.5 - \\ 0.348 * \text{ФИ} + 0.41 * \text{QRS1} + 0.343 * \text{процент} & & & \quad \text{камерен} & \quad \text{пейсинг}. \end{aligned}$$

Когато в уравненията се замести съответна стойност на показателите ФИ, QRS1 и процент камерен пейсинг за даден пациент, може да се изчисли съответната вероятност той да попадне в групата на супер-респондерите или респондерите. Може да се очаква, че чрез този модел даден пациент ще бъде класифициран в 71% от случаите (76% за нереспондерите, 85% за респондерите и 40% за групата на супер-респондерите). Изчислението за отношение на шансовете показва, че увеличаването на ФИ с единица води до намаляване на относителния шанс за попадане в групата на респондерите (OR 0.706, 95%CI 0.508÷0.983, p=0.039) и в групата на суперреспондерите.

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Демографски характеристика на избраната група

5.1.1. Общ преглед на кохортата

Групата от пациенти набрана в проучването (n=82) представлява всички пациенти преминали в клиниката на които е имплантирано CRT. От проучването не са изключвани пациенти с усложнения, предсърдно мъждене, тесен комплекс с конвенционални индикации за пейсмейкър, ДББ или Пв индикации или други причини, което го прави различно от рандомизираните проучвания и по-близко до реалната клинична практика. Съществува съществена разлика в подбора на пациенти в единственото проведено научно проучване до този момент в България(Йовев, 2011), което е селектирало 106 пациента в синусов ритъм или пристъпно предсърдно мъждене с основен синусов ритъм, но пациентите с хронично предсърдно мъждене са били изключени. В същото проучване съгласно предишни препоръки(Носиков и сътр.2017) и валидиран протокол (Йотова и сътр. 2008 и Кинова и сътр.) са включени пациенти с тесен комплекс и доказана с тъканен Доплер асинхроност на камерна контракция, като честотата на тези пациенти е била малка сравнение с общата група (15 пациента; 14,5% от общата група).

5.1.2. Етиологична причина за СН

Разпределението относно етиологичната причина за сърдечна недостатъчност в избраната кохорта е 39 (47,6%) пациента с исхемична болест на сърцето и 43 (52,4%) с идиопатична дилатативна кардиомиопатия. Тук също имаме съществени различия от проучването на Йовев и сътр. 2011, където с исхемична генеза на СН са 35 пациента (33,01%), а с дилатативна кардиомиопатия 71 (66,98%).

CRT изглежда редуцира смъртността сходно при пациенти с исхемична и неисхемична генеза, но обратното ремоделиране изглежда по-ефективно при пациентите с неисхемична генеза. Поради фактът, че субстратът за камерни аритмии е по-голям при исхемичните пациенти

сравнение с неischemичните, използването на ICD в комбинирано устройство би следвало да удължи дългосрочната преживяемост. Gasparini et al. 2003 съобщават за първи път, че пациенти с неischemична етиология имат по-висока ФИ и по-голямо понижение на NYHA функционалния клас на СН след CRT, сравнени с ischemични пациенти. Субанализи на проучванията MIRACLE, CARE-HF, REVERSE и MADIT-CRT потвърждават това наблюдение. В субанализа на CARE-HF CRT понижава първичната (комбиниран показател за смъртност и хоспитализации) и вторичната крайна цел (обща смъртност) както при ischemици така и при неischemици. Пациентите с ИБС, обаче, са били по-възрастни, по-висок процент мъже и с по-напреднала СН. Авторите на анализа заключват, че ползата от CRT е за еднаква за двете групи в относително отношение, но вероятно абсолютната полза е по-голяма за тези с ischemична генеза, поради по-лошата прогноза. Varsheshet et al. се опитва да идентифицира факторите редуциращи СН и смъртност при пациенти със CRT-D в MADIT-CRT. Такива фактори са установени при ischemична кардиомиопатия са били $QRS \geq 150$ ms, систолно налягане < 115 mmHg и ЛББ. При неischemичите факторите са били женски пол, пациенти с диабет и ЛББ. Метаанализ използващ данни от 5 рандомизирани проучвания с нагласени пациенти по пол, години, NYHA ФК, етиология и QRS ширина и морфология, ЛК ФИ и систолно АН установява, че само $QRS \geq 140$ ms предсказва ефекта на CRT относно смъртност и заболяемост.

В нашето проучване не открихме съществена разлика между пациентите с ischemична и неischemична генеза относно отговора към ресинхронизираща терапия. Обясняваме този факт със сравнително малката група и късият период за проследяване.

5.1.3. Полово разпределение

Половото разпределение в нашето проучване е 13 жени (15,9%) и 69 мъже (84,1%). Съществуват съществени различия относно отговора към ресинхронизираща терапия между мъже и жени. По-голямата част от ключовите проучвания в тази област показват, че жените имат по-добър отговор към CRT (Yancy et al. 2013). Освен това, някои от големите проучвания показват, че разликата в отговора между мъже и жени се засилва във времето (Chatterjee et al. 2017, Lund et al. 2017, Randolph et al.

2017). Сред пациентите с напреднала СН, някои рандомизирани клинични проучвания, сравняващи CRT-P с медикаментозна терапия, демонстрират по-добра полза при жени. В проучването CARE-HF, включващо 215 жени и 597 мъже, CRT редуцира комбинирания показател смъртност и хоспитализации по повод СН еднакво при жени (HR, 0.64 [95% CI, 0.42–0.97]) и мъже (HR, 0.62 [95% CI, 0.49–0.79]). За разлика от него, в проучването COMPANION, сравняващо CRT – P с фармакологична терапия, значително редуцира първичната крайна цел (комбиниран показател смъртност и хоспитализация за СН) при жени сравнение с мъже. Наличието на дефибрилатор (CRT-D) подобрява резултатите при мъже, но не и при жени, сравнено с медикаментозна терапия. В проучването MASCOT с 393 пациента от които 82 жени (напреднала СНс NYHA Ф.К. III – IV, $ФИ \leq 35$ и $QRS \geq 130$ ms) не се открива сигнификантна разлика в повишаването на $ФИ \geq 5\%$, но пациентите с женски пол имат по-голяма редуция на ЛК ТДР ($-8.27 \pm 11.14\%$ vs. $-1.14 \pm 22.05\%$; $P=0.02$) и по-съществено подобрение в Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (-21.19 ± 26.56 vs. -16.20 ± 22.19 ; $P < 0.0001$). След напасване на данните относно анамнеза, жените сравнени с мъжете имат по-ниска смъртност ($p = 0,008$), независимо от по-ниската честота на ICD (CRT-D 35% при жени срещу 62% при мъже), по-ниска сърдечна смъртност ($p = 0,04$) и по-малко хоспитализации относно влошена СН. В друго голямо проучване (Varma et al. 2014) при пациенти с напреднала СН (90% NYHA клас IV), с неischemична генеза на кардиомиопатията и ЛББ, жените ($n=105$) са имали по-добро обратно ремоделиране, в сравнение с мъжете ($n=107$) дори когато QRS е бил между 120 и 149 ms. ЛК ТДР е бил редуциран с 0.85 ± 1.2 cm при жени, в сравнение с 0.34 ± 0.91 при мъже, $p < 0,01$, а $ФИ$ е била повишена с $12 \pm 13\%$ при мъже, сравнено с $0.89 \pm 9.0\%$, $p=0,001$. Съществуват и други по-малки проучвания показващи, че жените имат по-висока вероятност за отговор към CRT сравнение с мъжете когато QRS е по-тесен от 130ms (Varma et al. 2014, Zusterzeel et al. 2014, Varma et al. 2017). Съществуват и полови различия относно нежелани събития и усложнения от терапията предимно при пациентите със CRT-D. В проучването MADIT-CRT, големите нежелани събития са били 2,5 по-чести при жени отколкото при мъже. Разликите идват предимно от честотата на пневмоторакс/хемоторакс (жени 4,4% срещу 0,9% при мъже) и

инфекции изискващи реоперации (жени 2,5% срещу 0,6% при мъже). При анализа на данните, предиктори за нежелани събития са били niskият индекс на телесна маса (BMI) ($p=0,05$), повишената серумна урея ($p=0,038$) и повишеният креатенин ($p=0,039$). В малко проучване (Ghanbari et al. 2010) от 123 последователни пациента (32 жени и 91 мъже), сравняващо „бриджинг“ терапия с антикоаулант, сравнено с непрекъсване на пероралния антикоагулант при имплантация на CRT - D, жените са имали 13% средно големи или големи хематоми, само срещу 7% при мъжете. Голям ретроспективен анализ (Sridhar et al. 2016) използващ Nationwide Inpatient Sample database за CRT имплантации между 2002 и 2010 г. дава по-ниска вътреболнична смъртност при жени (0,71% срещу 0,93%), без сигнификантна разлика относно престоя след имплантацията на устройството.

В нашата изследвана група не успяхме да открием сигнификантна разлика между мъже и жени относно отговора към терапията. Обясняваме този факт с малкия абсолютен брой жени и краткото време за проследяване.

5.1.4. Ниво на успешна имплантация и усложнения

Нивото на успешна имплантация в нашата група е 98,7% ($n=81$), а неуспешната имплантация е 1,3% от цялата група. Неуспехът на имплантация се дължеше на рядка аномалия (липса на синус коронариус с дренаж към десни кухини), която бе потвърдена със скенер. Пациентът бе насочен за епикардна имплантация на електрод. В проучването CARE-HF перипроцедурният успех на имплантация е достигнал 96,5% (390 от 404 пациента. Имплантацията е била успешна при 349 пациента (89,5%) при първи опит, при 36 пациента (9,2%) при втори опит и при 5 (1,3%) пациента при трети опит.

Това ниво на успешна имплантация се доближава или е по-добро, в сравнение с повечето клинични проучвания. Причините за липса на успех в имплантацията са били невъзможност за канюлиране на sinus coronarius (21 пациента), липса на подходящ съд (6 пациента), липса на стабилност на LV електрод (4 пациента), 2 пациента с невъзможност да толерират диафрагмално дразнене, невъзможно да бъде избегнато с препрограмиране и 4 пациента не са издържали процедурата. Следните

променливи не са били регистрирани като предиктори за изход от процедурата: NYHA ФК, перипроцедурно приемане на бета блокер, исхемична с/у неисхемична генеза, анамнеза за байпас или клапна хирургия и ЛК диаметър над 30 см. Единственият статистически значим предиктор е бил опитът на оператора извършващ процедурата, като cut off стойност е била установена 10 процедури годишно. Разликата в успеваемостта между операторите е била 90% при първа процедура при тези с над 10 опита годишно срещу 82% при първа процедура при тези с по-малък опит. При други проучвания е описана перипроцедурна успеваемост между 89 и 91% (Butter et al. 2001, Bristow et al. 2004, Young et al. 2003, Upadhyay et al. 2008). При нашите пациенти не се наложи повторна или трета процедура, която покачва риска за инфекция многократно. Свързваме високата успеваемост в нашата кохорта с опитния проктор (над 2000 имплантации) и добрата обезпеченост откъм материали и модерни технологии.

В друго проучване(Gras et al. 2007), при 469 последователни пациента, регистрираните усложнения са били съответно: 2 смъртни случая (един от дислокация на ЛК електрод и един от сепсис, свързан с интервенцията), 23 ЛК дислокации (4,9%), 10 дисекации на CS/перфорации с голям перикарден излив или тампонада (2,1%), 8 случая на френикус стимулация, която не е изчезнала след препрограмиране на устройството и е наложила ревизия на ЛК електрод (1,7%), 6 случая на пневмоторакс (1,3%). Подобна честота се съобщават и в останалите цитирани по-горе проучвания (Butter et al. 2001, Bristow et al. 2004, Young et al. 2003, Upadhyay et al. 2008).

В нашата кохорта нямаше перипроцедурна смъртност. Честотата на остър екзит блок без дислокация на ЛК електрод изискваща ревизия бе 2,43%. Такова бе и нивото на пневмоторакс изискващ дренаж. В шест месечният период на проследяване не регистрирахме инфекция при нито един от пациентите. Нито един от регистрираните 6 средно големи или големи хематоми не доведе до ревизия на оперативната рана или дренаж.

5.1.5. Предсърдно мъждене

В нашето проучване прави впечатление високият процент на пациентите, които преди имплантацията са били в предсърдно мъждене

(ПМ) като основен ритъм 39 (47,6%) срещу 42 (51,2%) в синусов. Въпреки високата честота на хронично ПМ при СН, повечето клинични проучвания го изключват поради по-лошите резултати. Голяма част от съществуващите данни за тази група са получени от метаанализи с проспективни кохорти от пациенти. Прогнозата на пациенти с ПМ и CRT е по-лоша от тази на пациентите в синусов ритъм (Carson et al. 1993, Auricchio et al. 2007, Dickstein et al. 2009). Те демонстрират често загуба на синхронност, по-висок риск от недостатъчен бивентрикуларен пейсинг, по-чести ICD шокове от камерни аритмии и неправилни ICD шокове, влошена симптоматика, по-чести хоспитализации и повишена смъртност (Gasparini et al. 2006, Gasparini et al. 2008, Gasparini et al. 2013, Jędrzejczyk-Patej et al. 2014). В повечето случаи, съществен процент от бивентрикуларния пейсинг представлява фюжън и псевдофюжън между собствените комплекси и пейсирания ритъм. Те са неефективни от гледна точка на ресинхронизация и води до липса на отговор (Kamath et al. 2009, Gasparini et al. 2013). Съществуват нови алгоритми за повишаване нивото на бивентрикуларен пейсинг и намаляване на фюжън феномена, но на този етап тяхната полза не е сигурно доказана. Не всички проучвания дават крайно лоша прогноза на пациентите с предсърдно мъждене и CRT. Метаанализ (Upadhyay et al. 2008) сравнява 1164 пациента с ПМ срещу 1323 пациента със синусов ритъм. Резултатите от него показват, че пациентите с ПМ имат по-голямо подобрене във ФИ, но по-лоши резултати относно функционалния клас сравнени с тези в синусов ритъм. Смъртността е била еднаква и в двете групи.

Съществен проблем при пациентите с ПМ е контролът на сърдечната честота, която в някои случаи дори е адекватна в покой, но не и при физическа активност. Още повече, че при тези пациенти изразената вариабилност на RR интервала, дори при ниска средна честота, може да понижи значително процента на бивентрикуларен пейсинг (Boriani et al. 2011). Много от съобщенията акцентират върху факта, че медикаментозния контрол на СЧ при пациенти с ПМ е труден и дава субоптимални резултати. Като алтернатива за лечение при тези пациенти се явява радиофреквентна аблация на AV възел. Първи Gasparini et al. 2006 съобщават за 48 пациента с ПМ и неадекватен процент на бивентрикуларен пейсинг, които след AV възела достигат 100% бивентрикуларен пейсинг и подобряват ФИ, ЛК систолен обем и

физическия си капацитет. Процентът на отговор (дефиниран като >10% редукция на ЛК систолен обем) е бил сигнификантно различен в групата с аблация на AV възела (68%) спрямо групата без аблация (18%) на 12 месец. Съществуват няколко малки клинични проучвания, които не намират разлика в между пациентите с аблация на AV възела и тези с медикаментозен контрол (Cabrera-Bueno et al. 2008, Foley et al. 2008, Schütte et al. 2009, Himmel et al. 2012). Рандомизираното проучване CERTIFY включва три рамена от пациенти със CRT – в синусов ритъм (n=6046), в ПМ и аблация на AV възела (n=895) и в ПМ и медикаментозен контрол на СЧ (n=443) със средно проследяване 37 месеца на обща смъртност и сърдечносъдова смъртност. Двата показателя са били без сигнификантна разлика в групите на пациентите със синус и ПМ+аблация на AV възел и сигнификантно по-високи в групата на ПМ + медикаментозен контрол.

В нашето проучване не можахме да диференцираме хроничното ПМ като отрицателен предиктор за отговор към CRT. Макар и с по-тежка СН, по-възрастни и с повече придружаващи заболявания, при пациентите, които успяхме да постигнем над 90% бивентрикуларен пейсинг отговориха добре на терапията. Пациентите без адекватен контрол на сърдечната честота бяха и широк комплекс бяха обсъдени за аблация на AV възел, а тези с тесен комплекс останаха на медикаментозна терапия.

5.1.6. Пациенти с тесен комплекс, ЛК систолна дисфункция и конвенционални индикации за пейс или с висок процент ДК пейсинг

В избраната група пациентите с левокамерна систолна дисфункция, тесен комплекс и конвенционални индикации за имплантация са 18 (22,2%). С проводни нарушения ЛББ са 59 (72,8%) пациента, с ДББ 4 (4,9%). Високият процент на пациенти с тесен комплекс в групата е свързан с липсата на преселекция и отразява реалното съотношение на пациенти в клиничната практика. Важно изключение от критериите за имплантация на CRT с широк комплекс и ниска ФИ ($\leq 35\%$) представляват пациентите с тесен комплекс и нужда от висок процент деснокамерен пейсинг резултат от пълен AV блок. Пейсирането с

единичен деснокамерен електрод създава същият тип дисинхрония, която е субстрат на действието на CRT. При този тип пациенти, CRT профилира или премахва (при наличие на конвенционално устройство) дисинхрония (Wilkoﬀ et al. 2009). Проучването BLOCK HF сравнява CRT с ДК пейсинг при пациенти с ФИ<50% и нужда от висок процент камерен пейсинг. Резултатите потвърждават, че CRT сигнификантно редуцира комбинирания показател от смъртност, визити свързани с влошаване на СН и повишаване на ЛК систолен диаметър (като показател за ЛК дисфункция) с 26% сравнено с групата на ДК пейсинг.

5.1.7. Пациенти с ДББ

Пациентите с ДББ също не са добре представени в повечето големи рандомизирани проучвания. Класическият проксимален ДББ (най-често срещаният) не нарушава нормалната ЛК активация (Sweeney et al. 2005). Остава неясно как допълнителен ЛК електрод може да подобри синхрона на съкращението при пациенти с ДК дисинхрония. Едно от възможните обяснения за ползата при тези пациенти е, че ДББ може да маскира закъснение в левите отдели на проводната система (Naghjoo et al. 2008). Други хипотези защо CRT е ефективно при ДББ, включват неговата слаба репрезентативност и поради това лошата му оценка и други неизвестни до този момент ефекти отвъд CRT ресинхронизацията (Jaffe et al. 2014). Пост хок анализ на морфологията на QRS комплекса в MADIT-CRT демонстрира липса на клинична полза при пациентите с не-ЛББ морфология (т.е ДББ и втρεкамерно закъснение). Пациентите с ЛББ са имали сигнификантно понижение в комбинираната крайна цел за смъртност и хоспитализации за СН, както и редуциране на броя на камерни тахикардии. Пациентите с не-ЛББ морфология са нямали тези ползи, като демонстрират несигнификантна тенденция за по-висока смъртност ако са лекувани със CRT – D. При пациентите с втρεкамерно нарушение, колкото образът на ЕКГ е бил по-близко до ЛББ, толкова ползата е била по-голяма. Интерес представлява проучването на Pastore et al. 2017 с 66 пациента с ДББ проследявани за около 2 г., разделящи ги на типичен и атипичен ДББ. При проследяването групата на атипичен ДББ са били респондери в 71,4%

срещу 29% при групата с типичен ДББ относно ФИ и съответно 74% срещу 32,2% относно NYHA функционален клас. Интерпретацията на тези резултати се свързва с хипотезата, че при атипичен ДББ (Събец в латералните отвеждания) се наблюдава допълнително закъснение на ЛК, което вероятно CRT повлиява в процесът на ресинхронизация. В нашето проучване 3 пациенти са класифицирани като респондери, като двама от тях, според горната класификация, са били с атипичен ДББ, а един с типичен ДББ. Пациентът с ДББ (типична морфология), не отговорил на терапията, не е класифициран като респондер въпреки промяната във функционалния клас поради липса на промяна в ЕхоКГ параметри.

5.1.8. Пациенти с бъбречна недостатъчност

Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е често заболяване при пациенти със застойна СН. Много често тези пациенти нямат подлежащо бъбречно заболяване и основната причина за ХБН се явява намаления сърдечен дебит и лошата перфузия на бъбреците. Реналната функция е един от важните фактори за определяне на прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност (Boerrigter et al. 2008). Съществуват ограничени данни за ефекта на CRT върху реналната функция при пациенти със CRT. В пост-хок анализа на REVERSE, пациентите с ХБН са имали по-тежка ЛК дисфункция и CRT-то е подобрило в по-малка степен ЛК функция сравнени с тези с нормална бъбречна функция. Пос-хок анализ на MIRACLE (Boerrigter et al. 2008) показва, че реналната функция се подобрява при пациенти със степен III на ХБН, сравнени с контроли, докато пациентите със степен II нямат сигнификантни различия в бъбречната функция сравнени с контроли. В проучването MADIT-CRT, пациентите които са били със СН I и II Ф.К. и повишени стойности на креатинин и урея, са показали статистически достоверно понижение на риска от влошаване на СН и смърт при имплантация на CRT-D, сравнени с нормални нива на урея и креатинин. Adelstein et al. 2010) демонстрират, че пациентите със СН и CRT-D, които са имали умерена бъбречна функционална увреда, получават големи ползи относно преживяемост сравнение с пациентите само с ICD. Проучване на Daly et al. 2016 проследява 4,3±3,2 години пациенти с

имплантирани CRT-D и установява, че хроничната бъбречна увреда е независим предиктор за дългосрочна смъртност. Разпределена по стадии 5 годишната смъртност в групата е била съответно 36,3% за 1-ви стадий, 33,4% за 2-ри стадий, 40,6% за 3-ти стадий и 62,1% за 4/5 стадий бъбречна увреда.

В нашето проучване пациентите по отношение на бъбречната си функция бяха разпределени по следния начин: стадий I и II – 60 (74%) пациента, стадий III и IV – 17 (20%) пациента и стадий V – 4 (4,9%) пациента. Не намерихме ясна връзка между наличната бъбречна недостатъчност и отговорът към CRT терапията вероятно поради малкия абсолютен брой на пациенти с бъбречна недостатъчност и късото време за проследяване.

5.2. Респондери и нереспондери в изследваната група

5.2.1. Дефиниция на респондер, нереспондер и суперреспондер

Съществуват три различни категории за отговор към CRT. Първата категория включва клинични показатели (симптоми на пациента, функционални показатели), NYHA функционален клас, 6 минутен тест с ходене, измерване на време за определено натоварване, метаболитен тест с натоварване и др. Втората категория е базирана на оценка на ЛК ремоделиране. Тази оценка може да се извърши като остър отговор по време на имплантацията (измерване на хемодинамични параметри като ударен обем, LV dP/dt max и др.) или като хроничен отговор (измерване на ФИ, ЛК обеми и размери, степен на MR). Третата категория параметри са свързани с продължително проследяване на изхода на заболяването на пациентите и включва измерване на понижаване в хоспитализациите по повод СН, заболяемост и смъртност. Последните параметри се използват от големите рандомизирани проучвания за първична крайна цел, а комбинации от останалите две категории, като вторична крайна цел. Не съществува единна приета класификация на респондери и нереспондери. В литературата са налични голям брой недоуточнени проблеми свързани с дефиницията на отговора към CRT. Според дефиницията на конкретното проучване отговорът към CRT варира от 32% до 91% в зависимост от конкретните

критерии. Съществува тенденция за по-висок процент на отговор, когато се използват субективни критерии (като подобрение във ФК).

В големите рандомизирани проучвания CARE-HF и COMPANION, като критерий за отговор е използвана редуцията на смъртността. Подобрението на поне един ФК на СН по NYHA е широко използван маркер за клинично подобрение, въпреки че има някои лимитиращи фактора, като значителна интеробсервационна вариабилност и липса на сензитивност при детекция на сигнификантни промени във физическия капацитет. Друг използван метод за детекция е 6 минутния тест с ходене, като удължаването на изминатото разстояние с 10 до 25% се приема за отговор (Bax et al. 2004, Diaz-Infante et al. 2005). Използват се още тестове за подобрение на качеството на живот (Cazeau et al. 2001, Auricchio et al. 2002). Шест минутният тест с ходене може да бъде много сензитивен метод за оценка на клиничното подобрение, специално при пациентите с напреднала СН (Olsson et al. 2005). Подобрението във VO₂ max е също използван метод за крайна цел в проучването PATH-CHF и PATH-CHF II. Недостатък на метода е лошата корелация между подобрението на VO₂ max и субективната оценка на пациента за подобрение (Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients, 2009).

Използването на сърдечната функция измерена с ЕхоКГ е също широко застъпен метод за оценка на отговор. Параметрите които предимно се следят от проучванията са намаление на ЛК ТДО с 15% и различна степен на повишаване на ФИ (5% или 10% главно). Повишаването на ЛК ТДО е свързано с линейно покачване на смъртността от СН и е мощен показател за предикция на изход на заболяването (White et al. 1987, Bristow et al. 1996, Remme et al. 2001). Неговата редукция след CRT имплантация е силен дългосрочен предиктор за смъртност (Yu et al. 2005). Абсолютната стойност на ЛК ФИ е също силно свързана с прогнозата и нейното покачване с 5% или повече е прието като позитивен отговор към CRT (Abraham et al. 2002). Покачването с 5% на ФИ е използвано като маркер за оценка на други терапии, примерно лечението с бета блокери (Colucci et al. 2007). Интерпретирайки резултатите и параметрите за отговор към CRT, трябва да се има предвид широкия индивидуален отговор към терапията, като на единият спектър се намират пациентите с широк QRS комплекс и имплантирано CRT, при които има леко повишение на ФИ

(>5%) и субективно временно подобрене на ФК по NYHA, но нямат полза за преживяемост, а на другия спектър се намират пациентите с тесен комплекс и конвенционални индикации за пейсиране, при които ДК пейсинг би влошил състоянието, но CRT не подобрява обективни параметри като ФИ и ЛК ТДО, но подобрява прогнозата.

В нашето проучване ние използвахме критерий за отговор нарастване на 5% на ЛК ФИ и подобрене с поне една степен на ФК по NYHA. С изборът на този критерий искахме да обхванем възможно най-голям брой пациенти, които имат някакво повлияване от CRT. На шестия месец от проследяването регистрирахме 64 (79,1%) и 13 (16%) нереспондери. Броят на починалите пациенти бе 4 (4,9%). Нашите резултати повтарят или са близки до нивото на отговор към терапията на повечето големи рандомизирани проучвания (Abraham et al. 2002, Bristow et al. 2004, Cleland et al. 2005).

5.2.2. Суперреспондери

Съществува голяма вариация на отговор към CRT. Определени пациенти отговарят изключително добре, като някои от тях дори възстановяват нормална функция на сърдечното съкращение. Подобренето на ФИ е съпроводено с редуциране на сърдечносъдовата смъртност, шок от ICD и хоспитализация по повод СН (Solomon et al. 2010, Ypenburg et al. 2009). Други проучвания показват отлична прогноза на пациентите класифицирани като суперреспондери (Epstein et al. 2008, Zecchin et al. 2013, Rickard et al. 2014). Съществуват различни дефиниции за суперреспонс. В някои от тях приетата граница е ФИ>50% или 50% подобрене във ФИ, при други абсолютно покачване на ФИ с 35% или горния квантил на отговор към CRT (Epstein et al. 2008, Zecchin et al. 2013, Voven et al. 2012, Rickard et al. 2014). Използвайки различни дефиниции, съответно, процентът на суперреспондери в изследваните популации е вариал 24 до 30%. Според проучване на Ghani et al. 2017 (използващи дефиниция за суперреспонс ФИ>50%), изследващо 347 пациента със CRT – D, са дефинирани следните предиктори за суперреспондери – женски пол (OR: 3.06, 95% CI: 1.54-6.05), неischemична генеза на СН (OR: 2.70, 95% CI: 1.29-5.68), висока фракция на изтласкване изходно (OR: 1.07, 95% CI:

1.02-1.13) и широк QRS комплекс (OR: 1.17, 95% CI: 1.04-1.32). Общият показател за смъртност и хоспитализации по повод СН в продължение на средно 5,3 г. е бил 18% за суперреспондерите, 22% за респондерите и 51% за нереспондерите ($p < 0,001$). Нито един от суперреспондерите не е починал от сърдечна смърт, докато 9% от респондерите и 25% от нереспондерите са починали от инцидент, свързан със сърдечно заболяване през изследвания период.

В нашето проучване, ние приехме дефиниция суперреспондер ако ФИ на шестия месец от проследяването беше повишена с 50%. От класифицираните 64 от 81 (79,1%) пациента като респондери, 22 пациента (27,2% от цялата популация) са били суперреспондери. Високият процент на суперреспондери се дължи преди всичко на нашата дефиниция, която има за цел да диференцира по-добре повлияващи се от терапията пациенти от по-малко повлияващи се пациенти, без те да са здрави както при останалите дефиниции. От изследваните предиктори за добър отговор най-силно значение имаше широчината на QRS и процентът бивентрикуларен пейсинг.

5.2.3. Отговор на октогенари към CRT

Възрастната популация остава с висок риск за развитие на СН с болестност между 10 и 20% (McAlister et al. 2005). Независимо от високата честота на СН в тази възраст, октогенарите са или изключени или много слабо представени в големите рандомизирани клинични проучвания. Според различни регистри около 20% от имплантираните CRT устройства са именно на октогенари (Swindle et al. 2010). Проучвания проследяващи октогенари със CRT и сравняващи ги с млади пациенти със CRT дават дискутабилни резултати. Achilli et al. 2007 сравняват преживяемост при 85 октогенара със CRT, с по-млади пациенти, като въпреки че общата смъртност е била по-висока в тази група, смъртта настъпила не внезапно е била еднаква в двете групи. Verbrugge et al. 2013 са проследили 49 октогенара със CRT, като сравнени с групи от <70 години и 70-79 години, пациентите ≥ 80 г. са имали еднаква смъртност и хоспитализации по повод СН. Сходни резултати относно преживяемост докладва и Killu et al. 2012 при 90 октогенара със CRT, сравнени с млади пациенти. Проблемът при тези проучвания е, че групата от по-младите пациенти са били по-

тежкоболни и съответно с по-лоша прогноза. Значимостта на този феномен е описана от Swindle et al. 2010, където при 26887 пациента с ICD или CRT анализът показва, че толкова възрастни пациенти са по-рядко коморбидни и по-рядко за преживяли друга сърдечна процедура. Единственото проучване, което сравнява CRT при октогенари с други октогенари е анализ на пациентите в MIRACLE и MIRACLE-ICD. Въпреки че октогенарите със CRT са имали подобрене в NYHA ФК и ЛК ФИ, резултати за смъртност в двете групи не са съобщени (Kron et al. 2009).

В нашето проучване имаме 10 (12,3% от общата популация) октогенара, като 7 (70%) класифицирахме като респондери, 1 (10%) нереспондер и 2 (20%) суперреспондери. Резултатите на тази група са близки до резултатите в общата група.

5.3. Смъртност на 6-ти месец

В проследяваната група от 81 пациенти с имплантирани CRT смъртността бе 4,9% на шести месец от проследяването. Един от пациентите ни почина от влошено придружаващо заболяване (миелом), а при трима подозираме сърдечна причина за смъртта. По-голямата част от големите рандомизирани проучвания проследяват значително по-дълго пациентите, като съобщената смъртност на шестия месец е била сходна с нашето проучване (Linde et al. 2008, Moss et al. 2009, Tang et al. 2010).

5.4. Определени предиктори за отговор

По-голямата част от предикторите за отговор в нашето проучване са коментирани в раздел 7.1 (пол, етиология, предсърдно мъждене, ДББ, бъбречна недостатъчност).

5.4.1. Широчина и морфология на QRS комплекса

Широчината на QRS комплекса се явява мощен предиктори за отговор към CRT. Подгрупов анализ от MADIT-CRT, REVERSE и RAFT демонстрира, че пациентите с QRS по-широк от 150 ms имат най-добра прогноза след имплантацията на CRT. В метаанализа на Cleland et al. 2013, който анализира 5 рандомизирани проучвания (n=3782) на CRT

срещу група без активно лечение или само ICD, се изследват няколко показателя за идентифициране на причини за обща смъртност и първа хоспитализация за влошена СН след имплантацията. Пациентите с предсърдно мъждене и NYHA клас I са били изключени от анализа. Данните показват, че всяка допълнителна милисекунда в широчината на QRS комплекса на ЕКГ преди имплантацията води до подобрена прогноза след имплантацията на CRT. Дефинитивно, пациентите с QRS комплекс от 140 ms до 180 ms са имали нарастващо подобрение.

Пациентите с тесен QRS комплекс (<120-130 ms) нямат ползи от имплантирането на CRT. Проучването EchoCRT включва 855 пациента в 115 центъра. Тези пациенти са били със стандартни критерии за имплантация на CRT, QRS комплексът им е бил под 130 ms, но са имали ехографски оценена дисинхрония. Рандомизирани са били в две групи – група с включено CRT и група с изключено CRT. Първичната крайна цел на проучването е общ показател, включващ обща смъртност и борй хоспитализации по повод на СН. Групата с включено устройство е имала несигнификантно по-висока честота на общия показател (28,7% с/у 25,2%, $p=0,15$). Общата смъртност, обаче, е била сигнификантно по-висока в групата с включено устройство (11,1 с/у 6,4%, $p=0,02$).

В нашето проучване установихме, че изходната ширина на QRS комплекса е един от най-мощните предиктори за отговор към CRT терапията. Според нашия анализ увеличаването на QRS с единицаувеличава относителния шанс за попадане в групата на респондерите с 1.04 (OR 1.042, 95%CI 1.008 ÷ 1.077, $p=0.014$) и в групата на супер респондерите 1.045 пъти (OR 1.045, 95%CI 1.009 ÷ 1.082, $p=0.014$). Това корелира добре с цитираните по-горе проучвания.

5.4.2. Морфология на QRS комплексапри ЛББ

Концепцията за „истински“ ЛББ е описана подробно в секция 2.4.2 на настоящата дисертация. Данните от две малки проучвания показват, че „истинският“ ЛББ свързан с по-добра прогноза при CRT (Mascioliet al. 2012, Tian et al. 2013). Mascioli et al. 2012 сравняват ЕхоЕКГ-вски и клинично в продължение на 816 ± 517 дни пациенти с „истински“ ЛББ ($n=61$) и такива с „неистински“ ЛББ ($n=50$). Групата с „неистински“ ЛББ и ниска доза бета блокер са корелирали с лоша прогноза (смърт или

хоспитализация за СН), докато тези с „истински“ ЛББ са имали $\geq 10\%$ покачване на ФИ. Tian et al. 2013 съобщават, че ЛК ФИ се покачва сигнификантно при 22 пациента с „истински“ ЛББ, но не и при 17 пациента с „неистински“ ЛББ и 19 пациента с неспецифично закъснение в провеждането на камерите. В проучване на Bertaglia et al. 2017, отизследвани 335 последователни пациента със CRT и ЛББ, 131 (39%) са изпълнили стриктно критериите за ЛББ. И двете групи на проучването (със стриктни и нестриктни критерии) са имали сходни показатели, без ширина на QRS комплекса (166 ± 20 ms vs 152 ± 25 ms, $P < 0.001$). След 12 месеца проследяване 205 (61%) са били респондери, като от групата със стриктните критерии са били 85 от 131 (65%), а в групата на нестриктните критерии 120 от 204 (59%) ($P = 0.267$). Изводите от проучването са били, че стриктната дефиниция на ЛББ не се свързва с по-добър ЕхоКГ отговор.

В нашето проучване пациентите с ЛББ бяха 59 (72,8%). От тях с „истински“ ЛББ (отговарящ на стриктните критерии) бяха 28 (47,45%). Не открихме сигнификантна разлика в степента на отговор между двете групи, което съвпада с резултатите от някой от горесцитираните проучвания.

5.4.3. Фракция на изтласкване

ФИ на ЛК е добре познат предиктор за риск за заболяемост и смъртност при пациенти със СН (Moss et al. 1983, Gorgelset al. 2003, Solomon et al. 2005). Рискът свързан с ФИ е линеарен и продължава до cutoff ФИ-45% (Solomon et al. 2005). Ефектът на изходната ФИ върху прогнозата на пациенти със CRT е все още дискутабилен въпрос. Ранни проучвания показват, че вероятно пациентите с лоша ФИ имат най-голяма полза от дивайс терапия поради по-висок дългосрочен риск за смъртност (Moss et al. 2000). В проучването PROSPECT 24% от изследваната популация са имали ФИ над 35%, като CRT терапията е била свързана с еднакво понижение на ЛК CO при пациенти с $\text{ФИ} \leq 35\%$ или $\text{ФИ} > 35\%$. В проучването REVERSE пациентите с $\text{ФИ} > 30\%$ са показали дори по-добър отговор към CRT – D спрямо тези с $\text{ФИ} < 30\%$. В проучването на Gasparini et al. 2006 в популация над 500 пациента със CRT, 26% са достигнали “ремисия” на СН дефинирана като NYHA клас I и $\text{ФИ} > 50\%$, като мултивариабилния анализ ФИ между 30 и 35% и ЛК

ДО са били основни предиктори. В проучването MADIT-CRT след една година проследяване трите групи получили CRT (с ФИ – 30-45%; с ФИ 26-30%; и с ФИ \leq 25%) са били с еднаква степен на ремоделиране измерена с понижение на ЛК ДО и еднакво понижение на риска за смърт от СН.

Преобладаващата тенденция в литературата е, че пациентите с висока ФИ отговарят по-добре на CRT терапията, имат запазен потенциал за синхронизация и са с по-добри резултати, отколкото тези с лоша фракция, които нямат потенциал за обратно развитие на заболяването. В нашето проучване установихме, че ниската ФИ води до по-голям шанс за отговор към CRT. Интерпретираме парадоксален този резултат, в хода на спецификата на нашата кохорта, която съдържа големия брой пациенти с ниска ФИ и ЛББ с широк QRS комплекс, които са отговорили много добре на терапията и сравнително голям брой пациенти с по-висока ФИ, тесен комплекс, които не са отговорили на терапията. Този резултат няма самостоятелна клинична стойност и следва да се интерпретира само в комбинация от други показатели за отговор, като ширина на QRS и процент бивентрикуларно пейсиране.

5.4.4. Скъсяване на QRS след бивентрикуларно пейсиране

Някои автори намират, че ширината на QRS комплекс изходно има лимитирана прогностична стойност и степента на скъсяване на QRS след бивентрикуларен пейсинг има по-добро прогностично значение (Bryant et al. 2013). Според други автори, степента на скъсяване на QRS, продуцирана от бивентрикуларно пейсиране, е маркер на качеството на ресинхронизация на миокарда и индиректно отразява степента на корекция на електромеханичните нарушения (Lecoq et al. 2005, Per et al. 2008). В литературата съществуват противоречиви данни относно клиничното значение на този маркер. В проучването REVERSE е установено, че продължителността на QRS комплекса изходно, но не и степента на скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране, е независим предиктор за отговор към CRT. Няколко малки проучвания използват разликата между изходния QRS и пейсирания QRS комплекс като предиктор за отговор към CRT. (Molhoek et al. 2004, Bonakdar et al. 2009, Hsing et al. 2011) Sweeney et al. 2014, установяват, че намаляване на QRS с 25 ms след бивентрикуларно пейсиране е предиктор за отговор (HR: 2.35(1.12–4.91), $p = 0.23$) и предиктор за

суперреспонс (HR:2.75(1.50–5.04), $p = 0.0011$), като тези резултати са валидни за всички включени пациенти, не само тези с ЛББ. Острият хемодинамичен ефект след CRT имплантация също е свързан с промяната на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране. (Trolese et al. 2014) Rickard et al. 2011, за пръв път използва QI индекс (QRS продължителност на нативен комплекс – QRS продължителност на пейсиран комплекс/QRS продължителност на нативен комплекс $\times 100$) за да определи количествено промяната след пейсиране. В свое проучване той намира корелация между QI индекса и обратно ремоделиране на миокарда след CRT, измерено като редуция на ЛК $CO \geq 10\%$. Coppola et al. 2016, при 311 CRT пациенти установяват, линейна зависимост между степента на скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране спрямо изходния и степента на обратно ремоделиране на ЛК, брой на хоспитализации и смъртност.

В нашето проучване не намерихме за сигнификантно значим показателя за скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране спрямо изходния. Обяснението на този феномен вероятно е свързано с включването на значим брой пациенти с тесен QRS комплекс и пациенти с ДК пейсинг, при някои от които се наблюдава липса на значимо скъсяване и дори удължаване на изходния QRS комплекс.

5.5. Тип електроди

Левокамерните електроди през последните 20 г. еволюираха от еднополярни сравнително ригидни и трудни за имплантиране, през биполярни до квадриполярни, осигуряващи добра механична стабилност и електрическа ефективност. Съвременният дизайн на електродите позволява програмирането с всеки отделен полюс на електрода, както и активирането на повече от един пол (мултипойнт пейсинг – MPP). Най-важното предимство на MPP е, че не се налага имплантирането на повече от един електрод, което намалява перипроцедурните компликации. Модерният квадриполярен дизайн позволява „електронно репозициониране“ с възможността да се избера различни вектори на пейсиране и да се промени волтажът на пейсиране за да се осигури захващане без стимулация на n. Phrenicus. Стимулация на n. phrenicus и висок праг на пейсиране са били най-честата причина за ревизия на ЛК електроди (Turakhia et al. 2016). Няколко съобщения в литературата дават ниво на перипроцедурен успех на имплантация на

квадриполярен електрод достигаща до 98% и ниво на дислокации под 3% (Behar et al. 2015). Turakhia et al. 2016, използвайки ретроспективна кохорта от пациенти с имплантирани CRT системи, сравнява преживяемостта, нивото деактивация на електрод и броя на реимплантации при CRT с биполярни и квадриполярни електроди. Проучването показва, че пациентите с квадриполярни електроди е свързано с по-нисък процент на смъртност, репозиция и деактивация дори след нагласяването на резултатите по определени характеристики като процент бивентрикуларен пейсинг и др. Авторите на проучването съобщават и по-добри резултати относно отговор към терапията, интерпретирайки ги с факта, че квадриполярният електрод позволява избягването на пейсиране в цикатрикс, което може да бъде свързано с бавна проводимост и по-лоша хемодинамика, водеща до по-лош клиничен изход (Taylor et al. 2016).

MPP пейсирането е добре позната алтернатива за пациенти които първоначално са били класифицирани като нереспондери, като честотата на повлияване на отговора достига до 30% от общата популация на нереспондери (Pappone et al. 2014, Zanon et al. 2015). MPP сравнен с конвенционален биполярен ЛК пейсинг скъсява продължителността на QRS комплекса и подобрява средносрочната и дългосрочната прогноза (Pappone et al. 2015). Резултатите от тези проучвания влизат в конфликт с резултатите от клиничното проучване iSPOT, което съобщава за сравними резултати относно ремоделирането на ЛК при пациенти с MPP и конвенционален биполярен пейсинг. Това проучване достигането на пространствено разделение на различните полюси на биполярния електрод повече от 30 mm и закъснение на активацията между различните пейсиращи точки повече от 5 ms е силен предиктор за суперреспонс. На настоящият етап все още липсва точно определена клинична значимост на всеки един от възможните варианти на MPP (Forleo et al. 2016, Zanon et al. 2016) и трябва да се има предвид изтощаването на батерията при включване на тази опция.

В нашето проучване имплантирахме квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента. При анализиране на данните не открихме разлика в прогнозата при двете групи. При нито един пациент (от 13 възможни) не бе активирана опция за MPP пейсинг преди 6-ти месец от проследяването.

5.6. Процент бивентрикуларен пейсинг

Процентът бивентрикуларен пейсинг се оказва ключов при прогнозата за отговор на пациенти с имплантирано CRT. Две са основните причини за липса на достатъчно бивентрикуларен пейсинг – предсърдно мъждене и камерни екстрасистоли. В проучване на Bogiani et al. 2011, при пациенти със CRT количеството бивентрикуларен пейсинг при предсърдно мъждене е било 95% срещу 98% в цялата проучвана популация. Когато пациентите в предсърдно мъждене са възстановили синусов ритъм бивентрикуларния пейсинг е бил 98% срещу 71% по време на предсърдно мъждене. Субоптималният отговор е установен при бивентрикуларен пейсинг <95%, като предиктор за него е бил персистиращо или перманентно предсърдно мъждене. Бивентрикуларният пейсинг е колерирал обратно със сърдечната честота при предсърдно мъждене с 7% по-нисък при всяко увеличение на камерната честота с 10 удара. Koplán et al. 2009 са извършили ретроспективен анализ на 1800 пациента със CRT за да оценят процентът бивентрикуларен пейсинг към комбинирана крайна цел смъртност и хоспитализации по повод СН. Пациентите с бивентрикуларна стимулация над 92% са имали 44% редукция в комбинирания показател сравнения с тези с бивентрикуларен пейсинг между 0 и 92% ($p < 0,00001$). Пациентите с бивентрикуларен пейсинг между 98 и 99% са имали еднаква прогноза с тези с 93 – 97% и тези с 100%. Пациентите с предсърдно мъждене са имали по-висока вероятност да попаднат в групата $\leq 92\%$ ($p < 0,001$). Важността на високия процент бивентрикуларен пейсинг бе потвърдена от изследване на голяма кохорта от пациенти (36935), които са били проследявани с отдалечен мониторинг (Haуes et al. 2011). Смъртността е била обратно свързана с процента бивентрикуларен пейсинг при синусов ритъм и предсърдно мъждене. Най-голяма редукция на смъртността са имали пациентите с бивентрикуларен пейсинг >98%. Пациентите с бивентрикуларен пейсинг >99,6% са показали 24% редукция в смъртността ($p < 0,001$) докато тези с бивентрикуларен пейсинг <94,8% са 19% покачване на смъртността. Оптималния cut-off е бил 98,7%. Важно е да се отбележи, че доставянето на пейсиране от устройството не гарантира ефективно бивентрикуларно пейсиране. Процентът на бивентрикуларно пейсиране базиран на разпознаването на устройството от програмер надценява процента на истински ресинхронизиращо

пейсиране, поради честите слети и псевдослети комплекси. Kamath et al. 2009 са използвали 12 канален Холтер ЕКГ мониторинг да оценят процента на неефективни комплекси при 19 пациента с предсърдно мъждене. Резултатите са показали, че въпреки че при всички пациенти устройството е показало над 90% пейсинг, само 9 от тях (47%) са имали ефективен бивентрикуларен пейсинг със сходен процент.

В нашето проучване установихме, че процентът бивентрикуларен пейсинг е от много важно значение за отговор към терапията. От извършения ROC анализ изчислената прагова стойност се равняваше на 90% бивентрикуларен пейс. Деветдесет процентният cut-off се характеризираше със съответно 73% чувствителност, 77% специфичност, 76,4% положителна предсказателна стойност и 74% отрицателна предсказателна стойност. За пациентите с пейс под 90%, относителният риск да попадат в групата на нереспондерите беше увеличен деветократно: OR 9.216 , 95% CI 2.263-37.53, $p=0.002$. Тоест стойности на пейсинга под 90% се асоциират с 89% процента вероятност за липса на отговор към CRT терапията. Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 84% от случаите. Стойностите които получихме са сходни с проучванията проведени до момента.

5.7. Предсърден пейсинг и отговор

В литературата съществуват инсуфициентни данни относно предсърдното пейсиране при CRT. В ранните проучвания (MIRACLE, CONTACT CD, COMPANION и CARE-HF, за CRT повечето пациенти са били програмирани във VDD мод или „функционален“ VDD мод (DDD-40, DDD-35). При програмиране в мод DDD-60 или мод DDD -70 теоретично може да причини нарушение в хемодинамиката, защото артифициалната предсърдна стимулация предизвиква сигнификантно закъснение в провеждането (Cha et al. 2002). Това закъснение, съчетано с късо AV време с оглед висок процент бивентрикуларен пейсинг, може да скъси времето за предсърдна систола (Bernheim et al. 2005).

От друга страна, предсърдният пейсинг при пациенти със СН може да доведе до някой ползи. Увеличаването на предсърдната сърдечна честота ще доведе до подобрене на сърдечния дебит. Освен това

предсърдния пейсинг може да позволи по-високи дози бета блокери, които при VDD мод ще подтиснат предсърдната активност. Още повече, че по-високата честота може да подобри контрактилността чрез ефект на Трепре, при който итрамуралната Са концентрация се увеличава с по-високата сърдечна честота (Vollmann et al. 2006). Не на последно място overdrive пейсингът на предсърдието може да потисне ектопичните огнища на предсърдно мъждене (Dixit et al. 2004). Такива алгоритми са приложени в клиничната практика и могат да понижат честотата на предсърдно мъждене с 25% (Carlson et al. 2003).

На настоящия етап липсва голямо рандомизирано проучване по въпроса. Нашите данни показваха липса на корелация между процентът предсърден пейсинг и отговор към CRT. Беше извършен ROC анализ който определи процентът на предсърден пейсинг предвиждащ отговор към терапията, но полученият резултат е несигнификантен $p=0,194$.

5.8. Остър хемодинамичен отговор

Ефектът върху хемодинамиката веднага след имплантиране на CRT може да бъде измерен като промяна в ЛК dP/dtmax инвазивно (Auricchio et al. 1999, Kass et al. 1999, Van Gelder et al. 2004, Van Geldorp et al. 2010), промяна в артериалното налягане (Auricchio et al. 1999, Van Geldorp et al. 2010) и ударния обем според различни места на пейсиране (Van Geldorp et al. 2010, de Haan et al. 2014, Duckett et al. 2017). Липсва, обаче, силна връзка между инвазивно измерения хемодинамичен отговор и дългосрочната прогноза. Съществуват няколко проучвания с противоречиви резултати. Проучване (Duckett et al. 2017) с 33 пациента показва, че повишаването на ЛК dP/dtmax с >11% води до по-висока вероятност за обратно ремоделиране, дефинирано като сигнификантна редукция на ЛК обеми. Тези резултати не се потвърждават от няколко други проучвания. В проучването PATH-CHF, остро покачване на ЛК dP/dtmax не води до редукция на ЛК систолен обем след 6 месеца проследяване. Сходно несъответствие намира и Mullens et al. 2009, които демонстрират, че при някои пациенти липсата на отговор измерен с ЛК CO може да се яви, независимо от измерени остри хемодинамични ползи след имплантацията. Две проучвания (Suzuki et al. 2010, Bogaard et al. 2011), включващи общо повече от 350 пациента не откриват връзка между остро покачване на ЛК dP/dtmax

и преживяемостта. Tournoux et al. 2007 използват ЕхоКГ методи за оценка на острия хемодинамичен отговор след имплантация на CRT. Проучването включва 53 пациента, при които до 24 часа след имплантацията са направени ЕхоКГ измервания на ЛК dP/dt от CW Доплер на митрална регургитация при включено и изключено устройство. Използваният процент за дискриминация между двете групи е бил повече или по-малко 25% разлика при включено и изключено устройство. Тези които са имали >25% са класифицирани като „отговарящи“ и са имали сигнификантно по-нисък комбиниран показател за хоспитализации и обща смъртност сравнени с тези класифицирани като „неотговарящи“ (<25% промяна) (p=0,004) независимо от етиологията на подлежащата кардиомиопатия. Olguz et al. 2002 демонстрират, че покачането ЛК dP/dt с $\geq 22\%$ три месеца след бивентрикуларно пейсиране, измерено със CW Доплер колерира добре с дългосрочната прогноза при пациентите в проучването. Йовев 2011 в своя дисертационен труд предлага субективен метод за оценка на острия хемодинамичен отговор (леко подобрение във функционалния клас), като намира добра корелация между наличие на белега и отговор към CRT терапията.

В нашето проучване отчетохме положителен субективен отговор за подобрение след имплантацията на CRT при 55 (67,9%) пациента и липса на подобрение при 26 (32,09%). Показателят корелираше добре с отговора към терапията. Чувствителност на показателя бе 85.94 % (95% CI 74.98% - 93.36%), а специфичността бе: 99% (95 % CI 75.29% - 99%), положителна предсказателна стойност: 99%; Отрицателна предсказателна стойност: 59% (95% CI 44.08%-72.58%), точност: 88.31 % (78.97%-94.51%). Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 88% от случаите. При интерпретирането на този резултат трябва да се има предвид възможният плацебо ефект на имплантацията (Leclercq et al. 2009, изLarsenet al. 2013)

5.9. Вътрекамерно електрическо закъснение между електродите

Един от възможните показатели за оптималната позиция на ЛК и ДК електрод е измерването на времето между сензиране ЛК и ДК електрод (intraventricular electrical delay - IED) е показател, демонстриращ

електрическото закъснение не само между двете камери, но между конкретни локализации в двете камери, от където ресинхронизиращите електроди ще пейсират. Смята се, че разстоянието между сензираните импулси на ЛК и ДК електрод (IED) е по-добра корелация относно ресинхронизацията на пациентите, отколкото разстоянието от началото на QRS комплекса от ЕКГ до началото на ЛК сигнал. D'onofrio et al. 2013, при 301 пациента със CRT установяват, че високите стойности на закъснението между двата електрода колерират с отговор към терапията. Тяхната установена стойност за отговор към терапията е 80 ms, като пациентите над тази стойност са имали сигнификантно добри ЕхоКГ параметри на ремоделиране (ЛК СО). В друго проучване Kristiansen et al. 2012 установяват, че сензираното електрическо закъснение между ЛК и ДК електрод ≥ 85 ms предсказва ЕхоКГ и клиничен отговор. Gold et al. 2011, в тяхното проучване измерват разстоянието между QRS от ЕКГ и началото на ел. сигнал на ЛК електрод при 426 пациента, като установяват, че пациентите които са имали стойност над 95 ms са имали редуция на ЛК СО, подобрене на качеството на живот и подобрене в 6 минутния тест с ходене. Други две проучвания потвърждават наблюдението, че разстоянието на сензираните импулси между двата електрода е добър показател за отговор към CRT. (Kosztinet al. 2015, Stabile et al. 2015) Проучване на Sommer et al. 2018 при 160 последователни пациента с имплантирано CRT, че cut-off от 100 ms отграничава най-добре пациентите отговарящи на терапията (15% редуция на ЛК СО) на шестия месец от проследяването.

В нашето проучване определянето на прагово ниво на IED, с цел предвиждане на отговорът към ресинхронизиращата терапия беше извършено посредством анализ на ROC крива. Изчислената площ под кривата беше съответно: AUC 0.837 (95% CI 0.722- 0.952), $p=0.001$. На следва етап изчислихме Youden J Index и изчислената прагова стойност прагова се равняваше на 95 ms IED. Тази стойност на IED се характеризираше със съответно 82% (95% CI 71.32%-91.1%) чувствителност, 84% (95% CI 54.55- 98.08 %) специфичност, 96.36% (95% CI 88.05% - 98.96%) положителна предсказателна стойност и 50% (95% CI 35%-64.24% %), отрицателна предсказателна стойност, точност: 72.71% (72.86% - 90.69%). Тези данни са много близки до резултатите от останалите проучвания цитирани по-горе и насочват, че

този маркер е подходящ за ранна постоперативна селекция на респондери от нереспондери.

5.10. Радиографски определено разстояние между ДК и ЛК електрод и отговор към CRT

Асоциацията между степента на отговор към CRT и междуелектродното анатомично пространство измервано по време на имплантацията е изследвано многократно в миналото. Heist et al. 2005, първи изследва взаимоотношенията между ЛК и ДК електрод при 51 последователни пациента след CRT имплантация. Коригираното директно разстояние между електродите и хоризонталната компонента на разстоянието между ЛК и ДК връх, но не и вертикалната компонента в латерална рентгенография са корелирали с повишаване на хемодинамични измерени параметри след имплантацията. Корелацията на тези параметри в латерална Ro графия (45°) но не и AP позиция. Vuck et al. 2008, измерва тези разстояния при 174 пациента, като установява че хоризонталната компонента на разстоянието между ЛК и ДК връх в латерална Ro графия колерира със средносрочния EchoКГ и клиничен отговор. Това наблюдение е потвърдено от други три проучвания на Marchant et al. 2010, Wang et al. 2013 и Covino et al. 2013. В проучване на Stabile et al. 2015, сред 216 пациента след имплантация на CRT с ЛББ и синусов ритъм е установено, че интраелектродно разстояние в хоризонтална позиция от 90 mm предсказва комбинирания показател смърт и сърдечни хоспитализации след 12 месеца проследяване.

В проучване, методологията за измерване на разстоянието между ЛК и ДК електрод бе различна. Ние измервахме показателите в коса латерална позиция (LAO 30), а не латерална графия (LAO 45). Поради тази причина абсолютните стойности на разстоянието са значително по-къси. Установихме, че хоризонталната компонента в LAO, но не и в AP предсказва отговор към терапията на 6-ти месец. Изчислението на относителните шансове показва, че увеличението на показателя хоризонтален компонент LAO с единица води до увеличение на относителния шанс за попаден в групата на респондерите с 1.05 (OR 1.059, 95%CI 1.005±1.116, p=0.031). Праговото ниво на показателя „хоризонтална компонента в LAO“ бе 30,5 mm. Определеният cut-off се

характеризираше със съответно 71% чувствителност, 75% специфичност, 73% положителна предсказателна стойност и 72% отрицателна предсказателна стойност.

5.11. Позиция на ДК и ЛК електрод

Ретропективен анализ на големите проучвания за CRT показва., че по-голямата част от ДК електроди са имплантирани в позиция на сърдечния апекс. В полседните години, обаче, се натрупаха все повече данни за негативните аспекти на ДК пейсинг. (Wilkoﬀ et al. 2002, Curtis et al. 2013, Shimony et al. 2011) Анализ на проучването SIMPLE при пациенти с ICD и CRT – D показва, че ефективността на шоковете е независима от локализацията на деснокамерния ICD електрод (апикална срещу неапикална). Позицията на ДК електрод при CRT пациенти е проучвана в пост хок анализ в REVERSE, субанализ на MADIT-CRT и няколко малки проучвания (Riedlbauchová et al. 2006, Khan et al. 2011, Bulava 2009), като е нямало разлика относно отговора на терапията към апикална срещу неапикална позиция. В рандомизираното проучване SEPTAL-CRT не се открива разлика в позицията на ДК електрод относно клиничен отговор, ниво на хоспитализации и преживяемост. Метаанализ (Zografos et al. 2015) с обобщаващ няколко проучвания не съобщава полза от неапикалното разположение на ДК електрод спрямо имплантацията на върха. В проучване на Benz et al. 2015, при пациенти със CRT – D при проследяване средно 41±34 месеца не се открива разлика в обща смъртност и сърдечносъдова смъртност между еднокойлови или двукойлови електроди, както и апикално или неапикално разположени ДК електроди. Единствената разлика е била по-голямата редукция на ширината на QRS комплекса след имплантацията на CRT (– 14.4±32.1 vs. – 4.3±34.3 ms, p<0.001).

Оптималната позиция на ЛК електрод е обект на голям брой проучвания, без до този етап да има рандомизирано контролирано проучване по този въпрос. Субанализ на проучването MADIT-CRT съобщава, че апикалната позиция на ЛК електрод е с по-лоши резултати от базалната или среднобазална позиция спрямо обща смъртност и хоспитализации. Подобни резултати съобщава и субанализ на REVERSE. Тези резултати са в противоречие на предишни експериментални проучвания по въпроса, които фаворитизират апикалния пейсинг спрямо неапикалните позиции. В ретропективно

проучване на Leyva et al. 2018, при 1189 пациента със CRT за период от 15 години със средно проследяване около 6 г. установява, че апикалната позиция е с по-ниска сърдечно съдова смъртност спрямо неапикалната, но без разлика в общата смъртност или сърдечно съдовите хоспитализации (adjusted hazard ratio: 0.69; 95% confidence interval, 0.51–0.94). Апикалната позиция е била свързана с по-нисък риск от внезапна сърдечна смърт (adjusted hazard ratio: 0.34; 95% confidence interval, 0.13–0.93). Липсвало е разлика относно циркумферентната (латерална, постеролатерална или антеролатерална) позиция на електрода.

Раните проучвания показват, че латералната или постеролатералната позиция на ЛК електрод е свързана по-добра хемодинамична полза спрямо апикална позиция на електрода. (Butter et al. 2001) Gasparini et al. 2003, не откриват разлика в NYHA ФК, 6 минутния тест с ходене или ЛК ФИ при антериорна или постеролатерална позиция на електрода. Сходна преживяемост се намира и в други обсервационни проучвания между антериорно или постеролатерално разположение на ЛК електрод Kronborg et al. 2009, както и в рандомизираното проучване COMPANION.

В нашето проучване не намерихме разлика между антериорно или постеролатерално разположение спрямо отговора на към CRT на шести месец от проследяването. Въпреки противоречивите данни, приехме че апикалната позиция на ЛК електрод е с лоша прогноза и не имплантирахме електрод в такава позиция. От проведения анализ установихме, че постеролатералната позиция на ЛК електрод електрода води до петократно понижение на относителния шанс за отговор (OR 0.163, 95%CI 0.027±0.997, p=0.049).

5.12. Имунологични маркери

Една от обсъжданите теории е, че подобрената миокардна контракция срещу намалено съпротивление атенюира локалното освобождаване на възпалителни медиатори. В подкрепа на това екипът на Orrego et al.¹⁹⁴ съобщава за намалена кардиомиоцитна експресия на TNF α след имплантация на CRT. Наред с проучванията, обсъждащи промените по отношение на локалната продукция на цитокини, съществуват и такива, съобщаващи за интракардиална активация на системата на комплемента при СН.¹³ Намалената активация на комплемента може да допринесе за подобряване на възпалителния профил при пациентите с имплантирано

CRT, но това следва да бъде доказано от бъдещи проучвания. Фактът, че дори краткосрочното (48 h) инактивиране на CRT устройството води до промяна в циркулаторните нива на възпалителните медиатори ²²⁰, също е в подкрепа на теорията за локалното повлияване, въпреки че системните ефекти не могат да бъдат изключени. Въпреки това, получените от екипа ни резултати не демонстрират значими промени в циркулаторните нива на TNF α при изследваната кохорта от пациенти, отчитайки както големината на кохортата, така и възможността за транзиторно покачване циркулаторните нива на TNF α непосредствено след имплантацията на CRT и последващото им нормализиране в циркулацията.

Според друга хипотеза подобрената периферна циркулация, в резултат на увеличения сърдечния дебит, подобрява кръвоснабдяването на чревната стена, респективно намалява локалния оток. От своя страна, повлияването отока на тънкочревната лигавица намалява премнаването на липополизахариди (LPS) от червата в кръвообращението¹⁹¹ и тъй като LPS има както директни кардио-инхибиторни ефекти, така и може да предизвика освобождаване на няколко кардиотоксични цитокина, то намаляване нивата на LPS може да бъде част от механизма, посредством който CRT подобрява сърдечната функция. Периферният оток също се свързва с повишено венозно налягане и различни степени на чернодробна конгестия с последващо увреждане на хепатоцитите. В резултат се наблюдава чернодробен синтез на медиатори с отрицателен ефект върху сърдечната функция, като каскадата от реакции може да бъде повлияна или прекъсната посредством сърдечна ресинхронизация.

Третата хипотеза, също свързана с подобрене на периферната циркулация след имплантация на CRT, е намаляване синтеза на възпалителни медиатори в скелетните мускули. СН се свързва с компрометирана микроциркулация и системната исхемия може да допринесе за повишената системна възпалителна реакция на организма. Въпреки че CRT води до подобрен функционален статус, повишена кислородна консумация и подобрена сърдечна функция, Larsen et al.¹⁵³ не откриват промени в плазмените нива на IL-6, IL-8, MCP-1 или TNF α и не отчитат промени в скелетно-мускулната ултраструктура. Данните обаче са ограничени и тепърва трябва да се докаже в каква степен подобрената микроциркулация може да допринесе за подобряване на възпалителния профил при CRT.

Експресията на различни цитокини и растежни фактори след увреждане на миокарда се свързва с фибробластна експанзия и дилатация, от една страна и обратно ремоделиране и възстановяване на миокарда, от друга. По-специално, възпалителните/ фиброзни медиатори: интерлевкин IL-6, FGF-basic причиняват фиброплазия, докато репаративните цитокини, включващи: IL-1 α , IL-1 β , IL-4 и IL-13 водят до ограничаване на фиброзата. При подходящи пациенти, CRT повлиява кардиомиопатията и подобрява значимо преживяемостта на пациентите. За да оценим връзката на провъзпалителните/фиброзни и/или репаративни медиатори на имунния отговор в началото с резултата и 6 месеца след CRT терапия, изследвахме освен TNF α , циркулаторни нива на цитокините IL-4 и IL-13. Цитокините, секретирани от Т хелперните субпопулации, оказват ефект върху ендотелните клетки и фибробластите, като стимулират/инхибират процесите на васкулопатия и фиброза. Преобладаващият Th2-отговор, медиран от IL-4 и IL-13 стимулира колагеновия синтез от фибробластите, докато IFN- γ демонстрира инхибиторен ефект. В този контекст, в многоцентровото проучване RISK, серумни проби са събирани проспективно, преди имплантацията на CRT. Авторите са изследвали плазмени нива на IL-6, епидермален растежен фактор (EGF), FGF-2, IL-1 α , IL-1 β , IL-4 и IL-13, оценени по технологията Luminex. Основният резултат е бил предварително дефиниран като липса на хоспитализация/смърт от сърдечна недостатъчност и намаляване на крайният систоличен обем на ЕхоКГ с > 15% за 12 месеца. За да се определят асоциациите с получените, са конструирани многовариантни логистични регресионни модели, включващи изходни клинични характеристики и специфични цитокини и растежни фактори. При мултиварентен анализ на 257 пациента, откриваемият репаративен цитокин IL-13 е докладван като значително свързан с първичния резултат (OR 3,79; 95% CI 2,10 до 6,82, p<0,0001). За разлика от тях, откриваемият възпалителен/фиброзен растежен фактор FGF-2 корелира отрицателно (OR 0.31; 95% CI, 0.14 до 0.68; p = 0.004) с изхода за пациентите. Периостинът има критична роля в развитието на сърдечните клапи и играе роля в патогенезата на дегенеративните клапни сърдечни заболявания. Докато периостинът обикновено е локализиран в субендотелиалния слой при здрави сърдечни клапи, нивата му са силно повишени в инфилтрирани възпалителни клетки и

миофибробласти, в ангиогенни зони при атеросклеротична и ревматична клапна болест на сърцето. Доказано е също, че периостинът увеличава секрецията на матрични metalloпротеиназипристенните ентерохромафинни клетки, ендотелните клетки и макрофагите. Смята се, че периостинът играе роля в комплексната дегенерация на сърдечния клапен апарат, като индуцира както неовангиогенеза, така и производството на матрична metalloпротеиназа.^{33,167, 265}

Периостинът първоначално е идентифициран през 1993 г. като остеобласт-специфичен фактор 2, представляващ високо експресирана молекула от остеобластната клетъчна линия MC3 T3-E1.¹⁵¹ През 1999 г. е преименуван на периостин, поради преференциалната му експресия в периостеума и в периодонталните лигаменти. Периостинът се състои от екстрацелуларен матриксен протеин и матрицелуларен протеин, като има богат на цистеин N-терминален домен EMILIN (EMI) и четири фасцилин (fasciclin, FAS) 1 домена в средата на молекулата.¹⁵¹ Тези домени са ключови за свързването на други екстрацелуларни матриксни протеини като колаген 1, фибронектин 1 (EMI домен) и тенаascin-C (FAS1 домен). Функциите на перистина като екстрацелуларен матриксен протеин са важни за физиологичното поддържане на тъканната и органна хомеостаза, а при патологични условия участва в образуването на фиброза на тъкан. Освен това, периостинът свързва някои интегрини в мембраната на клетките, задействайки вътреклетъчни сигнални пътища, като FAK, PI3-kinase, Akt, ERK, NF-κB, STAT3-пътя.¹⁵¹ Поради тази причина, периостинът е класифициран като матрицелуларен протеин, който след свързване със своя повърхностно-клетъчен рецептор участва в клетъчната активация, а не толкова в поддържане на целостта на тъканната структура. Тази особеност на перистина е важна в контекста на началната възпалителна фаза при заболявания като астма и СН. Усилена експресия на периостин се наблюдава при редица патологични състояния и заболявания – от алергични състояния, през белодробна фиброза, склеродермия, бъбречни заболявания, очни болести и солидни тумори, като според редица автори ускорява прогресията на патологичния процес.^{11,60,151} Конкретно при СН, всички нейни форми се асоциират със сърдечна фиброза - състояние, при което се наблюдава абнормно задебеляване на миокарда поради ексцесивно натрупване на

компоненти от екстрацелуларния матрикс от активирани сърдечни фибробласти. Докато „умерената“ фиброза има за цел възстановяване на увредена сърдечна тъкан, то абнормното разрастване на миокардния екстрацелуларен матрикс води до нарушаване на правилната камерна архитектура, електрическата активност и контрактилността, в резултат на което възниква СН.¹⁵¹ При стрептозототин-индуциран миши модел на диабет тип 1 се открива свръхекспресия на периостинова mRNA и на самия белтъчен продукт в сърдечната тъкан, в сравнение със здрава контролна група.^{11,151} Авторите също докладват, че диабетните мишки, лекувани с валсартан са имали намалена експресия на периостин, колаген тип I и III. Следващи проучвания върху ролята на периостина при диабетната кардиомиопатия показват, че свръхекспресията му е в резултат на хронично натрупване на реактивни кислородни радикали в миокарда.¹⁵¹ Третирането на диабетни мишки с антиоксиданта ресвератрол води до сигнификантна редукция на миофибробластната активация и инхибира експресията на периостин чрез ERK/TGF- β сигналния път.¹¹⁵

В контекста на получените от нашия екип резултати важна особеност, извън участието в образуването на камерна фиброза, са ефектите на периостина по отношение на предсърдната фиброза – патологичен процес, съпътстващ често ПМ. Както и при камерната фиброза, TGF- β е спряган като ключов медиатор на предсърдната фиброза. Предвид способността на периостина да индуцира TGF- β сигналния път, е възможно да взема участие в предсърдната фиброгенеза. В скорошно изследване, при пациенти, претърпели сърдечно клапно протезиране, при тестиране на хистологични препарати от премахнатото сърдечно ухо, резултатите показват силна положителна корелация между нивото на периостиновата експресия и степента на предсърдната фиброза.¹¹ Въпреки че получените данни не доказват причинно-следствена връзка между периостин, предсърдна фиброза и ПМ, авторите съобщават за асоциация между повишеното ниво на периостин в предсърдната тъкан, влошаване на СН и намаляване на ФИ.¹¹ Паралелно проучване в заешки модел на Yuan et al. демонстрира, че периостиновата експресия в предсърдията може да се регулира от miR-30a, която се асоциира със сърдечна и белодробна фиброза.¹¹ Авторите съобщават, че свръхекспресията на miR-30a води едновременно до намаляване нивото на периостина и на предсърдната

фиброза. Нашите резултати показват асоциация (с тенденция към сигнификантност) между положителните нива на периостин и по-висока вероятност пациентите да бъдат нереспондери на CRT терапията, като прави впечатление, че сред нереспондерите пациентите с ПМ са двойно повече от пациентите в синусов ритъм (18 души с ПМ спрямо 8 в синусов ритъм). Това, от своя страна, дава основание да се спекулира, че при пациенти с висок серумен периостин и ПМ, има подлежаща прогресираща предсърдна фиброза, която би могла да упражни ефект върху отговора към CRT. Необходимо е провеждането на бъдещи, по-мощни проучвания, с по-голям брой пациенти, включващи респективно по-голям брой нереспондери, за да бъде потвърдена тази тенденция.

Сериозен интерес представлява другият получен от екипа ни резултат, по отношение на 9 пъти по-високата вероятност „двойно-положителните“ пациенти, с едновременно завишени серумни нива на периостин и FGF-basic преди терапия, да не отговорят на CRT терапията (екзактен тест на Fisher, $p = 0.12$, $OR = 9.1$). Фибробластните растежни фактори (fibroblast growth factors, FGFs) представляват сигнални протеини, състоящи се от ~150–300 аминокиселинни остатъка, с различни функции, основно по отношение на метаболизма и развитието на различни тъкани. FGF фамилията при бозайниците се състои от 22 растежни фактора, които могат да бъдат класифицирани като интрацелуларни FGFs (iFGFs), канонични FGFs и хормоноподобни FGFs (hFGFs), спрямо механизма им на действие. Сред цялата фамилия FGF, в патофизиологичните процеси при СН, вземат участие FGF2 (FGF-basic), FGF16, FGF21 и FGF23, които участват в процесите на камерно ремоделиране, макар точните механизми все още да са в процес на изясняване.^{290,292}

При проведените до момента проучвания, относно хроничното възпаление и повлияването му в контекста на хроничната СН, липсват данни за едновременно изследване на серумен периостин и FGF-basic при пациенти със СН. Това налага провеждането на допълнителни проучвания, които биха потвърдили намерената от екипа ни сигнификантна асоциация между високите нива на периостин и FGF-basic в серума на пациентите преди имплантация на CRT и липсата на отговор към терапията. През последните години CRT се превърна в основен терапевтичен подход при определена част от пациентите със

СН. Ефектът на CRT по отношение заболяемостта и смъртността е добре документиран, но все още има неясноти по отношение на влиянието на CRT върху локалното и системно възпаление, свързано със СН, въпроси, които трябва да бъдат разгледани от бъдещите големи проучвания и, на които нашето пилотно изследване не може да отговори еднозначно.

5.13 Алгоритъм

За първи път в литературата създадохме клъстърен математически модел за обработка на голямо количество данни за да предскажем дали даден пациент от нашата група ще бъде респондер или нереспондер. Създадохме няколко CART алогитъма с цел предикция на тип отговор (НЕ и Респондер). Анализът позволи да се изследва важността на детерминантите за предикция, т.е кои изходни показатели биха имали най-голяма тежест при прогнозиране на типа отговор към ресинхронизиращата терапия в изследваната група. Тук „Важност“ дава средното тегло на всяка променлива и приема и стойност от 0 до 1. С най-голяма тежест според създадения от нас алгоритъм бяха съответно променливите: телесистолен обем (ТСО), процент камерен пейс, стойността EID в милисекунди, фракцията на изтласкване (ФИ), камерен пейсинг, теледиастолния обем (ТДО) и ширината на ширина на QRS комплекса. За да определим прогностичната точност на крайният CART модел, предсказаните от модела вероятности бяха изследвания посредством анализ на ROC крива, площта под крива (Roc Auc) беше 0.989 (95% Confidence Interval 0.971-0.99), $p=0.001$. Чувствителността на модела беше 98.4% (95% CI 91.60% to 99.96%), специфичността 77% (95% CI 50-94%), а точността 94.8% (95% CI 87.23%-98.57%). От всички 82 пациента, само 4 (5%) бяха грешно класифицирани в крайния модел.

От фигура представяща принципа на CART алгоритъма, ясно се вижда оптималното комбиниране на различни стойности на независимите променливи при създаване на разклоненията на алгоритъма, целта е след всяко разклонение във всеки терминален край да попаднат пациенти от един клас. Критерий при избора на променлива и стойността на разделяне беше Gini-индексът:

- 1) При първото разклонение беше използвана стойността 77% на камерен пейс, всички пациенти със стойност под 77.5% камерен пейсинг бяха класифицирани като нереспондери (100% вероятност).
- 2) За класификацията на пациентите със стойности над 77%, беше използван показателят СНДК, тези със стойности на СНДК по-големи от 55, имаха вероятност 70% да бъдат класифицирани като респондери.
- 3) От пациентите със камерен пейсинг > 77.7 , СНДК < 55.5 и широчина на QRS комплекса вероятността да бъдат респондери беше 50%. Те можеха да бъдат разграничени посредством стойността на IED и ФИ.
- 4) Тези с камерен пейсинг > 77.7 , СНДК < 55.5 , QRS > 40 и стойности на TDO < 230 имаха 100% вероятност да бъдат респондери.
- 5) При дискриминацията на TDO > 230 , анализът използва стойността на TCO, като пациенти със TCO < 147 имаха 100% вероятност да са нереспондери, а тези с TCO > 147 100% да са респондери.

Така комбинирани праговите стойности на зададените параметри, се постига максимална точност при предсказване на типа отговор.

6. ИЗВОДИ

6.1. В нашата популация от пациенти със CRT не открихме съществена разлика в отговора към терапията относно групите с исхемична и неисхемична генеза и липсваше сигнификантна разлика за отговор към CRT относно пол.

6.2. В нашата кохорта от последователни пациенти нямаше перипроцедурна смъртност. Честотата на дислокация на ЛК бе 2,43%, Честотата на пневмоторакс изискващ дренаж бе 2,43%. Не регистрирахме инфекции и други тежки усложнения.

6.3. В нашето проучване не успяхме да диференцираме хроничното предсърдно мъждене като отрицателен предиктор за отговор и не намерихме връзка между степента на функционална бъбречна увреда и отговорът към CRT.

6.4. Дефинирахме успешно групите респондер (79.1%), нереспондер (16%), както и суперреспондер от процента отговорили на терапията (27.2%) в нашата кохорта.

6.5. Установихме сравнимо ниво на отговор към терапията с общата популация при октогенарите (10 пациента или 12,3% от всички) в групата, което прави тази терапия подходяща за тази група.

6.6. Установихме, че изходната ширина на QRS комплекса е мощен предиктор за отговор към CRT. Според нашия анализ увеличаването на QRS с единица увеличава относителния риск за попадане в групата на респондерите с 1.04 (OR 1.042, 95%CI 1.008 ÷1.077, p=0.014) и в групата на супер респондерите 1.045 пъти (OR 1.045, 95%CI 1.009 ÷1.082, p=0.014).

6.7. В нашето проучване не намерихме за сигнификантно значим показателя за скъсяване на QRS комплекса след бивентрикуларно пейсиране спрямо изходния.

6.8. В нашето проучване имплантирахме квадриполярен електрод при 21 (25,6%) пациента и биполярен електрод при 60 (73,2%) пациента. При анализиране на данните не открихме разлика в прогнозата при двете групи.

6.9. Установихме, че процентът бивентрикуларен пейсинг е от много важно значение за отговор към терапията

6.10. Нашите данни показаха липса на корелация между процентът предсърден пейсинг и отговор към CRT.

6.11. В нашето проучване отчетохме положителен субективен отговор за подобрене след имплантацията на CRT при 55 (67,9%) пациента и липса на подобрене при 26 (32,09%). Показателя колерираше добре с отговора към терапията.

6.12. Установихме, че хоризонталната компонента в ЛАО, но не и в AP предсказва отговор към терапията на 6-ти месец.

6.13. В нашето проучване не намерихме разлика между anteriorno или posterolateralно разположение спрямо отговора на към CRT на шести

месец от проследяването. От проведения анализ установихме, че постеролатералната позиция на ЛК електрод електрода води до петкратно понижениe на относителния шанс за отговор (OR 0.163, 95%CI 0.027±0.997, $p=0.049$).

6.14. В направеното от екипа ни пилотно за българската популация проучване на имунологични маркери, свързани с отговора към CRTне установихме превалиращ циркулаторен Th2 тип имунен отговор, какъвто е докладван от някои проведени до момента проучвания. Намерената отрицателна корелация между комбинирания показател от серумните нива на Periostin иFGF-basic и отговор към CRT терапия, дават основания за провеждането на бъдещи проучвания, с включване на разширен панел от потенциални биомаркери, свързани с тези два имунорегулаторни протеина.

7. Приноси

1. За пръв път в България бе набрана и анализирана неселектирана кохорта от последователни пациенти, показани за провеждане на CRT терапия.
2. За пръв път бяха изследвани имунологични маркери за отговор към ресинхронизираща терапия, като получените резултати са обещаваща основа за бъдещи по-машабни проучвания.
3. За пръв път бе изчислен и приложен математически алгоритъм за предсказване на вида отговор към ресинхронизираща терапия, характеризиращ се с висока предсказателна точност.

8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1. Публикации, реализирани във връзка с дисертационния труд:

1. **Kurtev S**, Valduva C, Sághy L, Pap R. Different responses of supraventricular tachycardia with 2:1 AV block to consecutive premature ventricular contractions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Jan 16. <https://doi.org/10.1111/pace.13283>, **IF 1.34**
2. **Св. Куртев**, Д. Василев. ЕКГ предиктори за отговор към ресинхронизираща терапия (CRT) – Българска кардиология, бр. 4/2019; 12-19.
3. **Св. Куртев**, Св. Йовев, Ю. Джоргова. Времени парадокс при първична профилактика с имплантируем кардиовертер дефибрилатор (ICD) при пациенти след миокарден инфаркт. *Journal of clinical medicine* 2011 4(2):38-42.
4. **Св. Куртев**, Св. Йовев, М. Стоилова, Ю. Джоргова. Оценка на риска за внезапна сърдечна смърт (ВСС) при асимптоматични болни с Бругада синдром. *Journal of clinical medicine* 2011 4(2):43-49.
5. Ч. Панайотов, **Св. Куртев**, С. Йовев, Н. Рунев, И. Петров. Сърдечна ресинхронизираща терапия – дефиниция и възможности. *Българска кардиология* 2007; 13: 170-175.
6. Ч. Панайотов, **Св. Куртев**, А. Носиков. Ехокардиографски показатели за оценка на левокамерна диссинхрония и предсказване на отговор към сърдечна ресинхронизираща терапия. *Българска кардиология* 2007; 13: 164-169.

➤ **Монографии, учебници, ръководства**

1. Кардиология 2015 – под редакцията на проф. Младен Григоров – глава от учебник „Сърдечна стимулация и дивайс терапия“ – Св. Йовев, **Св. Куртев** (ISBN 978-954-9318-55-5)

2. Кардиология 2019 – под редакцията на проф. Младен Григоров – глава от учебник „Сърдечна стимулация и дивайс терапия“ – Св. Йовев, **Св. Куртев** (ISBN 978-619-7491-02-9)
3. ЕКГ ръководство за общопрактикуващи лекари – под редакцията на проф. Иво Петров и доц. Чавдар Шалганов -глава VI от книга „Пейсмейкъри и техните ЕКГ образи“ – **Св. Куртев** (ISBN 978-619-91203 – 0- 9)

8.2. Участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд

1. “ЕКГ при имплантируеми устройства” – орална презентация. Научен симпозиум тахиаритмии и синкоп организиран от Дружеството на кардиолозите в България. (8.11.2019 г. София)
2. “Моят най-интересен запис 2” – представяне на клинични случаи и участие в панела - научен симпозиум тахиаритмии и синкоп организиран от Дружеството на кардиолозите в България. (8.11.2019 г. София)
3. „Clinical case of patient with two-step approach of de novo proMRI pacemaker system implantation and percutaneous extraction of old pacemaker system with dysfunction” Sh. Mustafa, Zh. Shavalov, S. Kurtev, R. Pancheva, D. Vasilev – poster presentation – International congress of Medical Sciences – 20.05.2016 Sofia

➤ Участия в научни проекти по темата на дисертационния труд:

1. Участник в Проект от конкурс “ГРАНТ-2019” към МУ-София с Договор №Д-118/23.04.2019, на тема “Изследване на серумни биомаркери като предиктори за отговор към сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност”, с водещ изследовател гл. ас. д-р Екатерина Иванова-Тодорова, Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ” Св. Иван Рилски”, Катедра по имунология, МФ към МУ-София, предстои представяне на научен отчет.