

Перепека Є. О.¹, аспірант, лікар-хірург відділення лікування аритмій з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0001-9755-8825>

Трембовецька О. М.¹, д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувач відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця та легень, <https://orcid.org/0000-0003-3923-224X>

Кравчук Б. Б.¹, канд. мед. наук, завідувач відділення лікування аритмій з рентгеноопераційною, <https://orcid.org/0000-0002-4535-7797>

Настенко Є. А.², канд. техн. наук, д-р біол. наук, професор, в.о. завідувача кафедри біомедичної кібернетики, <https://orcid.org/0000-0002-1076-9337>

Сичик М. М.^{1,2}, канд. техн. наук, провідний інженер відділення лікування аритмій з рентгеноопераційною, доцент кафедри біомедичної інженерії, <http://orcid.org/0000-0003-0145-4744>

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

Предиктори виникнення стимуляційно-індукованої кардіоміопатії у пацієнтів із постійною правошлуночковою стимуляцією та збереженою систолічною функцією лівого шлуночка

Резюме

Вступ. Міокардіальна правошлуночкова кардіостимуляція може погіршувати систолічну функцію лівого шлуночка та призводити до прогресування серцевої недостатності у пацієнтів зі зниженою фракцією виходу лівого шлуночка (ФВЛШ).

Мета – визначити предиктори виникнення стимуляційно-індукованої кардіоміопатії (СІКМП) у пацієнтів із постійною (не менше ніж 90 %) правошлуночковою кардіостимуляцією та збереженою систолічною функцією правого шлуночка (ФВЛШ \geq 50 %).

Матеріали та методи. У це дослідження увійшло 34 пацієнти із показаннями до постійного штучного ритмоведення шлуночків. Імплантація штучного водія ритму серця у пацієнтів із досліджуваної групи проводилась з 2012 по 2022 рік. Середній період контрольного спостереження становив $44,97 \pm 28,45$ місяця. СІКМП визначалась як зниження ФВЛШ під час контрольного спостереження $<$ 45 % незалежно від клінічних проявів. Фактори ризику СІКМП були визначені через уніваріабельний та мультиваріабельний регресивний аналіз.

Результати. Частота виникнення СІКМП у цьому дослідженні становила 26 %. Середнє значення ФВЛШ та кінцево-діастолічного індексу значно відрізнялося в групі СІКМП та без СІКМП на момент контрольного спостереження: $38,6 \pm 5,9$ vs. $53,5 \pm 5,7$ % ($p < 0,001$) та $97,9 \pm 20,75$ vs. $60,9 \pm 19,32$ мл/м² ($p < 0,001$). У групі СІКМП внутрішньошлуночкова асинхронія становила $261,1 \pm 61$ мс і була значно більшою, ніж у групі без СІКМП – $146,1 \pm 62,8$ мс ($p < 0,001$), міжшлуночкова асинхронія $91 \pm 36,4$ vs. $54,2 \pm 22,2$ мс ($p = 0,014$), кількість сегментів із зниженою деформацією $8,1 \pm 2,6$ vs. $3,91 \pm 2,3$ ($p < 0,001$), GLS $-9,7 \pm 2,6$ vs. $-14,9 \pm 3,4$ % ($p < 0,001$). Ширина стимульованого QRS у групі СІКМП була більшою ($163 \pm 22,7$ vs. $150,8 \pm 14,5$ мс; $p = 0,046$). У мультиваріабельному регресивному аналізі більш широкий стимульований QRS (відношення ризиків 1,09 на кожен 1 мс збільшення ширини QRS, довірчий інтервал 95 % 1,01–1,17, $p = 0,025$) був незалежним предиктором розвитку СІКМП. У двох пацієнтів із групи СІКМП було виконано удосконалення системи ритмоведення до бівентрикулярної стимуляції.

Висновки. Кардіоміопатія внаслідок правошлуночкової стимуляції має тенденцію розвиватись швидше миттєво в перші роки після імплантації штучного водія ритму серця, ніж повільно прогресувати з часом. Предиктором виникнення кардіоміопатії є більш широкий стимульований комплекс QRS. Бівентрикулярна стимуляція покращує систолічну функцію лівого шлуночка, ефективно усуває наслідки нефізіологічної правошлуночкової стимуляції.

Ключові слова: повна атріовентрикулярна блокада, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність, удосконалення системи ритмоведення, серцева ресинхронізаційна терапія, стимуляція провідної системи серця.

Вступ

Правошлуночкова стимуляція у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Як було доведено, правошлуночкова стимуляція спричиняє електричну і механічну дизсинхронію, призводить до скорочення правого шлуночка перед лівим та перегородки перед латеральною стінкою лівого шлуночка – такі негативні ефекти описані як міжшлуночкова та внутрішньошлуночкова асинхронія [1]. Негативний вплив правошлуночкової міокардіальної стимуляції відносно погіршення клінічних наслідків було продемонстровано в декількох ранніх дослідженнях [2, 3]. У першому з них (MOST) у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла правошлуночкова (верхівкова) стимуляція збільшувала кількість епізодів хронічної серцевої недостатності (ХСН), що потребувала госпіталізації, фібриляції передсердь та збільшення камер серця порівняно із групою передсердного режиму стимуляції (AAI). В іншому дослідженні (DAVID), що залучало пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ($\leq 40\%$), яким імплантовані кардіовертери-дефібрилятори і в яких не було показань до штучного ритмоведення, доведено, що правошлуночкова стимуляція була пов'язана з більш частими епізодами ХСН і смертності. У результаті аналізу цих досліджень визначено поріг правошлуночкової стимуляції $> 40\%$ у двокамерному режимі (DDDR) як незалежний чинник госпіталізації з приводу ХСН. Сучасні дані [10, 11, 12, 13] пропонують поріг правошлуночкової стимуляції $> 20\%$ як той, що пов'язаний з розвитком серцевої недостатності (СН).

Перевага двошлуночкової стимуляції над традиційною правошлуночковою у відношенні клінічних наслідків у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ було продемонстровано в дослідженні BLOCK HF [5]. У цьому дослідженні бівентрикулярна стимуляція мала перевагу у зменшенні випадків зростання на $> 15\%$ кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка, подій серцевої недостатності та смертності. У сучасних клінічних настановах серцева ресинхронізаційна терапія (СРТ) на відміну від правошлуночкової стимуляції рекомендована пацієнтам з атріовентрикулярним (АВ) блоком високого ступеня, включаючи пацієнтів з фібриляцією передсердь та СН зі зниженою ФВЛШ ($< 40\%$) для зменшення показників смертності. У пацієнтів із

невдалою спробою встановлення лівошлуночкового електрода коронарного синуса рекомендовано застосовувати стимуляцію провідної системи серця як альтернативу бівентрикулярній стимуляції при СРТ [4].

Правошлуночкова стимуляція у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка

У пацієнтів зі збереженою вихідною ФВЛШ частота виникнення та предиктори розвитку СН унаслідок правошлуночкової стимуляції залишаються менш певними, на відміну від пацієнтів із наявною систолічною дисфункцією, в яких чітко встановлені фактори ризику розвитку стимуляційно-індукованої кардіоміопатії (СІКМП) [3]. Як було продемонстровано у декількох дослідженнях [6, 7], немає чітких даних щодо значної переваги двошлуночкової СРТ над правошлуночковою стимуляцією у пацієнтів зі збереженою вихідною ФВЛШ відносно першої госпіталізації з приводу ХСН, або смерті (BioPace), або зміні в кінцево-діастолічному об'ємі лівого шлуночка, кінцево-сistolічному об'ємі лівого шлуночка, ФВЛШ, розвитку мітральної недостатності та госпіталізації з приводу СН чи інших серцево-судинних подій (PREVENT-HF). Однак інші автори [8, 9] повідомили про перевагу бівентрикулярної СРТ над правошлуночковою стимуляцією у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ відносно протективного ефекту від негативного ремодельовання лівого шлуночка та збільшення госпіталізацій з приводу СН. Як було продемонстровано в нових дослідженнях, в яких порівнювали стимуляцію провідної системи серця (стимуляцію пучка Гіса [10] та стимуляцію лівої ніжки пучка Гіса [11]) із правошлуночковою міокардіальною стимуляцією – госпіталізації з приводу ХСН, удосконалення до бівентрикулярної стимуляції та показники смертності з будь-яких причин були значно нижчими у групі стимуляції провідної системи серця, ніж у групі правошлуночкової стимуляції. Однак у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ можливість рутинного превентивного застосування як бівентрикулярної стимуляції, так і стимуляції провідної системи серця є обмеженою з різних причин – економічних і технічних. У таких пацієнтів міокардіальна правошлуночкова стимуляція на сьогодні залишається домінуючим методом за наявності показань до постійного штучного ритмоведення шлуночків.

Мета дослідження – визначити предиктори виникнення стимуляційно-індукованої кардіоміопатії

у пацієнтів із постійною (не менше ніж 90 %) правощлуночковою кардіостимуляцією та збереженою систолічною функцією правого шлуночка (ФВЛШ ≥ 50 %)

Матеріали та методи

Критерії включення в дослідження

У це дослідження увійшли 34 пацієнти із показаннями до постійної кардіостимуляції шлуночків, яким було виконано імплантацію штучного водія ритму серця (ШВРС) із 2012 по 2022 рік у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Кожний пацієнт, що увійшов у це дослідження, мав відповідати таким критеріям: 1) згода на проведення всіх необхідних обстежень на момент контрольного огляду; 2) первинна імплантація ШВРС без попередньо проведених екстракцій ендокардіальних електродів або замінів джерела живлення; 3) наявність базових ехокардіографічних даних на момент імплантації ШВРС; 4) вік пацієнта не мав бути менше 18 років на момент проведення імплантації ШВРС та не мав перевищувати 80 років на момент контрольного огляду; 5) збережена ФВЛШ ≥ 50 % на момент імплантації ШВРС; 6) загальний відсоток шлуночкової кардіостимуляції мав бути не менше 90 % на момент огляду; 7) відсутність у групі СІКМП відомої некорегованої набутої, вродженої вади серця або вираженої ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших причин, що могли б призвести до кардіоміопатії та спотворити результати дослідження. Якщо ж на момент контрольного огляду реєструвалось зниження ФВЛШ < 45 % та виключалась виражена патологія коронарних судин, клапанного апарату (за даними ехокардіографії) або інші причини (інтоксикації тощо) – стан пацієнта розцінювався як СІКМП, незалежно від клінічних проявів.

Демографічні, клінічні та дані інструментальних методів дослідження

Усі дані стосовно віку, статі пацієнта, періоду спостереження, основного і супутніх діагнозів були зафіксовані. Зібрано електрокардіографічні, ехокардіографічні дані та параметри кардіостимуляції пацієнтів як на момент госпіталізації, так і на момент контрольного огляду. Фіксувалась ширина нативного QRS та тип графіки комплексу під час госпіталізації (за типом блокади правої ніжки пучка Гіса, блокади лівої ніжки пучка Гіса тощо) за стандартною 12-канальною електрокардіографією (ЕКГ) – якщо не було потрібних даних на момент госпіталізації, то дані з найближчої електрокардіограми до моменту госпіталізації були зафіксовані. Також фіксувалась ширина стимульованого QRS (під час контрольного огляду) – вимірювання проводили по відведенню ЕКГ, в якому комплекс QRS мав найбільшу ширину. Обов'язковою умовою для включення пацієнтів у групу дослідження була наявність базового ехокардіографічного дослідження на момент госпіталізації або за декілька місяців до імплантації ШВРС. Усім пацієнтам досліджуваної

групи під час контрольного спостереження були виконані вимірювання глобальної поздовжньої деформації лівого шлуночка, внутрішньо- та міжшлуночкової асинхронії, було фіксовано кількість сегментів з порушеною деформацією. Також стандартні параметри кардіостимуляції (пороги, опори та сигнал чутливості на шлуночковому електроді) були зафіксовані як на момент імплантації ШВРС, так і на момент контрольного огляду. Наявність передсердних аритмій у пам'яті кардіостимулятора та сумарний відсоток шлуночкової кардіостимуляції були відмічені.

Статистичний аналіз

Безперервні змінні виражалися як середнє \pm стандартне відхилення та категорійні змінні у відсотках. Для статистичної обробки отриманих даних були застосовані як параметричні, так і непараметричні методи варіаційної статистики. Нормальний розподіл оцінювали за допомогою тесту Шапіро – Вілка. У разі нормального розподілу для порівняння варіаційних рядів використовували t-тест Стьюдента або U-test Манна – Уїтні за невідповідності даних нормальному розподілу. Точний критерій Фішера використовували для порівняння категорійних змінних.

Проведено однофакторний (уніваріабельний) аналіз на зібраних клінічних даних, стратифікованих за пацієнтами із СІКМП або без неї. Категорії клінічних даних, що задовольняли порогове значення $p < 0,1$ було збережено для багатоваріантного (мультиваріабельного) логістичного регресійного аналізу. Ті категорії, які зберігали $p < 0,05$ у мультиваріабельному моделюванні вважалися статистично значущими.

Результати

Аналіз даних інструментальних досліджень

У цьому дослідженні частота виникнення СІКМП становила 26 %. Середнє значення ФВЛШ на момент контрольного огляду значно відрізнялось у групі СІКМП та без СІКМП (рисунк 1) – $38,6 \pm 5,9$ vs. $53,5 \pm 5,7$ % ($p < 0,001$). Причому показник ФВЛШ значно відрізнявся на момент імплантації ШВРС та на момент контрольного огляду як у групі СІКМП ($55,2 \pm 5,4$ vs. $38,6 \pm 5,9$ %, $p < 0,001$), так і у групі зі збереженою ФВЛШ ($57,5 \pm 5,2$ vs. $53,5 \pm 5,7$ %, $p = 0,01$). На момент контрольного спостереження різниця кінцево-діастолічного індексу (КДІ) між групами СІКМП та збереженою ФВЛШ була значущою: $97,9 \pm 20,75$ vs. $60,9 \pm 19,32$ мл/м² ($p < 0,001$). Так само КДІ значно відрізнявся на момент імплантації ШВРС та на момент контрольного огляду в групі СІКМП ($76,68 \pm 11,74$ vs. $97,9 \pm 20,75$ мл/м², $p = 0,011$). Діаметр лівого передсердя на момент огляду, як і тиску в правому шлуночку відрізнялися значуще в групах ($47 \pm 2,95$ vs. $42,9 \pm 5,07$ мм, $p = 0,011$ та $43,8 \pm 8,8$ vs. $35,6 \pm 6,1$ мм рт. ст., $p = 0,008$). Ширина стимульованого QRS у групі СІКМП була статистично значуще більшою ($163 \pm 22,7$ vs. $150,8 \pm 14,5$ мс, $p = 0,046$), причому як у групі СІКМП, так і в групі без СІКМП ширина стимульованого QRS значно збільшувалася відносно

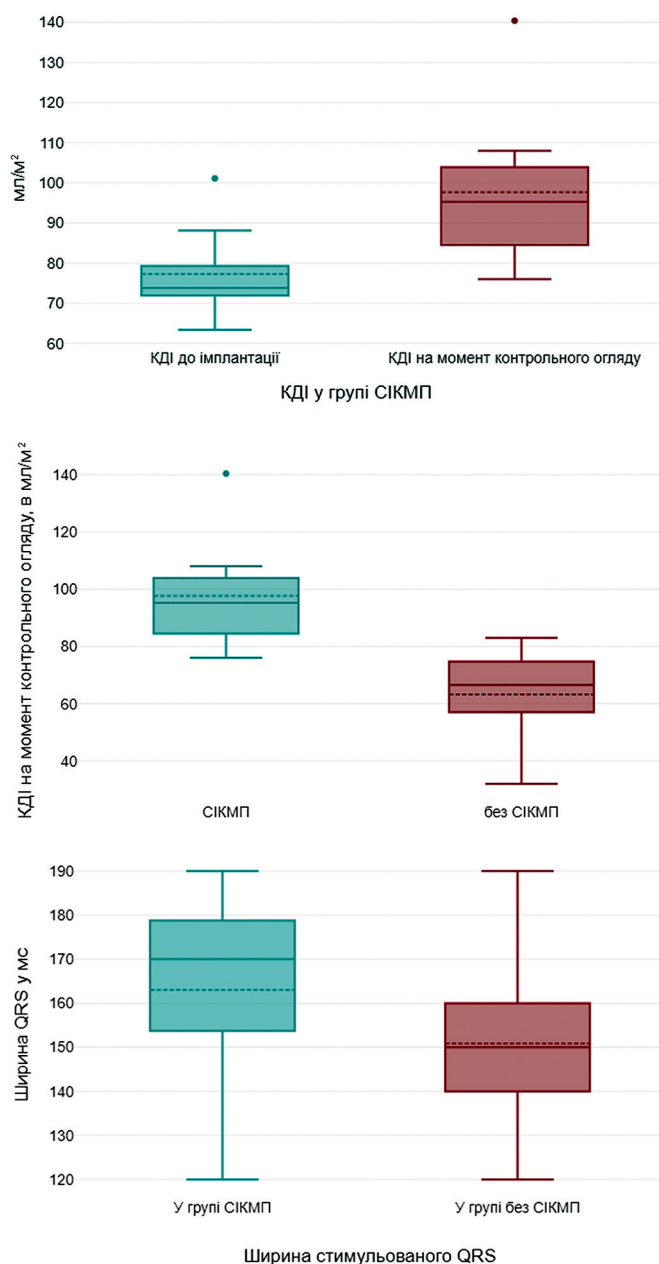


Рисунок 1. Порівняння електрокардіографічних та ехокардіографічних характеристик у групі СІКМП та групі пацієнтів зі збереженою ФВЛШ

нативного QRS комплексу ($124,4 \pm 30,8$ vs. $163 \pm 22,7$ мс, $p < 0,001$; $119,8 \pm 24,7$ vs. $150,8 \pm 14,5$ мс, $p < 0,001$).

Пороги шлуночкової стимуляції та опори на шлуночковому електроді на момент імплантації та на момент огляду статистично не відрізнялись. Сигнал чутливості в групі СІКМП та без СІКМП не відрізнялися статистично значуще на момент імплантації, однак на момент огляду сигнал чутливості в групі СІКМП був значно знижений порівняно із пацієнтами зі збереже-

ною ФВЛШ ($6,26 \pm 4,02$ vs. $11,56 \pm 3,86$ мВ, $p = 0,045$) (таблиця 1).

Внутрішньошлуночкова асинхронія була значно більшою в групі СІКМП і становила $261,1 \pm 61$ vs. $146,1 \pm 62,8$ мс ($p < 0,001$), міжшлуночкова асинхронія переважала у пацієнтів з кардіоміопатією – $91 \pm 36,4$ vs. $54,2 \pm 22,2$ мс ($p = 0,014$). Середня кількість сегментів зі зниженою деформацією у групі СІКМП була значно більшою – $8,1 \pm 2,6$ vs. $3,91 \pm 2,3$ ($p < 0,001$), глобальний поздовжній стрейн (GLS) значно знижений – $-9,7 \pm 2,6$ vs. $-14,9 \pm 3,4$ % ($p < 0,001$) (рисунки 2).

Не відзначалося статистично значущої різниці між групами СІКМП та групою із збереженою ФВЛШ щодо віку, статі, площі поверхні тіла, розподілу діагнозів як показань до імплантації ШВРС, наявності структурної патології серця, передсердних аритмій, ІХС, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ФВЛШ та тиску в правому шлуночку до імплантації ШВРС, ширини нативного QRS. Різниця у розподілі між групами однокамерних і двокамерних типів ШВРС, а також неверхівкової стимуляції правого шлуночка не було (таблиця 2).

У мультиваріабельній логістичній регресії всі категорії клінічних даних, що задовольняли порогове значення $p < 0,1$ в уніваріабельній логістичній регресії, були включені в модель (окрім показників асинхронії та глобальної скоротливості, оскільки останні були зафіксовані під час контрольного огляду, а не під час імплантації ШВРС, і могли бути вже наслідком негативного ремоделювання шлуночків при СІКМП). Єдина категорія, що задовольняла $p < 0,5$ у моделі багатфакторної (мультиваріабельної) регресії, була ширина стимульованого QRS комплексу. Більш широкий стимульований QRS (відношення ризиків [BP] 1,09 на кожному 1 мс збільшення ширини QRS, довірчий інтервал [ДІ] 95 % 1,01–1,17, $p = 0,025$) був незалежним предиктором розвитку СІКМП. Відношення ризиків 1,09 вказує на те, що збільшення ширини стимульованого QRS на одне значення (мс) збільшить шанси виникнення СІКМП в 1,09 раза (таблиця 3).

У нашій досліджуваній групі двом пацієнтам із групи СІКМП з 01.2023 року було проведено удосконалення системи ритмоведення: із двох запропонованих варіантів – бівентрикулярна CRT або стимуляція провідної системи серця. Обидва пацієнти обрали бівентрикулярну ресинхронізаційну терапію та через 2 місяці після удосконалення системи ритмоведення мали значне покращення функціонального статусу та зростання ФВЛШ: в одного пацієнта з 37 до 44 %, в іншого – з 34 до 51 %.

Обговорення

Визначення СІКМП

Оскільки всі пацієнти в групі дослідження підлягали постійному штучному ритмоведенню шлуночків, зниження ФВЛШ < 45 % визначалося як СІКМП за відсутності інших причин (некорегована структурна, клапанна або коронарна патологія, інтоксикація), що

Таблиця 1

Результати інструментальних методів дослідження пацієнтів у загальній вибірці на момент імплантації та на момент контрольного огляду

Характеристики	Показник на момент імплантації ШВРС	Показник на момент контрольного огляду	р-значення**
ФВЛШ (%) у групі СІКМП	55,2 ± 5,4	38,6 ± 5,9	< 0,001
ФВЛШ (%) у групі із збереженою ФВЛШ	57,5 ± 5,2	53,5 ± 5,7	0,01
р-значення*	0,28	< 0,001	
КДІ (мл/м ²) у групі СІКМП	76,68 ± 11,74	97,9 ± 20,75	0,011
КДІ (мл/м ²) у групі із збереженою ФВЛШ	67,2 ± 12,3	60,9 ± 19,32	0,367
р-значення	0,199	< 0,001	
Діаметр лівого передсердя (мм) у групі СІКМП	45,7 ± 3,8	47 ± 2,95	0,863
Діаметр лівого передсердя (мм) у групі із збереженою ФВЛШ	42,9 ± 5,4	42,9 ± 5,07	0,785
р-значення	0,105	0,011	
Тиск у правому шлуночку (мм рт. ст.) у групі СІКМП	43,7 ± 6,2	43,8 ± 8,8	0,606
Тиск у правому шлуночку (мм рт. ст.) у групі із збереженою ФВЛШ	38,6 ± 6,3	35,6 ± 6,1	0,16
р-значення	0,135	0,008	
Ширина QRS (мс) у групі СІКМП (нативний/стимульований)	124,4 ± 30,8	163 ± 22,7	< 0,001
Ширина QRS (мс) у групі із збереженою ФВЛШ (нативний/стимульований)	119,8 ± 24,7	150,8 ± 14,5	< 0,001
р-значення	1	0,046	
Поріг шлуночкової стимуляції (В) у групі СІКМП	0,74 ± 0,19	0,71 ± 0,18	0,408
Поріг шлуночкової стимуляції (В) у групі із збереженою ФВЛШ	1,1 ± 0,92	0,98 ± 0,35	0,671
р-значення	0,37	0,081	
Сигнал чутливості на шлуночковому електроді (мВ) у групі СІКМП	9,8 ± 5,76	6,26 ± 4,02	0,093
Сигнал чутливості на шлуночковому електроді (мВ) у групі із збереженою ФВЛШ	6,26 ± 4,02	11,56 ± 3,86	0,029
р-значення	0,945	0,045	
Опір на шлуночковому електроді (Ом) у групі СІКМП	628 ± 214,2	499,5 ± 62,12	0,033
Опір на шлуночковому електроді (Ом) у групі із збереженою ФВЛШ	598,17 ± 129	504,6 ± 78,8	0,03
р-значення	0,88	1	

Примітка. р-значення представлені як у порівнянні груп пацієнтів із СІКМП та без СІКМП*, так і відносно порівняння показників під час імплантації та контрольного огляду пацієнтів**.

призвели б до такого стану. У це дослідження увійшли 9 пацієнтів із структурною патологією серця – пацієнти після хірургічної корекції клапанних вад серця (n = 3, 8 %), аорто-коронарного шунтування (n = 2, 6 %), з гіпертрофічною кардіоміопатією (n = 3, 8 %), або радикальної корекції вродженої вади серця (ушиття дефекту міжшлуночкової перегородки, n = 1, 3 %). У групі кардіоміопатії один пацієнт був з повним атріовентрикулярним блоком після аорто-коронарного шунтування, в якого була виявлена кардіоміопатія через півроку після імплантації; один пацієнт був із вродженою вадою серця, після радикальної корекції

дефекту міжшлуночкової перегородки та післяопераційним повним АВ-блоком. В обох випадках спостерігалась збережена ФВЛШ на момент імплантації, тому вони були включені в дослідження. Всім пацієнтам у групі СІКМП виконували коронарну ангиографію, якщо така не виконувалась впродовж року до контрольного спостереження. Якщо пацієнт потребував реваскуляризації, то був виключений з групи дослідження: такий пацієнт був один у досліджуваній групі.

Предиктори виникнення СІКМП

Як було повідомлено, бівентрикулярна СРТ [8, 9] і стимуляція провідної системи серця [10, 11] має пере-

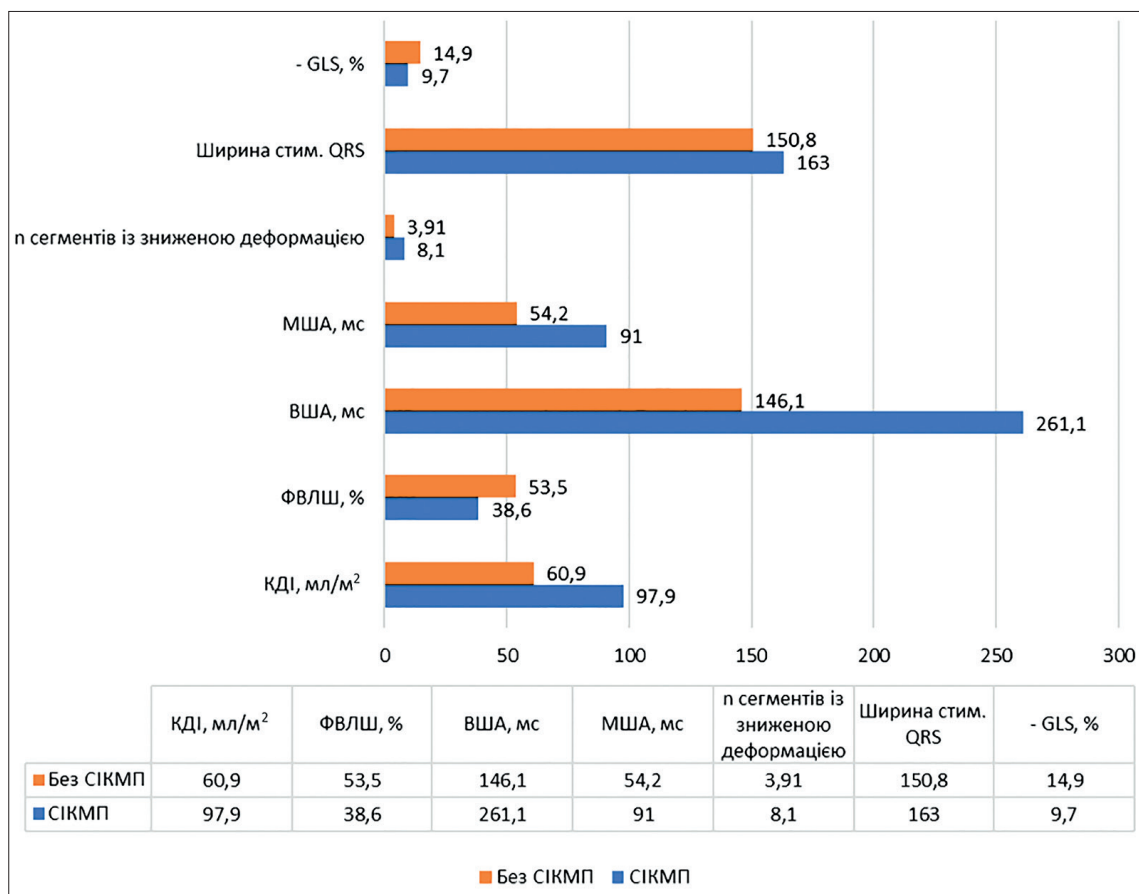


Рисунок 2. Характеристики пацієнтів групи СІКМП та без СІКМП на момент контрольного огляду

Примітка. ВША – внутрішньошлуночкова асинхронія, МША – міжшлуночкова асинхронія.

Таблиця 2

Вихідні характеристики пацієнтів у загальній вибірці та у вибірці, стратифікованій за наявністю або відсутністю СІКМП

Характеристика	Загальна кількість (n = 34)	Пацієнти із СІКМП (n = 9)	Пацієнти без СІКМП (n = 25)	p-значення*
Вік, років	66,9 ± 9,9	63,6 ± 10,8	68,2 ± 9,3	0,108
Площа поверхні тіла, м ²	2,0009 ± 0,26	2,025 ± 0,25	1,99 ± 0,27	0,723
Стать: чоловіки	22 (65 %)	8 (88 %)	14 (56 %)	0,1135
Період спостереження, міс.	44,9 ± 28,4	32,5 ± 30,7	49,9 ± 26,4	0,273
Пацієнтів із часом від імплантації до контрольного спостереження менше 1 року	7 (20 %)	5 (55 %)	2 (8 %)	0,0074
АВ-блокада різного ступеня:	34 (97 %)	8 (88 %)	25 (100 %)	0,2647
– післяопераційна (ятрогенна)	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
– «ablate and pace»	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
– синдром Фредеріка	2 (6 %)	1 (10 %)	1 (4 %)	
Брадистолічна фібриляція передсердь	1 (3 %)	1 (10 %)	–	
Структурна патологія серця:	9 (26 %)	2 (22 %)	7 (28 %)	0,6896
– аортальна вада	3 (9 %)	–	3 (12 %)	
– ГКМП	3 (9 %)	–	3 (12 %)	
– вроджена вада серця	1 (3 %)	1 (11 %)	–	
ІХС	3 (9 %)	1 (11 %)	2 (8 %)	1
Передсердні аритмії	10 (28 %)	3 (33 %)	7 (28 %)	1

Продовження таблиці 2

Характеристика	Загальна кількість (n = 34)	Пацієнти із СІКМП (n = 9)	Пацієнти без СІКМП (n = 25)	p-значення*
Гіпертонічна хвороба	21 (62 %)	5 (55 %)	16 (64 %)	0,7041
Цукровий діабет	4 (12 %)	–	4 (16 %)	0,3029
Однокамерний ШВРС	4 (12 %)	2 (22 %)	2 (8 %)	0,2809
Частотно адаптований ШВРС	6 (18 %)	4 (44 %)	2 (8 %)	0,0305
Верхівкова правошлуночкова кардіостимуляція	9 (25 %)	3 (30 %)	6 (24 %)	0,6936
Морфологія нативного QRS (n = 25):				
– вузький QRS	12 (46 %)	4 (44 %)	8 (30 %)	
– БПНПГ	7 (28 %)	2 (22 %)	5 (19 %)	
– БЛНПГ	1 (4 %)	1 (11 %)	–	
Внутрішньошлуночкова затримка проведення	5 (20 %)	2 (22 %)	3 (11 %)	
Глобальний поздовжній стрейн (–GLS), %	–13,5 ± 3,95	–9,7 ± 2,6	–14,9 ± 3,4	< 0,001
Внутрішньошлуночкова асинхронія, мс	178,4 ± 80,7	261,1 ± 61	146,1 ± 62,8	< 0,001
Кількість сегментів із зниженою деформацією, n	5,06 ± 3,05	8,1 ± 2,6	3,91 ± 2,3	< 0,001
Міжшлуночкова асинхронія, мс	74,1 ± 53,6	91 ± 36,4	54,2 ± 22,2	0,014

Примітка. * p-значення для порівняння варіаційних рядів або категорійних змінних у групі СІКМП та пацієнтів із збереженою ФВЛШ. ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія, БПНПГ – блокада правої ніжки пучка Гіса, БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Таблиця 3

Модель уніваріабельної та мультиваріабельної логістичної регресії клінічних предикторів розвитку СІКМП

Варіаційні та категоріальні змінні*	Уніваріабельний		Мультиваріабельний	
	ВР** (95 % ДІ***)	p-значення	ВР (95 % ДІ)	p-значення
Чоловіча стать	11,54 (1,3–102,66)	0,028	4,97 (0,27–90,17)	0,278
Вік пацієнта	0,94 (0,88–1,01)	0,083	1,02 (0,89–1,18)	0,778
Період спостереження	0,97 (0,95–1)	0,053	0,96 (0,91–1,01)	0,103
Діаметр лівого передсердя до імплантації, мм	1,18 (0,98–1,42)	0,08	1 (0,73–1,37)	1
Ширина стимульованого QRS, мс	1,05 (1,01–1,09)	0,025	1,09 (1,01–1,17)	0,025
Частотно-адаптаційний режим стимуляції	8,17 (1,41–47,22)	0,019	26,06 (0,83–815,76)	0,064
КДІ, мл/м ²	1,09 (1,01–1,18)	0,036	1,05 (0,93–1,19)	0,407

Примітка. * У таблицю увійшли змінні, що задовольняли порогове значення p < 0,1 при уніваріабельному аналізі, ** відношення ризиків, *** довірчий інтервал.

вагу над правошлуночковою стимуляцією у пацієнтів із збереженою ФВЛШ відносно протективного ефекту від негативного ремодельовання ЛШ та збільшення госпіталізацій з приводу СН. Але рутинне профілактичне застосування цих методів у всіх пацієнтів зі збереженою ФВЛШ та показаннями до постійної кардіостимуляції шлуночків неможливе з економічних (більша вартість обладнання та дуже велика кількість пацієнтів, що потребують штучного ритмоведення) і технічних причин (вища складність процедури імплантації та можливість провести її тільки в експертному центрі). Тому найближчим часом правошлуночкова міокардіальна стимуляція залишиться стандартом надання медичної допомоги пацієнтам із різними брадиаритміями.

У нашому дослідженні у пацієнтів із постійною правошлуночковою стимуляцією та збереженою ФВЛШ

був виведений незалежний предиктор виникнення СІКМП, а саме ширина стимульованого QRS комплексу. Було визначено, що більш широкий стимульований QRS збільшує ризики розвитку СІКМП (ВР 1,09 на кожну 1 мс збільшення ширини QRS, ДІ 95 % 1,01–1,17, p = 0,025). На сьогодні немає єдиної думки в світі щодо факторів ризику виникнення СІКМП у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Дослідження, в яких вивчали це питання, значно відрізнялися розміром вибірки та критеріями включення в неї, а також по-різному визначали збережену вихідну ФВЛШ та стимуляційно-індуковану кардіоміопатію [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Khurshid et al. [12] у вибірці з 257 пацієнтів повідомив про чоловічу стать та ширину вихідного QRS як незалежні предиктори розвитку СІКМП – кардіоміопатія визначалась, як зниження більше ніж на 10 % ФВЛШ. Kiehl et al. [13] вивів

вихідну ФВЛШ і відсоток правошлуночкової стимуляції як змінні, що пов'язані з розвитком СІКМП: розмір вибірки становив 823 пацієнти та СІКМП визначалась як зниження ФВЛШ $\leq 40\%$. У Kim et al. [17] у вибірці із 130 пацієнтів з повним атріовентрикулярним блоком стимульований QRS-комплекс корелював із СІКМП (специфічність 90% ширини QRS > 167 мс для СІКМП) – СІКМП визначалась як зниження ФВЛШ більше ніж на 10% із результуючою ФВЛШ $< 50\%$. У жодному з цих досліджень, в яких досліджували фактори ризику розвитку СІКМП у пацієнтів із збереженою ФВЛШ, не було продемонстровано зв'язку певного місця розташування електрода для правошлуночкової стимуляції із ризиком розвитку кардіоміопатії. Такі дані пересікаються результатами, отриманими у дослідженні Protect-Pace [25], в якому не було визначено різниці між верхівковою та неверхівковою правошлуночковою стимуляцією у зв'язку із СІКМП. У нашому дослідженні також не було різниці між верхівковою та іншими місцями правошлуночкової стимуляції у кореляції з кардіоміопатією.

У нашому дослідженні внутрішньошлуночкова асинхронія була значно більшою в групі СІКМП порівняно з групою із збереженою ФВЛШ ($261,1 \pm 61$ vs. $146,1 \pm 62,8$ мс, $p < 0,001$), як і міжшлуночкова асинхронія ($91 \pm 36,4$ vs. $54,2 \pm 22,2$ мс, $p = 0,014$) і кількість сегментів зі зниженою деформацією ($8,1 \pm 2,6$ vs. $3,91 \pm 2,3$, $p < 0,001$) (див. таблицю 2). Але навряд чи можна оцінювати ці показники як потенційні фактори ризику виникнення СІКМП: ехокардіографічні вимірювання виконували під час контрольного спостереження і значна відмінність цих показників у досліджуваних групах швидше була наслідком прогресування СН і негативного ремоделювання порожнин серця. Для точної відповіді на запитання, що є наслідком, а що причиною СІКМП визначення асинхронії та показників глобальної деформації мали б бути проведені на момент імплантації ШВРС, але таке дослідження було більше ретроспективним.

Лікування і профілактика СІКМП

Бівентрикулярна стимуляція зарекомендувала себе як ефективний метод лікування СН унаслідок асинхронії при міокардіальній правошлуночкової стимуляції [19]. Ці дані підтвердились на нашому власному досвіді застосування бівентрикулярної стимуляції для удосконалення системи ритмоведення у двох пацієнтів із групи СІКМП – за 2 місяці у пацієнтів можна було спостерігати значне збільшення ФВЛШ. Все більше публікацій з'являється на тему успішного застосування стимуляції провідної системи серця при удосконаленні системи ритмоведення у пацієнтів із СІКМП [20, 21, 22, 23]. У нашому досвіді застосування стимуляції провідної системи серця у пацієнтів, що потребували постійного ритмоведення шлуночків та мали збережену ФВЛШ, не було отримано зниження

скоротливості лівого шлуночка та негативного ремоделювання у жодного пацієнта за час контрольного спостереження при аналізі віддалених результатів у цих пацієнтів [24]. Тому на сьогодні майбутнє у профілактиці розвитку кардіоміопатії, спричиненої асинхронним патерном скорочення шлуночків при традиційній правошлуночкової кардіостимуляції саме за стимуляцією провідної системи серця. Однак ще має бути проведений порівняльний аналіз результатів застосування правошлуночкової стимуляції та стимуляції провідної системи.

Висновки. Кардіоміопатія внаслідок правошлуночкової стимуляції має тенденцію розвиватися швидше миттєво в перші роки після імплантації ШВРС, аніж повільно прогресувати з часом. Предиктором виникнення кардіоміопатії є більш широкий стимульований комплекс QRS. Удосконалення системи ритмоведення з правошлуночкової до бівентрикулярної стимуляції покращує систолічну функцію лівого шлуночка, ефективно усуває наслідки нефізіологічної стимуляції. Стимуляція провідної системи серця у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ може потенційно стати методом вибору для зниження ризиків розвитку кардіоміопатії, зумовленої традиційною правошлуночковою міокардіальною стимуляцією.

Список використаних джерел

References

1. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Ventricular Function and Dyssynchrony: Implications for Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(9):764-776. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.006>
2. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al.; MODe Selection Trial Investigators. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacing Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation.* 2003;107(23):2932-2937. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1>
3. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-3123. <https://doi.org/10.1001/jama.288.24.3115>
4. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 May 1;43(17):1651.
5. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al.; Biventricular versus Right Ventricu-

- lar Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1585-1593. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>
6. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):633-641. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr041>
 7. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, Piorkowski C, De Roy L, Paul V, et al.; BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace.* 2014;16(3):354-362. <https://doi.org/10.1093/europace/eut343>
 8. Yu CM, Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):1016-1025. <https://doi.org/10.1002/ehf.157>
 9. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(10):767-772. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiogr/12/10/767>
 10. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2319-2330. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048>
 11. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, Zalavadia DV, Dommaraju S, Garg V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. *Heart Rhythm.* 2022;19(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.08.033>
 12. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1619-1625. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.05.040>
 13. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2272-2278. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.027>
 14. Abdin A, Yalin K, Zink MD, Napp A, Gramlich M, Marx N, et al. Incidence and predictors of pacemaker induced cardiomyopathy: A single-center experience. *J Electrocardiol.* 2019;57:31-34. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.08.016>
 15. Abdelmohsen Sayed M, Abd El Fatah Badran H, Khaled S, Effat Fakhry E. Predictors of right ventricular pacing-induced left ventricular dysfunction in pacemaker recipients with preserved ejection fraction. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022;33(3):312-318. English. <https://doi.org/10.1007/s00399-022-00880-w>
 16. Perla HT, Chandra Srinath Patloori S, Manickavasagam A, Chase D, Roshan J. Do the predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy add up? *Indian Heart J.* 2021;73(5):582-587. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.07.011>
 17. Kim JH, Kang KW, Chin JY, Kim TS, Park JH, Choi YJ. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8(2):e019048. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019048>
 18. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):643-651. <https://doi.org/10.1002/ehf.1427>
 19. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of Long-Term Resynchronization Therapy on Left Ventricular Remodeling in Pacemaker Patients Upgraded to Biventricular Devices. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1280-1284. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.023>
 20. Vijayaraman P, Herweg B, Dandamudi G, Mittal S, Bhatt AG, Marcantoni L, et al. Outcomes of His-bundle pacing upgrade after long-term right ventricular pacing and/or pacing-induced cardiomyopathy: Insights into disease progression. *Heart Rhythm.* 2019;16(10):1554-1561. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.03.026>
 21. Rademakers LM, Bouwmeester S, Mast TP, Dekker L, Houthuizen P, Bracke FA. Feasibility, safety and outcomes of upgrading to left bundle branch pacing in patients with right ventricular pacing induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(6):726-732. <https://doi.org/10.1111/pace.14515>
 22. Ye Y, Wu S, Su L, Sheng X, Zhang J, Wang B, et al. Feasibility and Outcomes of Upgrading to Left Bundle Branch Pacing in Patients With Pacing-Induced Cardiomyopathy and Infranodal Atrioventricular Block. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:674452. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.674452>
 23. Chen Z, Zhou X, Ma X, Chen K. Recruitment of the cardiac conduction system for optimal resynchronization therapy in failing heart. *Front Physiol.* 2022;13:1045740. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1045740>
 24. Perepeka EO, Kravchuk BB. [Results of Using Various Conduction System Pacing Options in Patients with Bradyarrhythmia]. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2022;30(4):94-103. Ukrainian. [https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30\(04\)/PK064-94103](https://doi.org/10.30702/ujcvcs/22.30(04)/PK064-94103)
 25. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, Pollock L, Graham L, Pouliot E, et al.; Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J.* 2015;36(14):856-862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu304>

Predictors of Pacing-Induced Cardiomyopathy in Patients with Permanent Right Ventricular Pacing and Preserved Left Ventricular Systolic Function

Eugene O. Perepeka¹, Olena M. Trembovetska¹, Borys B. Kravchuk¹, Ievgen A. Nastenکو²,
Maryna M. Sychyk^{1,2}

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Right ventricular pacing may impair left ventricular systolic function in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

The aim. To determine the frequency of pacing-induced cardiomyopathy (PICM) in patients with permanent right ventricular pacing (at least 90%) and preserved LVEF ($\geq 50\%$). To determine the risk factors for the occurrence of PICM.

Materials and methods. The study included 34 patients with indications for permanent ventricular pacing in whom pacemaker was implanted from 2012 to 2022 (mean follow-up period 44.97 ± 28.45 months). PICM was defined as a decrease in LVEF $< 45\%$ during follow-up regardless of clinical manifestations. Risk factors for PICM were determined through univariate and multivariate regression analysis.

Results. The incidence of PICM in this study was 26% during the mean observation period of 44.9 ± 28.4 months. The mean time to the onset of PICM was 29 months in 5 out of 9 patients (55%), the time from implantation to diagnosis of PICM was less than a year. The mean LVEF and end-diastolic volume index at the time of follow-up differed significantly in the groups with and without PICM: $38.6 \pm 5.9\%$ vs. $53.5 \pm 5.7\%$ ($p < 0.001$) and 97.9 ± 20.75 ml/m² vs. 60.9 ± 19.32 ml/m² ($p < 0.001$), respectively. In the PICM group intraventricular asynchrony was 261.1 ± 61 ms vs. 146.1 ± 62.8 ms ($p < 0.001$), interventricular asynchrony 91 ± 36.4 ms vs. 54.2 ± 22.2 ms ($p = 0.014$), the number of segments with reduced deformation 8.1 ± 2.6 vs. 3.91 ± 2.3 ($p < 0.001$), global longitudinal strain $-9.7 \pm 2.6\%$ vs. $-14.9 \pm 3.4\%$ ($p < 0.001$). At the time of the follow-up examination, the signal of sensitivity on ventricular lead in the PICM group was significantly reduced compared to patients without PICM (6.26 ± 4.02 mV vs. 11.56 ± 3.86 mV, $p = 0.045$). Paced QRS width in the PICM group was significantly larger (163 ± 22.7 ms vs. 150.8 ± 14.5 ms) and there were more patients with rate-adapted cardiac pacing in the PICM group: 4 (40%) vs. 2 (8%) ($p = 0.0428$). In multivariate regression analysis, a wider paced QRS (hazard ratio 1.09 for every 1 ms increment in QRS width, 95% confidence interval 1.01-1.17, $p = 0.025$) was an independent predictor of PICM. In two patients from PICM group, upgrade of pacemaker system to biventricular pacing was performed with an improvement in the left ventricular contractility: in one patient from 37% to 44%, in another from 34% to 51% in one and two month, respectively.

Conclusions. Cardiomyopathy due to right ventricular pacing tends to occur instantaneously in the first years after pacemaker implantation, rather than slowly progressing over time. A wider paced QRS complex is an independent predictor of PICM. Biventricular pacing effectively eliminates the consequences of non-physiological right ventricular pacing, improves left ventricular systolic function.

Keywords: complete atrioventricular block, left ventricular ejection fraction, heart failure, upgrade of pacemaker, cardiac resynchronization therapy, conduction system pacing.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 04.05.2023

Прийнято до друку / Accepted: 18.06.2023