М.П.Чмелевский^{1,2}, С.В.Зубарев¹, М.А.Буданова¹,
Т.В.Трешкур¹, Д.С.Лебедев¹

ВЕРИФИКАЦИЯ ТОЧНОСТИ НЕИНВАЗИВНОГО ЭПИ- ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ СТИМУЛИРОВАННОЙ ЭКТОПИИ

¹ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А.Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия, ²EP Solutions SA, Yverdon-les-Bains, Switzerland

Инвазивное электроанатомическое картирование полиморфных и неустойчивых желудочковых аритмий является сложной и часто трудновыполнимой задачей. Неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование (НЭФК) является новой методикой картирования аритмий за один сердечный цикл. Данная работа является продолжением одноцентрового слепого поперечного исследования по верификации НЭФК и посвящена изучению точности методики при правожелудочковой (ПЖ) эндокардиальной стимулированной эктопии с подробным анализом совокупного влияния множества различных факторов на полученные результаты.

Материал и методы. В исследование были включены 37 пациентов с ранее имплантированными электрокардиостимуляторами. Всем пациентам выполнялось НЭФК (Amyscard 01C EP LAB, ООО «Амикард», Россия - EP Solutions SA, Switzerland) при изолированной моно- или биполярной стимуляции с кончика ПЖ электрода. Для построения трёхмерных анатомических моделей желудочков использовались данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) торса и сердца с контрастированием и ЭКГ синхронизацией (Somatom Definition 128, Siemens AG, Germany). Оценка точности НЭФК проводилась на основе измерений геодезического расстояния от кончика ПЖ электрода до центра зоны ранней активации на изопотенциальных картах трёхмерных полигональных эпи- и эпи-эндокардиальных моделей желудочков каждого пациента.

Результаты. Средняя (SD) точность составила 23 (14) мм для эпикардиальной модели и 9 (12) мм - для эндокарда эпи-эндокардиальной модели, медиана (25-75% IQR) - 21 (11-32) мм и 4 (2-8) мм, соответственно. Точность НЭФК на эндокарде эпи-эндокардиальных моделей была значимо выше по сравнению с эпикардиальными моделями ($p < 0,001$). Значимых взаимосвязей между параметрами МСКТ, стимуляции, клиническими характеристиками и точностью не было обнаружено.

Выводы. Данное исследование является первым клиническим исследованием точности НЭФК на эпикардиальной и эндокардиальной поверхности желудочков сердца, учитывающим качество построения полигональных моделей и совокупное влияние разных факторов на используемый алгоритм решения обратной задачи ЭКГ. Результаты исследования показали возможность НЭФК с высокой точностью (медиана 3 мм) распознавать зону ранней активации фокусных аритмий в эндокардиальной области верхушки ПЖ, а также с высокой вероятностью (более 94%) распознавать эндокардиальную локализацию, что сопоставимо с инвазивным электроанатомическим картированием. Таким образом, это подтверждает возможность использования НЭФК для неинвазивной топической диагностики фокусных аритмий в ПЖ.

Ключевые слова: неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование сердца, обратная задача электрокардиографии, верификация точности, правожелудочковая стимулированная эктопия.

Рукопись получена: 06.06.2019 **Рецензии получены:** 21.06.2019 **Принята к публикации:** 12.07.2019

Для цитирования: Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А., Трешкур Т.В., Лебедев Д.С. Верификация точности неинвазивного эпи-эндокардиального электрофизиологического картирования сердца при правожелудочковой эндокардиальной стимулированной эктопии // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 2, с. 19-28; DOI: 10.35336/VA-2019-2-19-28.

M.Chmelevsky^{1,2}, S.Zubarev¹, M.Budanova¹, T.Treshkur¹, D.Lebedev¹

VALIDATION OF NONINVASIVE EPI- ENDOCARDIAL ELECTROCARDIOGRAPHIC IMAGING ACCURACY USING RIGHT VENTRICULAR ENDOCARDIAL PACING

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia,
²EP Solutions SA, Yverdon-les-Bains, Switzerland

Invasive electroanatomical mapping of polymorphic and unstable ventricular arrhythmias is a complex and laborious task. Noninvasive epi-endocardial ElectroCardioGraphic Imaging (ECGI) is a novel beat-to-beat mapping technique. The present work is a second part of single-center single-blind cross-sectional study to verify epi-endocardial ECGI accuracy. This part is particularly dedicated to investigate ECGI accuracy during right ventricular endocardial pacing followed by polygon model quality assessment and detailed analysis of cumulative effect of many different factors.

Methods. 37 patients with previously implanted pacemakers were enrolled in the study. All patients underwent epi-endocardial ECGI mapping (Amyscard 01C EP Lab, Amyscard LLC, Russia - EP Solutions SA, Switzerland) during right

endocardial ventricular pacing. The data obtained from torso and ECG-gated cardiac computed tomography (Somatom Definition 128, Siemens AG, Germany) were used to create three-dimensional ventricular models. Geodesic distance between noninvasively reconstructed early activate zone on the isopotential maps and RV reference pacing site were measured to evaluate ECGI accuracy for each patient.

Results. The mean (SD) geodesic distance between noninvasively reconstructed and reference pacing site was 23 (14) mm for RV epicardial models and 9 (12) for RV endocardial surface of epi-endocardial models, median (25-75% IQR) - 21 (11-32) mm and 4 (2-8) mm respectively. ECGI accuracy on RV endocardial surface of epi-endocardial models was significantly better than on epicardial models ($p < 0,001$). At the same time, there were no significant associations between cardiac CT, pacing parameters, clinical characteristics and accuracy values.

Conclusions. The main results showed a possibility of novel epi-endocardial ECGI mapping to detect RV focal arrhythmias with high accuracy (median 3 mm) and to recognize endocardial localization with high percent of probability (more than 94%) comparable with invasive electroanatomical mapping. Therefore, this study confirms sufficient accuracy of epi-endocardial ECGI mapping technology for non-invasive topical diagnosis of RV focal arrhythmias.

Key words: noninvasive epi-endocardial electrocardiographic imaging, inverse ECG problem, validation of accuracy, right ventricular pacing.

Received: 06.06.2019 **Revision Received:** 21.06.2019 **Accepted:** 12.07.2019

For citation: Chmelevsky M., Zubarev S., Budanova M., Treshkur T., Lebedev D. Validation of noninvasive epi-endocardial electrocardiographic imaging accuracy using right ventricular endocardial pacing // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 2, p. 19-28; DOI: 10.35336/VA-2019-2-19-28.

Неинвазивное эпи-эндокардиальное электрофизиологическое картирование (НЭФК) является новой методикой картирования аритмий за один сердечный цикл на всей поверхности сердца. В основе лежит реконструкции электрограмм на трехмерных анатомических моделях сердца по данным многоканальной регистрации ЭКГ и мультиспиральной компьютерной (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследованию точности данной методики посвящен ряд работ нескольких научных групп [1-8]. Однако в доступных нам опубликованных данных отсутствует информация о результатах верификации НЭФК на эпикардиальной и эндокардиальной поверхности желудочков сердца с детальным анализом влияния совокупности факторов (клиническими параметрами, МСКТ с учетом качества построения трехмерных моделей сердца, параметрами стимуляции и характеристиками выбранных для анализа фрагментов ЭКГ, включая количество поверхностных ЭКГ электродов на торсе) на используемые алгоритмы решения обратной задачи. Данная работа является продолжением одноцентрового слепого поперечного исследования по изучению точности НЭФК [9] и посвящена верификации точности методики при правожелудочковой (ПЖ) эндокардиальной стимулированной эктопии с подробным анализом совокупного влияния множества различных факторов на полученные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 37 пациентов с ранее имплантированными электрокардиостимуляторами. Предвари-

Рис. 1. Схема неинвазивного эпи-эндокардиального электрофизиологического картирования сердца. Трехмерные пространственно-временные активационные карты на полупрозрачной модели торса и эпи-эндокардиальной модели желудочков сердца. На поверхности торса показано положение ЭКГ электродов: слева - вид спереди-справа (RAO projection), справа - вид сзади-справа (PA-RR projection).

Рис. 2. Трехмерные полупрозрачные эпи-эндокардиальные модели желудочков сердца с пространственно-временными изопотенциальными картами. Локализация стимулирующего электрода показана красным маркером в области верхушки ПЖ (слева) и в области передне-срединной части перегородки (справа). Зона ранней активации показана синим цветом. Вид спереди-справа (RAO projection).

тельно все больные были обследованы на наличие противопоказаний к МСКТ и дали письменное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводилось НЭФК с использованием системы «Amyscard 01C EP LAB» (ООО «Амикард», Россия - EP Solutions SA, Switzerland). Данное одноцентровое слепое поперечное исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации и одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ» МЗ РФ.

При регистрации многоканальной ЭКГ кардиостимуляторы с помощью программатора переводились на 10 с. в режим изолированной моноили биполярной стимуляции с кончика ПЖ электрода

Таблица 1.

Основные клинические характеристики исследованной группы пациентов

Характеристика	Значение
Пол [м], n (%)	26 (70,3)
Возраст [лет]	64 (27; 58-65; 78)
ИБС, n (%)	27 (72,9)
II/III ФК ХСН NYHA, n (%)	24 (64,9)/10 (27,0)
ИМ, n (%)	18 (48,6)
СР во время исследования, n (%)	29 (78,4)
Полная АВ блокада, n (%)	4 (10,8)
ПБЛНПГ, n (%)	25 (67,6)

Значения представлены как медиана (мин; 25-75%; макс) или как число - n (%), ФК ХСН - функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ИМ - инфаркт миокарда в анамнезе; СР - синусовый ритм; ФП - фибрилляция предсердий; АВ - атриовентрикулярная; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Основные показатели точности НЭФК

Характеристика точности, мм	Эпикардиальная модель	Эпи-эндокардиальная модель	
		ЭпиП	ЭндоП
% (n) случаев <5	5,6 (2)	0 (0)	58,3 (21)
% (n) случаев >5 и <10	16,7 (6)	8,3 (3)	19,4 (7)
% (n) случаев <10	22,2 (8)	8,3 (3)	77,8 (28)
% (n) случаев >10	77,8 (28)	91,7 (33)	22,2 (8)
Среднее (m)	23	26	9
Стандартное отклонение (SD)	14	13	12
Медиана (M)	21	25	4
Нижний квартиль (25%)	11	17	2
Верхний квартиль (75%)	32	33	8
Минимум (min)	2	7	1
Максимум (max)	56	64	53
% (n) случаев корректной детекции эндокардиальной поверхности зоны ранней активации		0% (0)	94,4% (34)
		5,6% (2)	

Здесь и далее, ЭпиП и ЭндоП - эпи- и эндокардиальная поверхность.

(RV tip) с частотой 90 в 1 мин с последующим восстановлением исходных параметров.

Все остальные этапы регистрации многоканальной поверхностной ЭКГ, МСКТ и обработки данных неинвазивного картирования были идентичны опубликованным ранее в предыдущей работе [9]. Общая схема НЭФК сердца с трехмерными пространственно-временными картами на поверхности торса и эпи-эндокардиальной поверхности желудочков сердца представлена на примере одного из пациентов на рис. 1. Так же как и в предыдущей работе для оценки точности определялось геодезическое расстояние (по поверхности) от кончика ПЖ электрода до центра зоны ранней активации. Измерения проводились на эпикардиальной модели (epi model), эпикарде и эндокарде эпи-эндокардиальной трехмерной полигональной модели (epi epi-endo model и endo epi-endo model, соответственно) каждого пациента. Кроме того, дополнительно проводился анализ качества построения полигональных моделей на основе сопоставления с данными МСКТ аналогично предыдущей работе. У большей части исследуемых имплантированный электрод находился в области эндокарда верхушки ПЖ, у остальных - в разных отделах межжелудочковой перегородки. Различные локализации ПЖ электрода, а также изопотенциальные карты на эпи-эндокардиальной поверхности желудочков сердца показаны на примере двух пациентов на рис. 2.

Статистический анализ

Методика статистического анализа, использованные подходы и критерии оценки точности НЭФК вместе с исследованием совокупного влияния множества различных факторов на полученные результаты подробно описаны в предыдущей работе [9]. Дополнительно для оценки различий между несколькими выделенными группами проводился непараметрический однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с использованием рангового критерия Фридмана. В случае обнаружения статистически значимых различий проводился апостериорный (post-hoc) анализ множественного сравнения подгрупп с использованием тестов Данна и Коновера-Имана. В данной работе значения $p < 0,01$ принимались статистически значимыми согласно поправке Бонферрони для коррекции полученных значений на множественное тестирование. Полный статистический анализ был проведен с использованием статистических программ Statistica v.12 (Statsoft Inc., US) и Stata Statistical Software, release 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, US). Все данные были проанализированы и представлены согласно меж-

Таблица 2.

критерия Фридмана. В случае обнаружения статистически значимых различий проводился апостериорный (post-hoc) анализ множественного сравнения подгрупп с использованием тестов Данна и Коновера-Имана. В данной работе значения $p < 0,01$ принимались статистически значимыми согласно поправке Бонферрони для коррекции полученных значений на множественное тестирование. Полный статистический анализ был проведен с использованием статистических программ Statistica v.12 (Statsoft Inc., US) и Stata Statistical Software, release 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, US). Все данные были проанализированы и представлены согласно меж-

дународным рекомендациям по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в биомедицинских журналах [10, 11], а также в соответствии с рекомендациями по описанию и составлению отчетов о наблюдательных исследованиях [12, 13].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики исследованной группы пациентов

Возраст исследуемых составил от 27 до 78 лет (медиана 64; 25-75% квартильные значения, далее - IQR 58-65), из них 26 мужчин (70,3%). Среди всех пациентов: 27 (73%) были с ИБС; 18 (48,6%) - после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); 10 (27%) - с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса (NYHA) и 24 (64,7%) - II класса. Синусовый ритм во время исследования был зарегистрирован у 29 (78,4%) пациентов, у остальных - фибрилляция предсердий. Также у 25 (67,6%) больных регистрировалась ЭКГ с паттерном в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (из них 13 (52%) после ИМ) и у 2 (5,4%) - блокады передне-верхнего разветвления ЛНПГ. Среди мужчин число пациентов после ИМ составило 57,7% (15/26), среди женщин - 27,3% (3/11), а из всех пациентов с ИБС 66,7% (18/27) были с синусовым ритмом. 81,1% (30/37) пациентов имели имплантированные устройства сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), при этом 70,3% (26/37) - с функцией кардиоверсии-дефибрилляции. Статистически значимых различий по всем проанализированным клиническим характеристикам в исследуемой группе обнаружено не было. Основные параметры данной группы пациентов представлены в табл. 1.

Предварительный разведочный анализ

При исследовании точности НЭФК среди 37 пациентов среднее значение (стандартное отклонение, далее - SD) составило 24 (17) мм для эпикардиальной модели, 27 (14) мм - для эпикарда и 10 (13) - эндокарда эпи-эндокардиальной модели. Усеченные средние значения составили 23 мм, 26 мм и 8 мм, а медианы 21 мм, 25 мм и 4 мм, соответственно. При этом было обнаружено несколько экстремальных значений у разных пациентов на различных типах моделей сердца, однако только у одного пациента все значения были диагностированы как возможные выбросы - 83 мм на эпикардиальной модели, 56 и 43 мм на эпикарде и эндокарде эпи-эндокардиальной модели, соответственно ($p < 0,001$). Данный пациент был исключен из дальнейшего совместного с общей группой анализа вследствие отсутствия априорных данных о возможных характеристиках

точности НЭФК в исследуемой группе, а также информации, позволяющей заранее точно оценить наличие ошибки при сборе исходной информации во время проведения исследования.

Точность НЭФК на эпи- и эндокардиальных моделях

Среднее значение (SD) составило 23 (14) мм на эпикардиальной модели, 26 (13) мм - на эпикарде и 9 (12) - на эндокарде эпи-эндокардиальной модели, а медиана (25-75% IQR) - 21 (11-32) мм, 25 (17-33) мм и 4 (2-8) мм, соответственно. При этом 22,2% (8/36) случаев на эпи- и 8,3% (3/36) случаев на эпи-эндокардиальных моделях показали значения менее 10 мм, в то время как такие же значения на эндокарде эпи-эндокардиальной модели имели 77,8% (28/36). Основные показатели, характеризующие точность НЭФК, представлены в табл. 2. Гистограммы распределения всех полученных значений на различных типах моделей сердца показаны на рис. 3.

Из всех 77,8% (28/36) случаев со значениями менее 10 мм на эндокардиальной поверхности только 25% (7/28) и 7,1% (2/28) имели также значения менее 10 мм на эпикардиальных моделях и на эпикарде эпи-эндокардиальных моделей, соответственно. Сопоставление точности НЭФК между эпикардиальными поверхностями разных моделей не

Рис. 3. Гистограммы распределения точности НЭФК. По оси X - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance), по оси Y - количество (n) наблюдений (cases). Слева (а, в, д) - гистограммы точности НЭФК, справа (б, г, е) - кумулятивные гистограммы, показывающие накопленный процент случаев (Y) для определенного значения (X); а, б - эпикардиальная модель; в, г - эпикард эпи-эндокардиальной модели; д, е - эндокард эпи-эндокардиальной модели желудочков.

выявило статистически значимого различия ($p=0,039$), тогда как между эпикардом и эндокардом эпи-эндокардиальных моделей были обнаружена значимая разница ($p<0,001$) (рис. 4а,б).

Корреляция между точностью НЭФК на эпикардиальных поверхностях эпи- и эпи-эндокардиальных моделей составила 0,63 ($p<0,001$). Диаграмма рассеяния значений и их взаимосвязь показаны на рис. 4в. Линейный регрессионный анализ также выявил наличие статистически значимой связи между этими значениями на разных моделях ($p<0,001$).

Сравнительный анализ точности в различных отделах ПЖ показал значения менее 10 мм в 96,2% (25/26) в области верхушки и в 30% (3/10) в области перегородки на эндокарде эпи-эндокардиальной модели ($p<0,001$). В то же время на эпикардиальной

модели и эпикарде эпи-эндокардиальной модели значения менее 10 мм были зарегистрированы только у 26,9% (7/26) и 7,7% (2/26) в области верхушки и у 10% (1/10) и 10% (1/10) в области перегородки, соответственно ($p>0,01$). Основные показатели, характеризующие точность НЭФК в различных отделах ПЖ, представлены в табл. 3. Сопоставление точности на эпи- и эпи-эндокардиальных моделях, а также гистограммы распределения всех полученных значений в разных отделах ПЖ показаны на рис. 5. Сравнительный анализ точности НЭФК на разных типах моделей показал наличие значимых различий только в области верхушки ПЖ ($p<0,001$) (рис. 6).

При измерении времени эпи-эндокардиальной задержки медиана (мин; 25-75% IQR; макс) составила

Рис. 4. Диаграммы размаха Тьюки точности НЭФК: а - сравнение значений на эпикардиальной модели (epi model) и эпикарде эпи-эндокардиальной модели (epi epi-endo model); б - сравнение значений на эпикарде (epi epi-endo model) и эндокарде эпи-эндокардиальной модели (endo epi-endo model), где по оси X - вид модели, по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance); в - двумерная диаграмма (bag plot), где по оси X - значения на эпикардиальной модели (epi-model distance), по оси Y - значения на эпикарде эпи-эндокардиальной модели (epi epi-endo model distance), темно-серый цвет (bag) - 50% значений, светло-серый цвет (fence) - 75% значений, cases - случаи, outliers - выбросы и экстремальные значения, median - двумерная медиана Тьюки, форма диаграммы показывает асимметрию распределения значений, направление - корреляционную связь.

Таблица 3.

Основные показатели точности НЭФК в разных отделах ПЖ

Характеристика точности, мм	Эпикардиальная модель		Эпи-эндокардиальная модель			
			ЭпиП		ЭндоП	
	ВПЖ	МЖП	ВПЖ	МЖП	ВПЖ	МЖП
% (n) случаев <5	7,7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	80,8 (21)	0 (0)
% (n) случаев >5 и <10	19,2 (5)	10,0 (1)	7,7 (2)	10,0 (1)	15,3 (4)	30,0 (3)
% (n) случаев <10	26,9 (7)	10,0 (1)	7,7 (2)	10,0 (1)	96,2 (25)	30,0 (3)
% (n) случаев >10	22,2 (26)	90,0 (9)	92,3 (24)	90,0 (9)	3,8 (1)	70,0 (7)
Среднее (m)	19	31	25	30	4	22
Стандартное отклонение (SD)	13	15	13	14	4	15
Медиана (M)	19	31	24	26	3	23
Нижний квартиль (25%)	9	21	15	22	2	8
Верхний квартиль (75%)	27	40	32	42	4	28
Минимум (min)	2	7	7	8	1	5
Максимум (max)	53	56	64	51	23	53
% (n) случаев корректной детекции эндокардиальной поверхности зоны ранней активации			0 (0)	0 (0)	92,3 (24)	100 (10)
			7,7 (2)			

где, ВПЖ - верхушка правого желудочка, МЖП - межжелудочковая перегородка

8 (1; 4-14; 22) мс. Сопоставление времени появления эпикардиальной и эндокардиальной зон ранней активации на эпи-эндо моделях показало, что в 94,4% (34/36) случаев она появляется на эндокардиальной, а в остальных случаях - одновременно на эпи- и эндокардиальной поверхностях.

Характеристики параметров МСКТ и их влияние на точность картирования

При проведении МСКТ количество срезов торса (медиана; мин-макс) составило 150 (102-661), сердца - 194 (51-661), объем введенного контрастного препарата - 80 (60-100) мл. Толщина среза торса у 89,2% (33/37) пациентов составила 3 мм, при этом у 45,9% (17/37) толщина среза сердца - 1 мм, а у остальных - 3 мм. У 27% (10/37) пациентов положение тела при МСКТ, как и при регистрации ЭКГ, было на спине с заведенными за голову руками, у остальных - руки располагались вдоль туловища. При этом у 85,2% (23/27) из них точность НЭФК была менее 10 мм на эндокарде эпи-эндокардиальной модели, хотя статистически значимого различия обнаружено не было ($p=0,041$). Вместе с тем у пациентов с положением рук вдоль туловища точность (медиана; 25-75% IQR) была значимо выше на эпикардиальной модели (18; 9-27 мм и 37; 27-48 мм, соответственно; $p=0,005$), но не отличалась на эндокарде эпи-эндокардиальной модели (21; 14-31 мм и 28; 25-42 мм, соответственно; $p=0,017$). Между точностью НЭФК и параметрами МСКТ не было обнаружено значимых корреляций.

Качество построения полигональных моделей и сопоставление с данными МСКТ

При оценке толщины стенки верхушки ПЖ по данным МСКТ медиана (мин-макс) составила 6 (3-9) мм, а на полигональной модели - 6 (3-8) мм. Корреляция значений составила 0,87 ($p<0,001$), при этом средняя разница (SD) составила 0,24 (0,99). Диаграмма рассеяния разности и средних значений (Блэнда-Альтмана) представлена на рис. 7. Значимых линейных взаимосвязей между толщиной стенки ПЖ и точностью НЭФК на эпи-эндокардиальных моделях обнаружено не было.

Характеристики имплантированных СРТ устройств, параметров стимуляции и их влияние на точность картирования

В 70,3% (26/37) стимулирующий электрод был имплантирован в верхушку ПЖ и в 29,7% (11/37) в различные отделы межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ. Примеры локализации ПЖ электрода показаны на рис. 2. У 54,1% (20/37) пациентов были имплантированы различные СРТ устройства Medtronic, у остальных - Biotronik. Основные параметры устройств и режимов стимуляции представлены в табл. 4. Значимых взаимосвязей между положением ПЖ электрода, клиническими характеристиками и параметрами стимуляции обнаружено не было.

Влияние клинических характеристик исследуемой группы на точность

Все основные клинические характеристики исследованной группы были проанализированы и

Рис. 5. Сравнение точности НЭФК в области верхушки ПЖ (apex) и перегородки (septum). Слева диаграммы размаха Тьюки точности НЭФК. По оси X - локализация ПЖ электрода (RV electrode location), по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance). Справа гистограммы распределения точности НЭФК. По оси X - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance), по оси Y - количество (n) наблюдений (cases); а - эпикардиальная модель; б - эпикард эпи-эндокардиальной модели; в - эндокард эпи-эндокардиальной модели желудочков.

сопоставлены с точностью НЭФК, при этом значимых взаимосвязей между ними обнаружено не было.

Влияние некоторых отдельных дополнительных параметров на точность картирования

Кроме вышеперечисленных параметров были проанализированы количество поверхностных ЭКГ электродов на торсе, длительность и амплитудно-временные характеристики выбранных для анализа фрагментов ЭКГ. Данные параметры представлены в табл. 4. В результате значимых взаимосвязей между ними и точностью НЭФК также не было обнаружено.

Многомерный анализ данных

Разведочный многомерный анализ данных проводился вследствие отсутствия значимых отдельных взаимосвязей между точностью НЭФК и различными факторами картирования: клиническими параметрами, МСКТ с учетом качества построения

трехмерных моделей сердца, параметрами стимуляции и характеристиками выбранных для анализа фрагментов ЭКГ, включая количество поверхностных ЭКГ электродов на торсе. При построении разных моделей обобщенного дискриминантного линейного анализа с учетом всех вышеперечисленных факторов, а также моделей множественной линейной регрессии статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

Анализ выбросов точности НЭФК

Обнаруженные выбросы (83 мм на эпикардиальной модели, 56 и 43 мм на эпикарде и эндокарде эпи-эндокардиальной модели, соответственно) у одного из пациентов были исследованы на возможную взаимосвязь с качеством МСКТ, корректностью схемы наложения поверхностных электродов и регистрации многоканальной ЭКГ, качеством построения трехмерной эпикардиальной и эпи-эндокардиальной воксельной и полигональной моделей желудочков сердца, а также параметрами стимуляции. В результате было установлено, что в данном случае электрод был имплантирован в область передне-срединного сегмента перегородки ПЖ. При этом сердце располагалось в грудной клетке справа с полной зеркальной инверсией всех сосудов и камер (истинная декстрокардия). При дальнейшем детальном анализе МСКТ данного пациента был подтвержден диагноз полной транспозиции внутренних органов с декстрокардией (situs viscerum inversus totalis).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные результаты

Исследование точности НЭФК показало, что наибольшая ошибка локализации ранней зоны активации регистрируется на эпикардиальных поверхностях различных моделей сердца (точность менее 10 мм в 22,2% случаев), в то время как на эндокардиальной поверхности точность значительно возрастает (ошибка менее 10 мм в 77,8% случаев). При этом медиана составила 21 мм для эпикардиальной модели и 25 мм для эпикарда эпи-эндокардиальной модели, что показывает возможность НЭФК диагностировать раннюю зону активации фокусных аритмий на эпикардиальной поверхности в пределах одного сегмента желудочка. Данная точность сопоставима с многими существующими алгоритмами топической диагностики желудочковых аритмий на основе 12-канальной ЭКГ. Вместе с тем, медиана значений для эндокардиальной поверхности составила 4 мм, что значительно превышает точность других неинвазивных методов топической диагностики и сопоставимо с инвазивным электроанатомическим картированием.

Сравнение времени появления возбуждения на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях эпи-эндо моделей показало возможность НЭФК в 94,4% случаев корректно определить зону ранней активации на эндокарде, что значительно повышает диагностическую ценность методики. При этом необходимо отметить, что большинство существующих алго-

Рис. 6. Сравнение точности НЭФК в области верхушки ПЖ (apex) и перегородки (septum) для разных типов моделей желудочков сердца. По оси X - тип модели (RV model), по оси Y - расстояние от точки стимуляции до зоны ранней активации (distance); а - для области перегородки, б - для области верхушки ПЖ.

ритмов на основе 12-канальной ЭКГ не позволяет с достаточной точностью, а также чувствительностью и специфичностью проводить топическую диагностику желудочковых аритмий с определением локализации эпи-эндокардиальной поверхности. В то же время инвазивное электроанатомическое картирование, несмотря на его высокую точность, не позволяет проводить одновременное картирование эпи- и эндокардиальной поверхности сердца за один сердечный цикл в отличие от НЭФК.

Вместе с тем, наличие значимой разницы в точности НЭФК на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях (рис. 4б) может говорить о том, что текущий алгоритм решения обратной задачи ЭКГ лучше реконструирует потенциалы на эндокарде ПЖ, тогда как точность на эпикардиальной модели и эпикарде эпи-эндокардиальной модели не имели значимых различий (рис. 4а). Сопоставление времени появления эпикардиальной и эндокардиальной зон ранней активации на эпи-эндо моделях показало, что расчетная средняя скорость проведения возбуждения (0,75 м/с) согласуется с опубликованными литературными данными [14].

Анализ точности НЭФК на эпикардиальной поверхности разных моделей с помощью двумерной диаграммы размаха Тьюки (рис. 4в) показал, что основные значения находятся в границах от 10 до 35 мм с выраженной тенденцией к линейной корреляции, подтверждаемой формой и направлением диаграммы рассеяния. Двумерная медиана Тьюки составила 21 мм для эпикардиальной модели и 24 мм для эпикарда эпи-эндокардиальной модели, что также говорит о достаточной согласованности измерений и подтверждается результатами линейного регрессионного анализа. При этом корреляционная связь между значениями на разных моделях является значимой, но невыраженной ($r=0,63$). Данный факт может косвенно указывать, что используемый алгоритм решения обратной задачи ЭКГ по-разному реконструирует электрограммы на одинаковых поверхностях разных моделей одних и тех же пациентов. Это подтверждается значительным смещением эпикардиальной области активации от первичной эндокардиальной зоны ранней активации на эпи-эндокардиальных моделях и от исходной точки стимуляции в области верхушки ПЖ.

Сравнительный анализ ошибок локализации зон ранней активации в разных отделах ПЖ показал наличие статистически значимой разницы в значениях в области эндокарда верхушки (медиана 3 мм) и перегородки ПЖ (медиана 23 мм) (рис. 5в). При сопоставлении данных значений на разных моделях было выявлено, что точность методики остается независимой от типа модели сердца в области перегородки, в то время как в области верхушки точность была значимо выше на эндокардиальной поверхности (рис. 6). Данный факт показывает, что текущий алгоритм решения обратной задачи с разной точностью реконструирует электрограммы в различных отделах сердца, обладая более высокой точностью в области эндокардиальной поверхности верхушки ПЖ и значительно меньшей

точностью в области перегородки. Это свидетельствует в пользу необходимости более подробного изучения алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ и дальнейшего совершенствования методики НЭФК. Вместе с тем, необходимо отметить, что существующие алгоритмы топической диагностики желудочковых аритмий на основе 12-канальной ЭКГ также не позволяют локализовать их источник в области перегородки с высокой точностью.

Влияние различных характеристик исследованной группы на точность

Отсутствие значимых различий между точностью НЭФК и остальными факторами неинвазивного картирования (клиническими параметрами, МСКТ с учетом качества построения трехмерных моделей сердца, параметрами стимуляции и характеристиками выбранных для анализа фрагментов ЭКГ, количеством поверхностных ЭКГ электродов на торсе) в исследованной группе говорит о независимости точности реконструкции электрограмм от этих параметров. Этот факт косвенно свидетельствует в пользу робастности используемого алгоритма реконструкции униполярных электрограмм, а также валидности использования имплантированных электрокардиостимуляторов для верификации точности НЭФК.

Кроме того, отсутствие значимых различий в толщине стенок ПЖ по сравнению с данными МСКТ говорит в пользу хорошего качества построения эпи-эндокардиальных полигональных моделей и их близкой схожести с реальными анатомическими структурами сердца. Данный факт также подтверждается отсутствием систематического расхождения в результатах измерений двумя разными методами и их хорошей согласованностью. Так, средняя разница (SD) толщины стенки ПЖ составила 0,24 (0,99), а 95% значений всех измерений в пределах

Рис. 7. Диаграмма Блэнда-Альтмана сопоставления толщины стенки ПЖ по данным МСКТ и полигональной модели. По оси X - средние значения, по оси Y - разность между парами измерений. Пунктирными линиями обозначены средняя разность (bias) и 95% доверительные интервалы (CI). Сплошными линиями обозначены нулевое значение и средняя разность $\pm 1,96$ SD. Овал показывает 95% всех измерений.

средней разности $\pm 1,96$ SD (рис. 7). Наличие различий в точности у пациентов с разным положением торса и рук во время проведения НЭФК говорит в пользу того, что этот фактор, по-видимому, может значимо влиять на точность алгоритма решения обратной задачи ЭКГ, что требует дальнейших исследований.

Оценка наличия выбросов и экстремальных значений, проведенная на предварительном разведочном этапе, показала, что у одного пациента ошибки определения ранней зоны были значимо выше остальных в изучаемой выборке. При подробном анализе была обнаружена полная транспозиции внутренних органов с декстрокардией. По всей видимости, это может влиять на результаты и снижать точность НЭФК в данном случае, что требует дальнейшего изучения возможностей различных алгоритмов решения обратной задачи ЭКГ в диагностике фокусных аритмий у пациентов с выраженными изменениями анатомии.

Отсутствие значимых зависимостей между точностью НЭФК и различными факторами картирования при использовании методов многомерного анализа может объясняться относительно небольшой выборкой для оценки сложных внутренних взаимосвязей между используемым алгоритмом решения обратной задачи и характеристиками исследуемой группы. В связи с этим, для анализа и оценки наличия многомерных ассоциаций между точностью НЭФК, различными характеристиками группы пациентов и параметрами используемого алгоритма картирования требуются дальнейшие исследования.

Оценка репрезентативности результатов и сравнение с другими исследованиями

В проведенном исследовании была изучена достаточно однородная группа пациентов, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий по клиническим характеристикам и другим параметрам. Вследствие этого можно сделать предположение о случайном методе формирования данной выборки пациентов, что увеличивает ре-

презентативность проведенного исследования и уменьшает вероятность систематической ошибки. В свою очередь, это позволяет предположить, что полученные результаты достаточно корректно и достоверно характеризуют точность используемого алгоритма решения обратной задачи ЭКГ для диагностики зон ранней активации фокусных аритмий. Такое предположение особенно важно с учетом того факта, что любые клинические верификационные исследования достаточно сложны в связи с многочисленными значительными ограничениями.

Вместе с тем, необходимо отметить, что более точная оценка репрезентативности проведенного исследования, обоснованности распространения выявленных значений и взаимосвязей на большую группу пациентов возможна только после получения результатов более крупного систематического исследования точности НЭФК.

Ограничения данного исследования

Ограничения исследования были подробно описаны и опубликованы в предыдущей работе [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование является первым клиническим исследованием точности НЭФК на эпикардальной и эндокардальной поверхности желудочков сердца, учитывающим качество построения полигональных моделей и совокупное влияние разных факторов на используемый алгоритм решения обратной задачи ЭКГ. Полученные результаты показали возможность НЭФК с высокой точностью (медиана 3 мм) распознавать зону ранней активации фокусных аритмий в эндокардальной области верхушки ПЖ, что сопоставимо с инвазивным электроанатомическим картированием. Кроме этого, НЭФК позволяет с высокой вероятностью (более 94%) распознавать эндокардиальную локализацию и картировать неустойчивые желудочковые аритмии за один сердечный цикл. При этом в области перегородки точность методики является невысокой (медиана 23 мм), но сопоставимой с многими существующими алгоритмами топической диагностики желудочковых аритмий на основе 12-канальной ЭКГ и допустимой для неинвазивной диагностики зоны ранней активации фокусных аритмий.

Учитывая сложность инвазивного электроанатомического картирования полиморфных и неустойчивых желудочковых аритмий, НЭФК может являться полезным диагностическим инструментом.

Благодарности

Авторы выражают благодарность и искреннюю признательность сотрудникам отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ» и заведующему НИО

Таблица 4.

Основные параметры стимуляции по данным телеметрии имплантированных устройств и дополнительные характеристики исследования

Характеристика	Значение
ИКД, n (%)	26 (70,3)
СРТ, n (%)	30 (81,1)
Биполярная ПЖ стимуляция, n (%)	30 (81,1)
Амплитуда стимула, мВ	2,0 (1,5; 1,8-2,0; 4,0)
Длительность стимула, мс	0,4 (0,4-0,5)
Количество поверхностных электродов, n	199 (130; 176-222; 237)
Длительность QRS комплекса, мс	202 (131; 186-220; 260)
Амплитуда стимула на ЭКГ во II отведении, мВ	0,06 (0,02; 0,03-0,10; 2,88)
Длительность стимула во II отведении, мс	17 (15; 16-17; 23)
Длительность стимул-QRS, мс	21 (15; 18-32; 67)

Значения представлены как медиана (мин; 25-75%; макс) или как число (%)

физиологии кровообращения Андрею Валерьевичу Козленку за помощь в организации и проведении исследований.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках гранта 18-315-00261\18.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревিশвили А.Ш., Калинин В.В., Ляджина О.С., Фетисова Е.А., Верификация новой методики неинвазивного электрофизиологического исследования сердца, основанной на решении обратной задачи электрокардиографии // Вестник аритмологии. - 2008. № 51. С. 7-13.
2. Зубарев С.В., Чмелевский М.П., Буданова М.А. и др. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости // Вестник аритмологии. - 2015. № 80. С. 42-48.
3. Revishvili A.S., Wissner E., Lebedev D. et al. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system // Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. - 2015. - Т. 17. № 8. С. 1282-1288.
4. Chmelevsky M., Budanova M., Zubarev S. et al. Clinical Evaluation of Noninvasive ECGI Epi-Endocardial Mapping Accuracy. // 2018 Computing in Cardiology Conference: Computing in Cardiology Conference (CinC). Computing in Cardiology, 23-26 September, 2018.
5. Bear L.R., LeGrice I.J., Sands G.B. et al. How Accurate Is Inverse Electrocardiographic Mapping? // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. - 2018. - Т. 11. № 5. e006108.
6. Cluitmans M., Bonizzi P., Karel J.M.H. et al. In Vivo Validation of Electrocardiographic Imaging // JACC: Clinical Electrophysiology. - 2017. - Т. 3. № 3. С. 232-242.
7. Oosterhoff P., Meijborg V.M.F., van Dam P.M. et al. Experimental Validation of Noninvasive Epicardial and Endocardial Activation Imaging // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. - 2016. - Т. 9. № 8. e004104.
8. Sapp J.L., Dawoud F., Clements J.C., Horáček B.M. Inverse solution mapping of epicardial potentials: quantitative comparison with epicardial contact mapping // Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. - 2012. - Т. 5. № 5. С. 1001-1009.
9. Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. и др. Верификация точности неинвазивного электрофизиологического картирования сердца при левожелудочковой эпикардиальной стимулированной эктопии // Вестник аритмологии. - 2019. - Т. 26. 1 (95). С. 5-16.
10. International Committee of Medical Journal Editors, Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, 2017. - URL: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. - 19 с.
11. How to report statistics in medicine. / Lang T.A., Michelle Secic. - 2 изд. - New York: American College of Physicians, 2006.
12. Elm E. von, Altman D.G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // Epidemiology (Cambridge, Mass.). - 2007. - Т. 18. № 6. С. 800-804.
13. Vandembroucke J.P., Elm E. von, Altman D.G. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration // Epidemiology (Cambridge, Mass.). - 2007. - Т. 18. № 6. С. 805-835.
14. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Том 1. / Сост. Мандел В.Дж. - Москва: Медицина, 1996.