

# Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Т.М. Ускач<sup>1,2</sup>, А.А. Сафиуллина<sup>1</sup>, О.В. Сапельников<sup>1</sup>, В.А. Аманатова<sup>1</sup>, О.А. Николаева<sup>3</sup>, И.Р. Гришин<sup>1</sup>, Б.М. Назаров<sup>4</sup>, С.Н. Терешенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №191» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценить эффективность модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** У 40 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 2 и 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиограмма (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP), суточное мониторирование ЭКГ, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

**Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии применения МСС у пациентов с ХСН и ФП на фракцию выброса левого желудочка, функциональный класс ХСН, а также уровни NT-proBNP независимо от этиологии ХСН.

**Заключение.** Применение МСС может являться перспективным в плане лечения сердечной недостаточности у пациентов с ХСН и ФП.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, фибрилляция предсердий, фракция выброса левого желудочка, узкий комплекс QRS.

Для цитирования: Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Сапельников О.В. и др. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 8–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598

## Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation

T.M. Uskach<sup>1,2</sup>, A.A. Safiullina<sup>1</sup>, O.V. Sapel'nikov<sup>1</sup>, V.A. Amanatova<sup>1</sup>, O.A. Nikolaeva<sup>3</sup>, I.R. Grishin<sup>1</sup>, B.M. Nazarov<sup>4</sup>, S.N. Tereshchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Polyclinic №191, Moscow, Russia

**Aim.** to evaluate the effectiveness of cardiac contractility modulation (MSS) in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** The following studies were performed in 40 patients with CHF and AF before implantation of the MSS device and after 2 and 6 months of follow-up: 12-channel ECG, transthoracic EchoCG, 6-minute walk test, determination of the level of Pro-natriuretic N-terminal peptide (NT-proBNP), daily ECG monitoring, and a questionnaire based on the Minnesota quality of life questionnaire for patients with CHF (MHFLQ). All patients received long-term optimal drug therapy for CHF before surgery.

**Results.** The results obtained indicate a statistically significant positive effect of the use of MSS in patients with CHF and AF on LV FV, the functional class of CHF, and levels of NT-proBNP regardless of the etiology of CHF.

**Conclusion.** The use of MSS may be promising for the treatment of heart failure in patients with CHF and AF.

**Keywords:** heart failure, modulation of heart contractility, atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction, narrow QRS complex.

For citation: Uskach T.M., Safiullina A.A., Sapel'nikov O.V., et al. Modulation of cardiac contractility in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 8–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000598

ГБ – гипертоническая болезнь

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МСС – модуляция сердечной сократимости

СН – сердечная недостаточность

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов

NT-proBNP – про-натрийуретический N-концевой пептид

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

## Введение

Частота распространения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в странах Европы варьирует от 1 до 2% в общей популяции и достигает 10% у лиц старше 70 лет [1]. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН в нашей стране ХСН выявляется в 7–10% случаев [2]. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса (ФВ) [3]. Это, вероятнее всего связано, с наличием общих факторов риска и схожих патофизиологических процессов, таких как: структурное ремоделирование сердца, активация нейрогормональных механизмов и снижение функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне тахисистолии [4]. Доказано, что пациенты с ХСН на фоне ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности независимо от показателей ФВ ЛЖ. С увеличением тяжести ХСН частота ФП значительно увеличивается и достигает 45% и более у пациентов с III–IV функциональным классом (ФК) [5].

Несмотря на большой диапазон лекарственных препаратов для лечения ХСН с доказанной эффективностью, многие пациенты с течением времени из-за частых декомпенсаций становятся невосприимчивы к оптимальной медикаментозной терапии, а госпитализация по причине декомпенсации ХСН остается независимым предиктором неблагоприятного прогноза [6]. Одной из частых причин декомпенсации ХСН является ФП. Дебют ФП при ХСН – это один из маркеров прогрессирования заболевания. Нерегулярная и высокая частота желудочковых сокращений, нейрогуморальная активация, а также отсутствие предсердного вклада являются главными механизмами, приводящими к нарушению гемодинамики ЛЖ, декомпенсации ХСН и ухудшению прогноза [7].

Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН, куда включены 1003 пациента с ХСН и ФП, смертность в группе рациональной терапии ХСН в течение года составила 8,5%, а в группе нерациональной терапии – 14,8% [8]. По результатам долгосрочного регистра сердечной недостаточности

(CH) Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry – ESC-HF-LT-R) [5] ФП по сравнению с синусовым ритмом ассоциировалась в каждом из трех подтипов ХСН (с низкой, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ) с более пожилым возрастом, сниженной систолической функцией ЛЖ, предыдущими госпитализациями по поводу ХСН, более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), а также более значимыми признаками венозного застоя, такими как периферические отеки и повышенное центральное венозное давление. Уровень про-натрийуретического N-концевого пептида (NT-proBNP) во всех группах по ФВ ЛЖ у пациентов с ФП превышал показатели по сравнению с синусовым ритмом, и в целом при сниженной ФВ ЛЖ уровень пептида значимо выше. Смертность от всех причин и госпитализация в течение всего периода наблюдения (более 2 лет) выше у пациентов с ФП по сравнению с синусовым ритмом во всех группах пациентов с ХСН.

Дополнением к комплексной и максимально активной медикаментозной терапии являются электрофизиологические методы лечения ХСН. Применение электрофизиологических методов лечения способно улучшить прогноз при ХСН. Среди устройств, имплантируемых пациентам с ХСН, наиболее часто применяют электрокардиостимуляторы, сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) [9].

Около 1/3 пациентов с ХСН имеют блокаду левой ножки пучка Гиса и расширение комплекса QRS [10]. Большей части из них с разным уровнем доказательности рекомендована имплантация СРТ [11]. Доказано, что СРТ снижает смертность от всех причин, уменьшает симптоматику, повышает переносимость физических нагрузок и качество жизни при ХСН. Несмотря на большое количество многоцентровых рандомизированных исследований и четкие доказательства, подтверждающие сказанное, у 20–40% пациентов не происходит ответа на данную терапию и не развивается обратное ремоделирование [12, 13].

Исследование ECHO-CRT продемонстрировало неэффективность СРТ у пациентов с шириной комплекса QRS < 130 мс, несмотря на наличие эхокардиографических признаков диссинхронии миокарда [14]. Стоит отметить, что более 60% пациентов с ХСН имеют нормальную длительность комплекса QRS [10]. При ФП СРТ рекомендуется только в тех случаях, когда есть возможность достижения полноценного бивентрикулярного захвата или предполагается восстановление синусового ритма [12, 13]. Для пациентов с постоянной ФП нет четких рекомендаций по применению ресинхронизирующей терапии.

Таким образом, недостаточная эффективность медикаментозного лечения, ограничения применения СРТ, а также плохой прогноз течения заболевания у пациентов с ХСН и ФП требуют внедрения новых методов лечения, которые могли бы повлиять как на качество, так и на продолжительность жизни у данной категории больных.

В 2014 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) предоставило отчет Европейской ассоциации сердечного ритма по применению новых устройств при СН, в котором представлены устройства мо-

### Сведения об авторах:

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., в.н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Сапельников Олег Валерьевич – д.м.н., рук. лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5186-2474

Аманатова Валерия Александровна – ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0678-9538

Николаева Ольга Андреевна – к.м.н., врач терапевт/кардиолог, ГБУЗ «ГКБ №23 им. И.В. Давыдовского», центр персонализированной медицины. ORCID: 0000-0001-6833-8938

Гришин Игорь Романович – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2689-2751

Назаров Бадриддин Мухиддинович – к.м.н., врач-кардиолог, зав. филиалом №3 ГБУЗ ГП №191. ORCID: 0000-0003-2145-1284

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

### Контактная информация:

Сафиуллина Альфия Ахатовна – к.м.н., н.с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел. +7(916)334-79-72; e-mail: a\_safiulina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

дуляции сердечной сократимости (МСС) [15]. Рекомендации ESC по диагностике и лечению СН от 2016 г. упоминают МСС как терапевтическую опцию у отдельных пациентов с ХСН, а влияние МСС на заболеваемость ХСН и смертность еще предстоит установить [11]. Пациентам, у которых на фоне оптимальной медикаментозной терапии сохраняется клиническая картина ХСН и которые не имеют показаний к СРТ, может быть предложен такой вид лечения, как имплантация модулятора сердечной сократимости. Терапия осуществляется нанесением двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса *QRS*, поэтому МСС-терапия не влияет на сердечный ритм и тем самым принципиально отличается от других имплантируемых устройств (СРТ, ИКД). Импульсы МСС являются не возбуждающими, но при этом их можно легко отследить при помощи стандартной электрокардиографии. За исключением наложения артефакта на комплекс *QRS*, иных изменений, как правило, не наблюдается. В результате работы МСС происходит улучшение сокращения сердечной мышцы, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается качество жизни пациентов [15, 16].

Большинство исследований, посвященных МСС, в которых показано клиническое улучшение на фоне данной терапии и повышение ФВ ЛЖ, проводились у пациентов с синусовым ритмом [17–26]. Попытки применения МСС у пациентов с ФП носят единичный характер и включают очень малое число пациентов [16, 27, 28].

С появлением новой генерации приборов (Optimizer® Smart), которая не требует имплантации предсердного электрода, появилась возможность применения МСС у пациентов с ФП [27]. Консенсус экспертов по СН этот метод лечения рассматривает как возможный у пациентов с ФВ ЛЖ 25–45%, комплексом *QRS* < 130 мс без уточнения наличия или отсутствия ФП [29].

В данной работе представлены результаты наблюдения пациентов с имплантированными устройствами Optimizer® Smart в течение 6 мес.

**Цель исследования** – оценить эффективность МСС у пациентов с ХСН и ФП.

## Материалы и методы

В исследование включены 40 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестная ХСН с низкой ФВ (20–40%), II–III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние 1 мес и более. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; больные в активном листе трансплантации сердца либо после трансплантации сердца, терминальная ХСН; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимые причины ХСН; недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма; недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце в течение предыдущих 3 мес; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA);

механический протез трикуспидального клапана; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Имплантация с МСС-устройств Optimizer® Smart проводилась в течение 2018 г.

Установка электродов МСС осуществлялась через подключичную вену, имплантация прибора МСС проводилась с правой стороны грудной клетки. Два желудочковых электрода с активной фиксацией – Ingevity (Boston Scientific) – позиционировались в проекции межжелудочковой перегородки, в основном в ее нижнюю и среднюю треть. Верхний – RV (right ventricular) и нижний – LS (local sense) электроды также интраоперационно тестировались с помощью анализатора (Medtronic). Измерялись стандартные для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) чувствительность (*R*-волны), пороги стимуляции, сопротивление. После получения удовлетворительных параметров проводился тест с использованием программатора Optimizer. Всем пациентам выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы МСС от сети еженедельно в течение 40–50 мин. Согласно протоколу исследования всем пациентам до имплантации устройства и через 2 и 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы, определение уровня NT-proBNP, суточное мониторирование ЭКГ, анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ). Для объективной оценки ФК ХСН использовался 6-минутный тест ходьбы.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Норвегия) с ЭКГ-синхронизацией и использованием стандартных эхокардиографических позиций в В-, М-, РW-, CW-режимах, тканевой миокардиальной доплерографии. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер левого предсердия (ЛП), максимальный объем ЛП, индекс максимального объема ЛП, конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, переднезадний и базальный размеры правого желудочка, площадь правого предсердия, масса миокарда и индекс массы миокарда ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВ ЛЖ (biplane Simpson), сердечное давление в легочной артерии, степень регургитации митрального клапана.

Всем пациентам проводилось мониторирование ЭКГ в течение суток с 12-канальной записью ЭКГ. Для регистрации и анализа ЭКГ применялась установка Astrocard® HF-2 (ЗАО «Медитек», Москва).

Определение концентрации NT-proBNP осуществлялось на автоматическом анализаторе Cobas 411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двусторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с применением рангового критерия Спирмена. Выборочные параметры, приводимые в табл. 1, представлены в виде  $M (sd)$  и  $Me [Lq; Uq]$ , где  $M$  – среднее,  $sd$  – стандартное отклонение,  $Me$  – медиана,  $Lq$ ;  $Uq$  – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	60,5 [55,0; 66,0]
Мужчины/женщины (%)	31 (77,5)/9 (22,5)
Причина ХСН	
ИБС:ПИКС	20 (50%)
ГБ	14 (35%)
ДКМП	6 (15%)
ФК ХСН (NYHA)	II ФК – 18 (45%)/ III ФК – 22 (55%)
ФВ ЛЖ, %	30 [26,5; 37]
Длительность ХСН, мес	17,5 [4,0; 60]
Длительность ФП, мес	12,5 [6,0; 36]
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	21 (52,5%)
Постоянная форма ФП	19 (47,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	11 (27,5%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 [25,5; 32,0]
ИКД, n (%)	9 (22,5%)
ЭКС, n (%)	2 (5%)

*Примечание.* ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Все пациенты после установки прибора наблюдались амбулаторно, и все исследования осуществлялись через 2 и 6 мес.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Из 40 пациентов, включенных в исследование, 77,5% составили мужчины и 22,5% – женщины, возраст пациентов – 60,5 [55,0; 66,0] года. Все пациенты на момент включения страдали ХСН более года, длительность заболевания – 17,5 [4,0; 60] мес. Из всей когорты больных с ХСН 18 имели II ФК (45%), 22 – III ФК (55%). В исследовании участвовали больные как с пароксизмальной – 21 (52,5%), так и постоянной формами ФП – 19 (47,5%). Медиана ФВ ЛЖ составила 30 [26,5; 37]%.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации МСС получали оптимальную терапию ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики) и находились в стабильном состоянии компенсации заболевания как минимум 30 дней (**табл. 2**).

Интраоперационных осложнений при имплантации МСС не зарегистрировано. Следует отметить, что 3 пациента из 40 ощущали дискомфорт в виде пульсации при минимальных параметрах (жалобы возникали через сутки после операции, при активизации пациентов, дислокация электродов исключалась контрольной проверкой параметров программатором и рентгенографией органов грудной клетки), в связи с чем у этих лиц потребовалось отключение одного из желудочковых электродов. В одном случае выявлена дислокация электрода при визите пациента через 2 мес после имплантации МСС, которая потребовала повторной госпита-

**Таблица 2.** Терапия пациентов во время наблюдения

Препарат	Процент назначения	Средние дозы, мг
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	42,5	
Периндоприл	35	5±2,5
Эналаприл	7,5	27,5±5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	25	
Кандесартан	2	8±4
Лозартан	7	50±25
Валсартан	1	160±160
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	32,5	
Сакубитрил/валсартан		200±100
β-Адреноблокаторы		
Бисопролол	85	7,5±2,5
Карведилол	5	50±25
Метопролол	10	200±50
Амиодарон	7	200
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов		
Эплеренон	17,5	50±12,5
Спиронолактон	82,5	25±12,5
Диуретики		
Торасемид	65	10±5
Фуросемид	35	40±20
Антикоагулянты		
Апиксабан	30	10
Ривароксабан	45	20
Дабигатран	15	300
Варфарин	10	25±12,5

лизации, и успешно проведена коррекция положения электрода. У одного пациента развилось осложнение в виде нагноения ложа МСС, что потребовало удаления системы через 1 мес после имплантации. Троим пациентам, которым отключены электроды, через 2 мес удалось включить второй желудочковый электрод. У 6 (15%) больных интраоперационно потребовалась репозиция нижнего (LS) электрода из-за выраженного дискомфорта при терапии на минимально возможных параметрах. Все остальные пациенты удовлетворительно переносили работу устройства.

Через 2 мес после имплантации МСС у 39 пациентов процент терапевтической стимуляции составил – 93,2 [76,8; 98,1] (по рекомендации производителя устройства оптимальный процент наносимой терапии более 70), при времени наносимой терапии в сутки – 7,45 [7; 11] ч.

Наиболее частой причиной увеличения времени наносимой терапии значился недостаточный процент стимуляции из-за высокой ЧСС (порог работы прибора ограничивается ЧСС 110 уд/мин). В связи с этим необходим тщательный контроль ЧСС при ФП.

У всех пациентов через 2 и 6 мес после имплантации МСС отмечалось уменьшение ФК ХСН с 2,2 [2,0; 3,0] до 1,5 [1,0; 2,0] ( $p<0,05$ ).



Таблица 3. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения

Показатель	Исходно	2 мес	<i>p</i>	6 мес	<i>p</i>
ФВ ЛЖ	30 [26,5; 37]	34,4 [27; 40]	0,016	38 [30,5; 42]	0,0006
Конечно-диастолический размер ЛЖ	67,5 [63; 71,5]	67,5 [63; 71,5]	0,13	64,7 [59; 69,5]	0,10
Конечно-систолический размер ЛЖ	55,9 [50; 61]	51 [46; 60]	0,07	49,5 [46; 57,5]	0,06
Конечно-диастолический объем ЛЖ	220,7 [187; 262]	216,9 [158; 258]	0,63	208,4 [134; 256]	0,31
Конечно-систолический объем ЛЖ	153,7 [116; 190]	144,3 [96; 189]	0,22	134,3 [95; 176]	0,16
ЛП, см	4,7 [4,5; 5,2]	4,65 [4,2; 5,1]	0,4	4,4 [4,0; 4,95]	0,24
Объем ЛП, мл	120 [86; 144]	110 [80; 136]	0,65	104,5 [74,5; 126]	0,23

Таблица 4. Динамика показателей ФВ ЛЖ у пациентов ишемической и неишемической группы ХСН

ФВ ЛЖ	Ишемическая СН ( <i>n</i> =20)	Неишемическая СН ( <i>n</i> =20)	<i>p</i>
Исходно	30 [25; 37]	30 [28; 36]	0,7
Через 2 мес	35 [29; 38]	33 [28; 37]	0,4
Через 6 мес	38 [30; 39]	35 [28; 38]	0,7
<i>p</i> <sub>исх и 6 мес</sub>	<0,001	<0,003	0,4

У пациентов после имплантации МСС наблюдалось статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, что выражалось увеличением пройденного расстояния (м) по данным теста 6-минутной ходьбы через 2 мес с 246 [224; 340] до 311 [286; 387] ( $p<0,0001$ ) и через 6 мес до 300 [330; 420] м ( $p<0,000001$ ).

По данным опросника MLHFQ отмечалось достоверное снижение количества баллов с 38 [33; 45] до 31 [28; 35] ( $p<0,003$ ) через 2 мес наблюдения и через 6 мес до 27 [24; 29] ( $p<0,005$ ) на фоне МСС-терапии.

В качестве объективного критерия оценки течения ХСН на фоне МСС-терапии у пациентов исследовалась концентрация NT-proBNP. После 6 мес лечения отмечалось статистически значимое ( $p<0,03$ ) снижение уровня NT-proBNP с 1336 [645,8; 2814] до 1021 [526,95; 2399] пг/мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ количество желудочковых экстрасистол снизилось, однако статистически незначимо (с 2260 [51; 7708] до 1788 [60; 4500];  $p=0,5$ ).

Для оценки обратного ремоделирования миокарда пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ. Основные параметры ЭхоКГ пациентов в динамике представлены в табл. 3.

На фоне МСС-терапии у пациентов статистически значимо увеличилась ФВ ЛЖ с 30 [26,5; 37] до 34,4 [27; 40] ( $p=0,016$ ) через 2 мес и до 38 [30,5; 42] ( $p=0,0006$ ) через 6 мес. Также отмечалась тенденция к уменьшению линейных размеров ЛЖ и ЛП, объемов ЛЖ и ЛП, но значения не достигли статистической значимости.

Учитывая возможное влияние этиологии ХСН на увеличение ФВ ЛЖ на фоне терапии МСС, нами проведен анализ изменения этого показателя при разделении пациентов на группу ишемической этиологии ХСН и неишемической (ДКМП, гипертоническая болезнь – ГБ). В табл. 4 представлены результаты ФВ ЛЖ в динамике на терапии МСС в зависимости от этиологии ХСН.

Таким образом, статистически значимых различий в зависимости от этиологии ХСН не получено. Увеличение ФВ произошло в обеих группах через 2 и 6 мес наблюдения.

## Обсуждение

Клиническое применение в мире систем МСС составляет более 15 лет. Но до настоящего времени нет крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые убедительно доказали бы влияние метода на прогноз пациентов с ХСН.

Одним из самых первых исследований стало FIX-HF-3, опубликованное еще в 2004 г., в которое включены всего 25 человек [30]. В этом исследовании у пациентов III ФК NYHA и ФВ<35%, резистентных к оптимальной медикаментозной терапии, на фоне МСС через 8 нед получены статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, улучшение качества жизни и повышение толерантности к физическим нагрузкам. В дальнейшем, уже в рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании FIX-HF-4 [17], включившем 164 пациента, также наблюдалось улучшение клинической симптоматики и качества жизни у пациентов с ХСН при применении МСС.

На данный момент самым крупным многоцентровым исследованием по применению МСС-терапии является FIX-HF-5 с участием 428 пациентов [18]. В нем не получено результата по первичной конечной точке (изменение вентилляционного анаэробного порога) в группе МСС по сравнению с группой оптимальной медикаментозной терапии, однако, как и в предыдущих работах, наблюдалось улучшение качества жизни и снижение ФК ХСН при применении МСС-терапии. В исследовании FIX-HF-5C [31], в отличие от предыдущих, влияние МСС изучено у пациентов с ФВ ЛЖ от 25 до 45% ( $n=160$ ). У этой группы лиц получены статистически значимые различия как по первичной конечной точке (пиковое потребление кислорода), так и по вторичным конечным точкам (улучшение качества жизни, снижение ФК NYHA, повышение толерантности к физической нагрузке) на фоне МСС по сравнению с медикаментозной терапией. Значимым является также полученное достоверное снижение составной конечной точки безопасности (сердечная смерть плюс госпитализация по поводу ХСН) у пациентов в группе МСС ( $p=0,042$ ). Эти результаты позволяют рассчитывать на возможное влияние МСС-терапии на прогноз пациентов с ХСН. Необходимо изучение данной методики у отдельных групп пациентов. Все крупные предыдущие исследования проводились только на фоне синусового ритма. Однако стоит учитывать, что, по разным данным, до 50% пациентов с ХСН имеют ФП. На данный момент не проведено проспективных исследований в этой области применения МСС-терапии. Нет также четких рекомендаций и данных по поводу эффективности метода модуляции сердечной деятельности в зависимости от этиологии ХСН.

С появлением нового поколения приборов для МСС-терапии, позволяющих имплантировать два желудочковых

электрода без предсердной детекции, расширяются границы применения этого метода лечения. На этот момент литературные данные весьма ограничены, отсутствуют крупные исследования, которые изучали бы эффект терапии МСС у этой группы пациентов.

Представленные нами данные демонстрируют положительное влияние МСС-терапии в комплексе с оптимально подобранным медикаментозным лечением на течение заболевания у пациентов с ХСН и ФП. Наблюдаются статистически значимое увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ. Наиболее значимыми результатами, по нашему мнению, являются статистически значимый прирост ФВ ЛЖ уже через 2 мес терапии МСС и еще более выраженное увеличение этого показателя через 6 мес. Стоит отметить, что в нашем наблюдении ФВ ЛЖ статически значимо увеличивалась на фоне МСС-терапии как у больных с ИБС, так и у пациентов с ХСН неишемической этиологии (ГБ, ДКМП).

## Заключение

Несмотря на успехи как медикаментозного, так и хирургического методов лечения ХСН, весьма актуальным остается вопрос улучшения прогноза и снижения смертности пациентов при прогрессировании заболевания.

С учетом современных данных по МСС-терапии, можно утверждать о существенном улучшении качества жизни, повышении толерантности к физической нагрузке и ФВ ЛЖ на фоне имплантации прибора пациентам с ХСН. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований с целью изучения отдаленных результатов, безопасности МСС-терапии, определения четких показаний для имплантации прибора с целью улучшения эффективности данной системы. Также следует оценить частоту осложнений, количество госпитализаций, выживаемость пациентов с ХСН на фоне МСС-терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (Часть II). *Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):112-5 [Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGECHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):112-5 (In Russ.)].
- Жиров И.В., Романова Н.В., Терещенко С.Н., Осмоловская Ю.Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2015;55(3):91-6 [Zhiron IV, Romanova NV, Tereshchenko SN, Osmolovskaya YuF. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2015;55(3):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2015.3.91-96
- Rasoul D, Ziaei F, Shan S, et al. 11 The Decennial Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. *Heart*. 2016;102(Suppl. 6):A7.2-A8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309890.11
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al; Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehy626
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39,372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337
- Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehi166
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(6):577-81 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first Russian registry of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): research design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquvias G, et al. ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329. doi: 10.15829/1560-4071-2014-4-5-63
- Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013;34(7):529-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehs305
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiol*. 2012; 5(5):884-8. doi: 10.1161/CIRCEP.112.973776
- Kosztin A, Boros AM, Geller L, Merkely B. Cardiac resynchronization therapy: current benefits and pitfalls. *Kardiologia Polska*. 2018;76(10):1420-5. doi: 10.5603/KP.a2018.0160
- Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405. doi: 10.1056/NEJMoa1306687
- Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014;16:109-28. doi: 10.1093/europace/eut311
- Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):645-60. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161(2):329-37.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *J Cardiac Fail*. 2011;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006

20. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436-44. doi: 10.1093/europace/eur153
21. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183:76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
22. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Longterm survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209:291-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
23. Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol*. 2016;206:122-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
24. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(8):899-902. PMID: 12163090.
25. Röger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *J Electrocardiol*. 2014;47(6):936-40. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
26. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(12):1375-80. doi: 10.1093/europace/eun257
27. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(Suppl. 1):i48. doi: 10.1093/europace/euy015.128
28. Ревшвили А.Ш., Артюхина Е.А., Амирасланов А.Ю. и др. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестн. аритмологии*. 2017;90:12-8 [Revishvili AS, Artyukhina EA, Amiraslanov AY, et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of Arrhythmology*. 2017;90:12-8 (In Russ.)].
29. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi: 10.1002/ehf.1531
30. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):650-5. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
31. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6(10):874-83. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010

Поступила 20.01.2020