

Динамика показателей холтеровского мониторинга электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости

А.А. Сафиуллина^{✉1}, Т.М. Ускач^{1,2}, Ю.Ш. Шарапова¹, А.Г. Кочетов^{3,4}, О.В. Сапельников¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить динамику нарушений ритма сердца на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и различными формами фибрилляции предсердий (ФП) по данным суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).

Материалы и методы. У 100 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 12 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ с оценкой ширины комплекса QRS, трансторакальная эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния МСС на развитие и прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН и ФП в течение года наблюдения, как экстрасистол, так и тахикардий независимо от этиологии и фракции выброса левого желудочка (менее 35 или более 35%), снижение частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с ХСН на фоне лечения. Данные результаты обусловлены обратным ремоделированием миокарда левого желудочка под воздействием МСС-устройства.

Заключение. Применение МСС у пациентов с ХСН и ФП является безопасным методом терапии, не индуцирующим нарушения ритма сердца, в том числе желудочковую экстрасистолию. Для оценки данных результатов требуется проведение крупномасштабных сравнительных исследований.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, узкий комплекс QRS, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Кочетов А.Г., Сапельников О.В., Терешенко С.Н. Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1044–1051. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201034

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of Holter electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation on the background of cardiac contractility modulation

Alfiya A. Safiullina^{✉1}, Tatiana M. Uskach^{1,2}, Yulduz S. Sharapova¹, Anatolii G. Kochetov^{3,4}, Oleg V. Sapelnikov¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the dynamics of cardiac arrhythmias on the background of cardiac contractility modulation (MCC) in patients with chronic heart failure (CHF) and various forms of atrial fibrillation (AF) on the basis of daily electrocardiogram (ECG) monitoring.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)334-79-72; e-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Шарапова Юлдуз Шамсидиновна – врач-аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4767-198X

Кочетов Анатолий Лебович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». ORCID: 0000-0003-3632-291X

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Yulduz S. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4767-198X

Anatolii G. Kochetov. ORCID: 0000-0003-3632-291X

Materials and methods. In 100 patients with CHF and AF, the following studies were performed before implantation of the MCC device and after 12 months of follow-up: 12-channel ECG with an estimate of the width of the QRS complex, transthoracic echocardiography (EchoCG), and Holter ECG monitoring. All patients received long-term optimal drug therapy for CHF before surgery.

Results. The results obtained indicate that there is no effect of MCC on the development and progression of ventricular arrhythmias in patients with CHF and AF during the year of follow-up, both extrasystole and tachyarrhythmias, regardless of the etiology and LVEF (less than 35% or more than 35%), and a decrease in the frequency of AF paroxysms in patients with CHF during treatment. These results are due to the reverse remodeling of the LV myocardium under the influence of the MCC device.

Conclusion. The use of MCC in patients with CHF and AF is a safe method of therapy that does not induce cardiac arrhythmias, including ventricular extrasystole. Large-scale comparative studies are required to evaluate these results.

Keywords: heart failure, cardiac contractility modulation, QRS complex, Holter ECG monitoring, ventricular extrasystole, atrial fibrillation

For citation: Safiullina AA, Uskach TM, Sharapova YS, Kochetov AG, Sapelnikov OV, Tereshchenko SN. Dynamics of Holter electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation on the background of cardiac contractility modulation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1044–1051. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201034

Введение

Нарушения ритма сердца являются одним из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пароксизмальные желудочковые тахикардии значительно ухудшают выживаемость и качество жизни у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В настоящее время сниженная ФВЛЖ считается наиболее изученным и доказанным предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ХСН [1]. ВСС приводит к летальному исходу у 30–50% пациентов с ХСН [2]. Желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков в 75–80% случаев являются главными терминальными аритмиями у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) [3, 4]. Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) ХСН, которая включает β-адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), снижает риск развития желудочковых нарушений ритма и ВСС на 20–40% у пациентов с ХСН [5].

Одним из современных методов лечения ХСН, который дополняет ОМТ, является имплантация прибора для модуляции сердечной сократимости (МСС) [5]. Данный вид лечения, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, где оценивались краткосрочный эффект и безопасность после имплантации прибора, показал улучшение качества жизни и переносимость физических нагрузок у пациентов с синусовым ритмом и ХСН [6]. В настоящее время доступно устройство нового поколения Optimizer Smart®, которое можно применять у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП). Имплантация прибора МСС показана пациентам с ХСН с ФВЛЖ от 25 до 45% и со II–III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) на ОМТ и нормальной продолжительностью комплекса QRS (менее 130 мс). Изучение влияния терапии МСС на динамику желудочковых нарушений ритма сердца и ФП по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) представляет клинический и научный интерес.

Цель исследования – оценка динамики нарушений ритма сердца на фоне МСС-терапии у пациентов с ХСН и

различными формами ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ. В нашей работе мы представляем результаты наблюдения пациентов с имплантированными устройствами Optimizer® Smart в течение 12 мес.

Материалы и методы

В исследование включены 100 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестная ХСНнФВ (ФВЛЖ от 20 до 40%), II–III ФК по NYHA в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН согласно текущим рекомендациям, стабильное состояние в течение последних 30 дней и более. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; нахождение 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 МСС-устройств Optimizer® Smart проводилась в течение 2018–2019 гг.

Установка электродов МСС осуществлялась через подключичную вену, имплантация прибора МСС проводилась с правой стороны грудной клетки. Всем пациентам выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы МСС от сети еженедельно в течение 40–50 мин. Согласно протоколу исследования пациентам до имплантации устройства и через 12 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway)

Сапелников Олег Валерьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5186-2474

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Oleg V. Sapelnikov. ORCID: 0000-0002-5186-2474

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=100)**Table 1. Clinical and demographic patient characteristics (n=100)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [56,0; 66,0]
Мужчины/женщины, абс. (%)	83 (83)/17 (17)
Ишемический/неишемический генез ХСН, абс. (%)	54 (54)/46 (46)
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)	II ФК-41 (41)/III ФК-59 (59)
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]
I, абс. (%)	8 (8)
II, абс. (%)	57 (57)
III, абс. (%)	35 (35)
IV, абс. (%)	0 (0)
ФВЛЖ, %	33 [28; 37]
Длительность ХСН, мес	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес	24 [12; 48]
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	50 (50)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	50 (50)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	30 (30)
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]
ИКД/CRT-D/ЭКС, абс. (%)	24 (24)/1 (1)/3 (3)

Примечание. ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, ЭКС – электрокардиостимулятор.

с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с ЭКГ-синхронизацией и использованием стандартных эхокардиографических позиций в В-, М-, РW-, СW-режимах. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображе-

ние обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным трансторакальной ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВЛЖ (biplane Simpson).

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось 12-канальным регистратором Astrocord® в течение 24 ч.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (*M*) и 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (95% ДИ 5-95%) при нормальном распределении, в виде медианы (*Md*) и значений 25% нижнего и 75% (*Q* 25–75%) при ненормальном распределении.

Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кхи-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Все пациенты после установки прибора наблюдались амбулаторно, и все исследования осуществлялись исходно и через 12 мес наблюдения.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из 100 пациентов, включенных в исследование, 83% – мужского пола. Возраст составил 60 [56,0; 66,0] лет, длительность ХСН на момент включения –

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов во время наблюдения**Table 2. Drug therapy for patients during follow-up**

Препарат	Процент назначения	Средние дозы, мг
ИАПФ	43	
Периндоприл/эналаприл	35/8	5±2,5/27,5±5
БРА	25	
Кандесаран/лозартан/валсартан	5/18/2	8±4/50±25/160±160
АРНИ (сакубитрил/валсартан)	32	200±100
β-Адреноблокаторы	100	
Бисопролол/карведилол/метопролола сукцинат	85/5/10	7,5±2,5/50±25/200±50
Амиодарон	13	200
Дигоксин	15	0,25
АМКР	100	
Эплеренон/спиронолактон	17,5/82,5	50±12,5/25±12,5
Диуретики	100	
Торасемид/фуросемид	65/35	10±5/40±20
Антикоагулянты	100	
Апиксабан/ривароксабан/дабигатран/варфарин	30/45/15/10	10/20/300/25±12,5

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов в общей группе на фоне терапии МСС
Table 3. Dynamics of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring parameters in patients in the general group during cardiac contractility modulation (CCM) therapy

Показатель	Исходные данные (n=100)	Данные через 12 мес наблюдения (n=89)	p
Средняя ЧЖС, уд/мин	70 [62; 70]	72 [63; 82]	0,463
Максимальная ЧЖС, уд/мин	110 [97; 138]	121 [105; 142]	0,062
Минимальная ЧЖС, уд/мин	49 [41; 56]	49 [41; 53]	0,936
Общее количество ЖЭС/сут	330 [64; 2053]	194 [23; 1300]	0,169
Количество пробежек, ЖТ/сут	1 [0; 2,0]	0 [0; 2,0]	0,429
0, абс. (%)	65 (65)	67 (75,3)	0,124
1, абс. (%)	15 (15)	9 (10,1)	0,314
2, абс. (%)	8 (8)	3 (3,4)	0,175
3, абс. (%)	2 (2)	0 (0)	0,181
Более 3, абс. (%)	10 (10)	10 (11,2)	0,783

Примечание: ЧЖС – частота желудочковых сокращений.

более 1 года и продолжительность заболевания – 24 [18; 44] мес. Из всей когорты больных с ХСН 41 имел II ФК (41%), 59 – III ФК (59%), из них по 50 (50%) пациентов, соответственно, имели пароксизмальную и постоянную формы ФП, анамнез ФП составил 24 [12; 48] мес.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации МСС получали ОМТ ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА/АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР, петлевые диуретики) и находились в состоянии компенсации явлений ХСН как минимум 30 дней (табл. 2).

При выполнении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Необходимо отметить, что у 2 пациентов развилось осложнение в виде нагноения ложа МСС, что потребовало удаления системы в первом случае через 1 мес после имплантации, во втором – через 7 мес. В дальнейшем также продолжили наблюдение этих пациентов.

В течение 1 года от различных причин зарегистрировано 9 летальных исходов. У 4 пациентов зарегистрирована ВСС. В 5 случаях причины смерти следующие: расслоение грудного отдела аорты, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, внутричерепная гематома, пневмония.

При динамическом наблюдении на фоне МСС-терапии у пациентов фиксировались значительное клиническое улучшение (через год ФК ХСН снизился до 2,0 [1,0; 2,0] от исходного 3,0 [2,0; 3,0], $p=0,009$) и статистически значимое увеличение ФВЛЖ (с 33 [28; 37] до 38 [34; 44], $p=0,001$). Также через 12 мес отмечено обратное ремоделирование левого желудочка в виде уменьшения размеров (конечный диастолический размер с 66 [62; 71] до 63 [58; 69] мм, $p=0,001$, конечный систолический размер с 55 [49; 61] до 50 [45; 55] мм, $p=0,007$) и объемов (конечный диастолический объем с 202 [173; 250] до 186 [155; 222] мл, $p=0,007$, конечный систолический объем с 137 [110; 182] до 119 [90; 145] мл, $p=0,001$).

В табл. 3 представлены показатели холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) в динамике в общей группе пациентов. Стоит отметить, что через год на фоне терапии МСС у пациентов не выявлено увеличения количества желудочковых нарушений ритма сердца, а также отмечалась тенденция к снижению частоты пароксизмов ФП (у пациентов с пароксизмальной ФП), не достигшая статистиче-

ской значимости. Таким образом, на фоне обратного ремоделирования камер сердца, увеличения ФВЛЖ у пациентов с имплантированным МСС наблюдается отсутствие прогрессирования нарушений ритма сердца.

Ширина комплекса QRS имеет большое значение у пациентов с ХСН для определения тактики ведения и прогноза пациентов. Известно, что с течением заболевания комплекс расширяется, что отражает ухудшение прогноза течения сердечной недостаточности [7, 8].

По данным ЭКГ определена динамика ширины комплекса QRS у пациентов исходно и через 12 мес наблюдения. Получено отсутствие изменения комплекса QRS в течение года течения заболевания – исходно размер комплекса составлял 117 [102; 130] мс, через 12 мес – 116 [102; 130] мс, $p=0,418$.

В дальнейшем с учетом худшего прогноза в отношении желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ФВЛЖ менее 35% мы провели анализ параметров суточного мониторирования ЭКГ и продолжительности комплекса QRS в группе пациентов с ФВЛЖ менее 35 и более 35% на фоне терапии МСС. В обеих группах не выявлено ухудшения как по частоте сердечных сокращений, так и по желудочковым нарушениям ритма сердца на фоне стимуляции импульсами МСС межжелудочковой перегородки правого желудочка. Данные представлены в табл. 4.

Проведен анализ продолжительности комплекса QRS в динамике исходно и через 12 мес наблюдения у пациентов в обеих группах в зависимости от ФВЛЖ, по данным которого статистически значимых результатов не получено (QRS у пациентов с ФВЛЖ более 35% исходно: 109 [100; 120] и через 12 мес 112 [98; 124], $p=0,073$; QRS у пациентов с ФВЛЖ менее 35% исходно: 120 [107; 130] 112 [98; 124], $p=0,358$). Однако выявлено, что в группе пациентов с ФВЛЖ более 35% статистически значимо увеличилось на 19% ($p=0,046$) число пациентов без пробежек ЖТ/сут, в отличие от группы пациентов с ФВЛЖ менее 35%, в которой не выявлено статистически значимой динамики количества пробежек ЖТ/сут, но по количеству пробежек ЖТ/сут, равное 2, в этой группе наблюдалась близкая к статистической значимости тенденция к снижению числа пациентов ($p=0,060$).

Кроме этого, мы провели сравнительный анализ данных ХМЭКГ и продолжительности комплекса QRS в зависимости от формы ФП на фоне 12-месячной терапии МСС. Следует отметить, что независимо от формы ФП также не

Таблица 4. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов в зависимости от ФВЛЖ на фоне терапии МСС**Table 4.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients depending on left ventricular ejection fraction (LVEF) during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с ФВЛЖ более 35%		<i>p</i>	Группа пациентов с ФВЛЖ менее 35%		<i>p</i>
	исходно (<i>n</i> =46)	через 12 мес (<i>n</i> =43)		исходно (<i>n</i> =54)	через 12 мес (<i>n</i> =46)	
Средняя ЧЖС, уд/мин	69 [59; 79]	71 [61; 81]	0,211	70 [64; 84]	72 [54; 83]	0,804
Максимальная ЧЖС, уд/мин	111 [93; 145]	119 [107; 142]	0,070	108 [98; 131]	122 [100; 143]	0,464
Минимальная ЧЖС, уд/мин	46 [41; 54]	48 [48; 54]	0,405	51 [42; 58]	49 [43; 52]	0,408
Общее количество ЖЭС/сут	202 [22; 2093]	107 [16; 702]	0,100	589 [112; 1871]	461 [54; 1518]	0,778
Количество пробежек ЖТ/сут	1,0 [0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,408	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 11,0]	0,689
0	30 (65)	36 (84)	0,046	35 (65)	31 (67)	0,786
1, абс. (%)	6 (13)	3 (7)	0,345	9 (17)	6 (13)	0,613
2, абс. (%)	4 (9)	3 (7)	0,767	4 (7)	0 (0)	0,060
3, абс. (%)	2 (4)	0 (0)	0,169	0 (0)	0 (0)	–
Более 3, абс. (%)	4 (9)	1 (2)	0,194	6 (11)	9 (20)	0,239

Таблица 5. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП на фоне терапии МСС**Table 5.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with permanent AF during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с постоянной формой ФП (<i>n</i> =50), исходно	Группа пациентов с постоянной формой ФП (<i>n</i> =45), через 12 мес	<i>p</i>
Средняя ЧЖС, уд/мин	76 [64; 90]	78 [68; 87]	0,805
Максимальная ЧЖС, уд/мин	124 [106; 156]	135 [119; 154]	0,667
Минимальная ЧЖС, уд/мин	46 [38; 55]	45 [39; 51]	0,434
Общее количество ЖЭС/сут	632 [109; 2551]	650 [102; 1764]	0,695
Количество пробежек ЖТ/сут	1 [0,5; 3,5]	1 [0; 2,0]	0,002
0, абс. (%)	27 (54)	32 (71,1)	0,086
1, абс. (%)	9 (18)	6 (13,4)	0,533
2, абс. (%)	6 (12)	2 (4,4)	0,187
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,346
Более 3, абс. (%)	7 (14)	5 (11,1)	0,672

отмечено прогрессирования нарушений ритма сердца и статистически значимой динамики ширины комплекса *QRS* (группа пациентов с постоянной формой, *QRS* исходно – 120 [102; 130], *QRS* через 12 мес – 116 [98; 143], *p*=0,177; группа пациентов с пароксизмальной формой ФП, *QRS* исходно – 112 [103; 120], *QRS* через 12 мес – 120 [106; 124], *p*=0,154).

В группе пациентов с постоянной формой ФП количество пробежек ЖТ/сут при сравнении ДИ меры центральной тенденции, в частности медианы и квартилей, не выявлено значимых различий. Также не выявлено значимых различий при сравнении числа пациентов в динамике непосредственно по количеству пробежек ЖТ/сут (от 0 до более 3) по статистическому критерию χ^2 , однако явно прослеживаемая при этом тенденция снижения числа пациентов с пробежками ЖТ/сут и увеличения числа пациентов без пробежек ЖТ/сут в конечном итоге при использовании рангового критерия Уилкоксона позволила выявить статистическую значимость снижения количества пробежек ЖТ/сут в динамике наблюдения через 12 мес (табл. 5).

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено статистически значимое снижение общего количества ЖЭС на фоне терапии МСС в течение 12 мес. Результаты представлены в табл. 6.

Ввиду наиболее неблагоприятного прогноза развития желудочковых нарушений ритма и ВСС у пациентов с ишемической этиологией ХСН с учетом наличия рубцовой ткани, являющейся субстратом для инициации желудочковых тахикардий, проведен анализ показателей в зависимости от этиологии ХСН. На фоне терапии МСС в течение года у пациентов в обеих группах не выявлено ухудшения вследствие усугубления нарушений ритма сердца, в частности ЖЭС и пробежек ЖТ. Не увеличилось также количество пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой (2,0 [1,0; 2,0], через год – 2,0 [0,75; 2,0], *p*=0,408 в группе неишемической ХСН и 2,0 [0,25; 2,0], через год – 1,0 [0; 2,0], *p*=0,100 в группе ишемической ХСН). У пациентов с ХСН ишемической этиологии отмечается значимое снижение количества ЖЭС по сравнению с исходным, в группе неишемического

Таблица 6. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне терапии МСС**Table 6.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with paroxysmal AF during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=50), исходно	Группа пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=44), через 12 мес	p
Средняя ЧЖС, уд/мин	66 [59; 77]	67 [59; 76]	0,141
Максимальная ЧЖС, уд/мин	101 [89; 117]	107 [96; 130]	0,063
Минимальная ЧЖС, уд/мин	50 [44; 55]	50 [45; 55]	0,406
Общее количество ЖЭС/сут	217 [42; 1788]	55 [10; 702]	0,055
Количество пробежек ЖТ/сут	0 [0; 1,5]	0 [0; 1,0]	0,141
0, абс. (%)	38 (76)	35 (80)	0,680
1, абс. (%)	6 (12)	3 (7)	0,394
2, абс. (%)	2 (4)	1 (2)	0,639
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
Более 3, абс. (%)	3 (6)	5 (11)	0,354
Общее количество НЖЭС /сут	74 [24; 246]	83 [26; 287]	0,983
Количество пароксизмов НЖТ /сут	1 [0; 5]	0 [0; 3,5]	0,656
0, абс. (%)	33 (66)	31 (70)	0,644
1, абс. (%)	5 (10)	5 (11)	0,831
2, абс. (%)	1 (2)	1 (2)	0,933
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
Более 3, абс. (%)	10 (20)	7 (16)	0,607
Количество пароксизмов ФП/сут	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0,154
0, абс. (%)	14 (28)	19 (43)	0,124
1, абс. (%)	6 (12)	6 (14)	0,812
Более 2, абс. (%)	30 (60)	19 (43)	0,103

Примечание: НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, НЖТ – наджелудочковая тахикардия.

генеза ХСН этот показатель не изменился. У пациентов с ХСН неишемической этиологии наблюдалось удлинение *QRS*, однако медиана не превысила показатель в 130 мс, имеющий принципиальное значение (группа пациентов с ХСН неишемической этиологии, *QRS* исходно – 100 [108; 120], *QRS* через 12 мес – 122 [108; 130], $p=0,018$; группа пациентов с ХСН ишемической этиологии, *QRS* исходно – 122 [108; 130], *QRS* через 12 мес – 119 [103; 131], $p=0,655$). Результаты представлены в табл. 7.

Обсуждение

Как известно, с прогрессированием и течением ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса *QRS*, что ассоциируется с плохим прогнозом [9]. В работе S. Roger и соавт. показано, что в течение 3-летнего периода наблюдения пациентов с имплантированными МСС ширина комплекса *QRS* осталась неизменной [10]. Подобные результаты мы получили и в нашей работе за год наблюдения. Ширина комплекса *QRS* статистически значимо не увеличилась на фоне МСС.

Механизм работы устройства Optimizer представляет собой нанесение импульсов высокой амплитуды (7,5 В и длительностью 22 мс), не вызывающих преждевременное возбуждение клеток, в абсолютный рефрактерный период желудочков [11]. Уже через несколько минут воздействия импульсов МСС можно выявить некоторое увеличение

силы сокращения желудочка, которое проявляется увеличением давления в ЛЖ и скоростью увеличения этого давления (dP/dt_{max}) [12–14]. Увеличение максимальной скорости подъема dP/dt_{max} (показатель систолической функции) по крайней мере на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Наряду с механическими эффектами импульсы МСС вызывают многочисленные изменения на клеточном и молекулярном уровнях, такие как повышение концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, усиление фосфорилирования фосфоламбана, восстановление функции Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула и кальциевых каналов L-типа, и запускают процесс обратного ремоделирования на генном уровне, также снижают степень интерстициального фиброза. В итоге это приводит к обратному ремоделированию миокарда ЛЖ [13, 15, 16].

В экспериментальных работах с МСС доказано, что нанесение сигналов в абсолютный рефрактерный период кардиомиоцитов позволяет повысить сократимость миокарда и не индуцировать нарушения ритма сердца [12–14]. Также, возможно, из-за того, что механизм действия не сопровождается увеличением потребления миокардом кислорода, что показано как *in vitro*, так и *in vivo*, нет проаритмогенного эффекта импульсов МСС [17]. В исследовании F. Zhang и соавт. показано уменьшение количества миокардиального фиброза и отложения коллагена у кроликов с ХСН, подвергшихся терапии МСС, по сравнению с группой контроля, что также позволяет интерпретировать

Таблица 7. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН на фоне терапии МСС**Table 7.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with ischemic and non-ischemic chronic heart failure during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с неишемической ХСН		p	Группа пациентов с ишемической ХСН		p
	исходно (n=46)	через 12 мес (n=41)		исходно (n=54)	через 12 мес (n=48)	
Средняя ЧЖС, уд/мин	76 [68; 84]	79 [66; 87]	0,434	65 [59; 80]	68 [61; 74]	0,831
Максимальная ЧЖС, уд/мин	123 [105; 154]	133 [115; 152]	0,255	105 [90; 122]	96 [109; 130]	0,045
Минимальная ЧЖС, уд/мин	49 [42; 56]	49 [41; 54]	0,400	49 [40; 55]	48 [41; 52]	0,285
Общее количество ЖЭС/сут	145 [15; 1664]	117 [19; 1245]	0,614	897 [110; 2698]	215 [38; 1329]	0,021
Количество пробежек ЖТ/сут	1 [0; 2,0]	0,5 [0; 2,75]	0,789	1 [0; 3,0]	0 [0; 1,75]	0,337
0, абс. (%)	28 (6)	28 (68)	0,470	37 (69)	39 (82)	0,141
1, абс. (%)	10 (21)	5 (12)	0,239	5 (9)	4 (8)	0,872
2, абс. (%)	3 (7)	1 (3)	0,367	5 (9)	2 (4)	0,312
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,348	1 (2)	0 (0)	0,348
Более 3, абс. (%)	4 (9)	7 (17)	0,242	6 (11)	3 (6)	0,389
Общее количество НЖЭС/сут	20 [0; 124]	31 [0; 194]	0,266	53 [0; 181]	39 [0; 176]	0,548

эти данные как снижение риска развития желудочковых нарушений ритма сердца [18].

В исследовании FIX HF-3 проведена оценка проаритмического эффекта устройства Optimizer III с помощью суточного мониторирования ЭКГ и значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахикардии не отмечено, также наблюдалась тенденция к уменьшению частоты возникновения данных аритмий [19]. Аналогичные результаты получены в работе G. Stix и соавт., но подробного описания результатов ХМЭКГ не представлено [20]. В двойном слепом перекрестном исследовании FIX-HF-4, которое включало 164 пациентов, одной из конечных точек стала оценка безопасности с помощью ХМЭКГ частоты и характера аритмий. Все участники рандомизированы на 2 группы [21]. Одной группе проводилась МСС в течение 3 мес, а затем в течение еще 3 мес – имитация метода. Во 2-й группе имитация и МСС проводились, соответственно, в обратной последовательности. Исходно общее количество ЖЭС/ч – 21 [0; 511] и 25 [0; 712], в 1 и 2-й группах соответственно. В периоды включения импульсов МСС ЖЭС/ч составляла 20 [0; 777] и 17 [0; 459] и с 16 [0; 1007] и 15 [0; 764], в периоды выключения, в 1 и 2-й группах соответственно. При сравнительном анализе данных значений статистически значимых различий не получено ни в одной из групп. Таким образом, проаритмогенный эффект терапии МСС, в частности устройства Optimizer, исключен. Возможности применения МСС-терапии в настоящее время стали шире в связи с появлением нового поколения приборов, позволяющих имплантировать 2 желудочковых электрода без предсердной детекции и, соответственно, проводить терапию МСС при наличии у пациентов ФП. В апреле 2020 г. опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового (FIX-HF-5C2) исследования с применением системы Optimizer® Smart с участием 60 пациентов, 15% из которых имели постоянную форму ФП [22]. По данным этой работы, устройство нового поколения обеспечивает сопоставимое количество сигналов МСС при сравнении с трехэлектродным устройством, также улучшает пиковое потребление O_2 и ФК ХСН, но при этом имеет меньше побочных эффектов в связи с наличием только 2 электродов и не вызывает развитие ЖЭС и/или ЖТ.

Наша работа демонстрирует отсутствие влияния МСС на развитие и прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН и ФП в течение года наблюдения, как экстрасистол, так и тахикардии независимо от этиологии и ФВЛЖ (менее 35 или более 35%), снижение частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с ХСН на фоне лечения.

Наиболее важным фактором, способствующим замедлению прогрессирования нарушений ритма у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ, представляется эффект положительного влияния МСС на ремоделирование ЛЖ.

Стоит отметить, что в настоящее время в опубликованных исследованиях, регистрах и клинических наблюдениях результаты ХМЭКГ у пациентов с имплантированными МСС подробно не анализировались.

Таким образом, данные нашего исследования впервые показали положительное влияние терапии МСС на показатели ХМЭКГ при сочетании ХСН и ФП независимо от этиологического генеза СН, формы ФП, а также ФВЛЖ (менее 35 или более 35%).

Заключение

При годовом наблюдении пациентов с имплантированными устройствами МСС Optimizer® Smart получены данные, свидетельствующие об отсутствии прогрессирования желудочковых нарушений ритма на фоне стимуляции межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСН ФП и тенденции к снижению частоты пароксизмов ФП. Данные результаты обусловлены обратным ремоделированием миокарда ЛЖ под воздействием МСС-устройства. Стоит отметить, что динамика проанализированных показателей на фоне МСС-терапии может указывать на улучшение прогноза у пациентов с ХСН, но для оценки данных результатов требуется проведение крупномасштабных сравнительных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
 АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина
 ВСС – внезапная сердечная смерть
 ДИ – доверительный интервал
 ЖТ – желудочковая тахикардия
 ЛЖ – левый желудочек
 МСС – модуляция сердечной сократимости
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий
 ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиография
 NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Klein L, Hsia H. Sudden cardiac death in heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32:135-44. DOI:10.1016/j.ccl.2013.09.008
- Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation*. 1985;72:681-5. DOI:10.1161/01.cir.72.4.681
- Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. *Can J Cardiol*. 2005;21(Suppl. A):37A-40A
- Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120:2170-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4083
- Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hindawi Cardiovascular Therapeutics*. 2019;10. DOI:10.1155/2019/9769724
- Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Int J Cardiol*. 1999;70:171-8. DOI:10.1016/S0167-5273(99)00077-7
- Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91. DOI:10.1067/mhj.2002.122516
- 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. DOI:10.1016/S1053-2498(02)00431-X
- Roger 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
- Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. *Herz*. 2018;43(5):415-22. DOI:10.1007/s00059-018-4710-6
- Morita H, Suzuki G, Haddad W, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2003;9:69-75. DOI:10.1054/jcaf.2003.8
- Imai M, Rastogi S, Gupta RS, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.082
- Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:45-53. DOI:10.1023/a:1009855208097
- Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1784-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.036
- Rastogi S, Mishra S, Zaca V, et al. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*. 2008;110:230-7. DOI:10.1159/000112405
- Burkhardt D, Shemer I, Felzen B, et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Fail Rev*. 2001;6(1):27-34. DOI:10.1023/a:1009851107189
- Zhang F, Dang Y, Li Y, et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):294-302. DOI:10.1159/000445624
- Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:418-27. DOI:10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x
- 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;25:650-5. DOI:10.1016/j.ehj.2004.02.027
- 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;29:1019-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehn020
- Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer SmartSystem: The FIX-HF-SC2 Study. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

