ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шарапова Юлдуз Шамсиддиновна

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ускач Татьяна Марковна

Москва – 2022

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… 4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….. 13
1.1. Проблема сочетания хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий…… 13
1.2. Современная тактика ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий… 23
1.3. Модуляция сердечной сократимости в лечении хронической сердечной недостаточности……. 29
1.3.1. Электрофизиологические механизмы модуляции сердечной сократимости……. 29
1.3.2. Результаты исследований применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с сердечной недостаточностью.... 36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……. 45
2.1. Дизайн исследования……... 45
2.2. Методы исследования……. 50
2.3. Методика имплантации модулятора сердечной сократимости и параметры стимуляции……. 55
2.4. Статистический анализ данных…….. 56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ……... 58
3.1. Результаты ретроспективного анализа данных пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от продолжительности комплекса QRS……. 58
3.1.1. Результаты анализа клинико-инструментальных данных пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от ширины комплекса QRS…… 58
3.1.2. Результаты сравнительного анализа данных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы и ширины комплекса QRS……..…… 67

3.1.3. Анализ прогностического значения ширины комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ….. 73

3.2. Результаты проспективного исследования эффективности модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий ……..…….. 80

3.2.1. Анализ исходных данных клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования у пациентов в наблюдаемых группах……. 80

3.2.2. Результаты сравнительного анализа эффективности модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляцией предсердий …...……. 90

3.2.3. Прогностические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий по результатам 12-месячного проспективного наблюдения.... 106

ОБСУЖДЕНИЕ…… 110

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……. 121

ВЫВОДЫ…….. 122

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 124

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….. 125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ……..... 126

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..... 128

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) имеет широкую распространённость и неблагоприятный прогноз. [23,76,88,152]. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) является исходом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением риска смерти [4,121]. ФП является самым распространенным устойчивым нарушением ритма сердца. Согласно недавним рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020 года, распространенность ФП составляет 43,6 млн пациентов в мире [63]. Несмотря на успехи медикаментозных и хирургических методов лечения ХСНнФВ и ФП, заболеваемость ими и смертность остается высокой и имеет тенденцию к росту [88,103]. Улучшение качества жизни и снижение смертности пациентов, имеющих сочетание этих двух тяжелых заболеваний, остается важной задачей.

Одним из факторов, влияющих на тактику ведения и прогноз пациентов с ХСН, является продолжительность комплекса QRS. С прогрессированием ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом [5,59,71]. В литературе доступно много работ о значимости широкого комплекса QRS у пациентов с ХСН и синусовым ритмом (СР), что связано с применением сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у данной категории пациентов [40,62,102]. К настоящему моменту проведено лишь небольшое количество исследований, изучавших значимость узкого комплекса QRS при ФП и ХСН [46,131].

Наряду с развитием медикаментозной терапии, при которой улучшается прогноз и качество жизни, сохраняется категория больных с ХСН, нуждающихся в нефармакологических методах лечения.

Для пациентов с низкой ФВ ЛЖ, узким комплексом QRS, в настоящее время возрастает интерес к электрофизиологическому методу лечения ХСН – модуляции сердечной сократимости (МСС). Основной механизм действия МСС заключается в нанесении электрических импульсов в межжелудочковую перегородку в абсолютный рефрактерный период желудочков [87,144]. До настоящего времени проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, где продемонстрировано, что МСС способствует улучшению качества жизни, показателей толерантности к физической нагрузке, повышению пикового потребления кислорода и приросту фракции выброса левого желудочка [14,20,84]. Последнее поколение модуляторов сердечной сократимости - Optimizer Smart имеет 2 желудочковых электрода, не требует детекции предсердной активности и создает возможность терапии у пациентов с ХСНнФВ и ФП [85,148]. Большинство клинических исследований по изучению эффективности МСС были проведены у пациентов с ХСНнФВ и СР [14,15,20,84]. Данные о влиянии МСС на течение и прогноз ХСН при наличии ФП в литературе ограничены [85]. Для понимания возможностей модулирующих устройств у пациентов с ХСН и ФП необходимо проведение полноценных клинических исследований. В связи с этим изучение применения МСС у пациентов с ХСН, узким комплексом QRS и различными формами ФП является актуальным.

## Степень разработанности темы исследования

МСС в качестве метода терапии ХСН изучается относительно недавно. В настоящее время положительные эффекты МСС терапии у пациентов с ХСНнФВ и СР изучены в нескольких рандамизированных клинических исследованиях, которые показали улучшение толерантности к физической нагрузке, качества жизни и функционального статуса [14, 20, 106]. В крупном регистре CCM-REG$_{25-45}$ продемонстрировано улучшение показателей эффективности, снижение госпитализации для всех групп в течение 24 месяцев наблюдения после имплантации Optimizer [85]. На основе проведенных клинических испытаний был

осуществлен метаанализ данных пациентов из всех известных рандомизированных исследований, который показал, что МСС обеспечивает статистически и клинически значимые преимущества в показателях функциональной способности и качества жизни, связанных с ХСН [53]. Результаты данных исследований указывают на положительное влияние применения МСС в клинической динамике ХСН. Малоизученным остается влияние МСС на развитие желудочковых нарушений ритма сердца, которое вызывает особую озабоченность при ХСН, поскольку на них приходится большая доля летальных исходов. Точное влияние МСС на возникновение желудочковых нарушений ритма сердца напрямую не изучалось, в частности, у пациентов с ФП. Таким образом, применение метода у пациентов на фоне различных форм фибрилляции предсердий требует дальнейшего изучения.

## Цель исследования

Определить клиническую эффективность метода модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

## Задачи исследования

1. Провести ретроспективный клинико- статистический анализ данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий в зависимости от ширины комплекса QRS.

2. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости на клиническое течение хронической сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке, качество жизни и сократимость миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

3. Изучить влияние модуляции сердечной сократимости на динамику ширины комплекса QRS и частоту развития наджелудочковых и желудочковых

нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

4. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости терапии на прогноз заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

## Научная новизна

Определено положительное влияние модуляции сердечной сократимости на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности при различных формах фибрилляции предсердий. Установлено, что применение данного метода способствует снижению частоты повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В проведенном ретроспективном анализе доказано прогностическое значение продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.

Впервые на основе 12-месячного проспективного наблюдения установлено влияние модуляции сердечной сократимости на клиническое течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию.

Впервые в проспективном исследовании дана сравнительная оценка обратного ремоделирования миокарда по данным эхокардиографии, изменения концентрации мозгового натрийуретического про-пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий при терапии модуляцией сердечной сократимости и только медикаментозной терапией.

Впервые установлена безопасность модуляции сердечной сократимости в отношении развития желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

Впервые показано снижение частоты повторной госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на фоне применения модуляции сердечной сократимости вне зависимости от формы фибрилляции предсердий по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Также установлено, что модуляция сердечной сократимости способствует уменьшению частоты развития пароксизмов фибрилляций предсердий, и снижает частоту госпитализаций, связанных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, фибрилляцией предсердий и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS и требуют оптимизации тактики ведения, в том числе рассмотрения вопроса об имплантации устройств для лечения хронической сердечной недостаточности. Сочетание медикаментозных и хирургических методов терапии хронической сердечной недостаточности позволяет кардинально улучшить течение заболевания и продлить жизнь пациентов.

Модулятор сердечной сократимости Optimizer Smart может применяться у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса как с пароксизмальной, так и с постоянной формой фибрилляций предсердий для улучшения клинического течения сердечной недостаточности, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. Модуляция сердечной сократимости способствует увеличению сократительной способности миокарда и обратному ремоделированию по сравнению с применением только медикаментозной терапии.

Применение модулятора сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

способствует снижению частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также уменьшению числа пароксизмов при пароксизмальной фибрилляции предсердий.

## Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование, включавшее 2 последовательных этапа: первый этап – ретроспективное исследование пациентов с ХСНнФВ с узким и широким комплексом QRS. Основной второй этап работы включал изучение эффективности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

## Положения, выносимые на защиту

1. По данным проведенного ретроспективного анализа пациенты с ХСНнФВ в 60,8% случаев имеют ширину комплекса QRS ≤130 мс. Частота госпитализаций и смертность у пациентов с ХСНнФВ и ФП при широком (>130 мс) и узком комплексе QRS (≤130 мс) являются сопоставимыми. Наличие сопутствующей ФП оказывает более значимое влияние на выживаемость, чем ширина комплекса QRS.

2. Применение МСС терапии на фоне ОМТ в течение 12 месяцев у пациентов с ХСН и ФП ассоциировано со снижением функционального класса (ФК) ХСН, увеличением толерантности к физической нагрузке по сравнению с проведением только оптимальной медикаментозной терапии. МСС способствует улучшению качества жизни пациентов с ХСНнФВ и ФП вне зависимости от формы последней. Применение МСС снижает концентрацию NTproBNP у пациентов с пароксизмальной ФП. МСС улучшает сократительную способность миокарда по данным ЭхоКГ у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП.

3. При применении модуляции сердечной сократимости в течение года наблюдения не выявлено статистически значимого изменения ширины комплекса QRS как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, в то время как на фоне только медикаментозной терапии происходит расширение комплекса QRS при постоянной ФП. МСС не увеличивает частоту желудочковых нарушений ритма вне зависимости от формы ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП МСС приводит к снижению частоты возникновения пароксизмов ФП.

4. Применение МСС ассоциировано со снижением частоты повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП.

## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдаемых больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (514 больных в первой части и 160 - во второй части исследования). Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Положения и результаты проведенного исследования изложены в диссертации в полном объеме.

Основные положения работы доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности «Heart Failure 2021, Online congress from 29 June to 1 July 2021» 29.06.2021; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 9.09.2021 года, Москва, Межрегиональных онлайн-конференциях «Сердечная Недостаточность от А до Я. Как не потерять пациента на этапах оказания медицинской помощи» 07.05.2021 и 08.12.2021 гг.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. Е.И. Чазова» Минздрава России 16 мая 2022 года (протокол №6).

## Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных ХСН и ФП для включения их в исследование, клинической курации и консультировании пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей; выступлениях с устными и стендовыми докладами на конгрессах по кардиологии, внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

## Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 7 печатных работ, из них 5 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками и 36 таблицами, оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной

литературы. Список литературы включает 155 источников, из них 11 отечественных, 144 зарубежных.

# Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Проблема сочетания хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

ХСН представляет собой клинический синдром с симптомами и признаками, вызванными структурно- функциональными нарушениями сердечной деятельности, и сопровождающийся увеличенным уровнем натрийуретического пептида и/или объективными признаками легочного или системного венозного застоя [98,135]. Основными проявлениями ХСН являются одышка и усталость, которые могут ограничивать толерантность к физической нагрузке, и задержка жидкости, которая может привести к застою жидкости по обеим кругам кровообращения [22,151].

ХСН представляет собой многофакторное, системное заболевание, при котором происходит структурное, нейрогуморальное, клеточное и молекулярное повреждение сердца. Эти скоординированные, сложные процессы приводят к чрезмерной объемной перегрузке, повышению симпатической активности, перераспределению кровообращения с развитием клинических симптомов и признаков, которые складываются в неспецифическую клиническую картину [7,140]. Наиболее важным фактором, определяющим исход ХСН, является ее постоянное прогрессирование.

За последние полвека достижения в области профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) были впечатляющими. Показатели смертности, связанные с острым коронарным синдромом, клапанными и врожденными пороками сердца, неконтролируемой гипертензией и многими аритмиями, резко снизились [136]. Однако, ХСН является заметным исключением из этих обнадеживающих тенденций. По статистике, после нормальных родов эта самая частая причина госпитализации [23]. Сердечная недостаточность признана глобальной пандемией, так как она затрагивает приблизительно 26 миллионов населения или от 1% до 2% взрослого населения

по всему миру и ожидается ее значительный рост в ближайшее время [121]. ХСН является огромным бременем для общественного здравоохранения во всем мире, с исключительно высоким уровнем смертности, достигающим до 75% в течение 5 лет [136]. В последние годы бремя сердечной недостаточности увеличивается аналогично четырем вместе взятым наиболее распространенным причинам онкологической патологии (рак молочной железы, предстательной железы, легких и кишечника), что делает ХСН таким же «злокачественным» заболеванием, как и некоторые виды рака [34].

Исследование ЭПОХА ХСН дает возможность судить о распространенности ХСН в европейской части Российской Федерации, согласно имеющимся данным, диагноз ХСН выставлен у 6,8% населения [9]. За 20 лет наблюдения установлено увеличение числа пациентов с ХСН любого ФК на 2,1 % (с 6,1 до 8,2 %), что составляет 3,1 млн населения из расчета на всю Российскую Федерацию на 2019 год, а расчетная выборка больных ХСН в РФ может достигать 12 млн пациентов любого ФК [4].

В настоящее время применяется целый ряд классификационных структур ХСН, на основе таких характеристик, как функциональный класс по NYHA и фракция выброса левого желудочка. Классификация по этиологии ХСН имеет важное значение для прогноза или дифференциального ответа на терапию [22,98]. Важным показателем систолической функции миокарда является ФВ ЛЖ, от уровня которой зависит выбор тактики лечения. В последних клинических рекомендациях Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности выделяют следующие типы ХСН [98]: ХСН со сниженной ФВ ЛЖ- ≤40%, ХСН с умеренно сниженной ФВ - 41–49% и ХСН с сохранной ФВ ЛЖ - ≥50%.

Хотя в последние годы распространенность ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ снизилась, уровень смертности в первой группе пациентов остается высоким [23,52].

Самым частым устойчивым нарушением ритма сердца среди пациентов с ХСН является ФП, оба состояния имеют общие факторы риска развития. В 2017

году в мире насчитывалось 37,6 млн людей с ФП, она присутствует в среднем до 40% пациентов с ХСН [10,99,145].

Данные исследования SOLVD свидетельствуют о том, что распространенность ФП среди пациентов с дисфункцией ЛЖ составляла 6–35%, коррелируя с тяжестью сердечной дисфункции [42]. Анализ данных Фрамингемского исследования сердца показал, что среди 1166 участников с вновь поставленным диагнозом СН 57% имели ФП и среди 1737 пациентов с вновь поставленным диагнозом ФП 37% имели СН [133]. Поскольку ФП и ХСН имеют много общих факторов риска, часто трудно различить, какое заболевание возникает первым, усугубляет ли одно другое или они являются различными фенотипическими выражениями одной и той же основной патологии [28,58].

По длительности аритмии различают впервые выявленную, пароксизмальную, персистирующую, длительно персистирующую и постоянную формы ФП [63]. В обсервационных исследованиях населения в целом было обнаружено, что длительно персистирующая и постоянная ФП являются наиболее часто диагностируемыми формами ФП, на которые приходится от 40% до 50% случаев, а остальные формы распределены между пароксизмальной и персистирующей ФП на уровне от 20% до 30% каждая [103,155]. Недавний анализ исследований PARADIGM-HF и ATMOSPHERE показал, что 35,6% из 15415 пациентов имели ФП, из них 68,8% с постоянной формой ФП, а 30% пациентов имели пароксизмальную ФП [81,103,138].

Существует несколько механизмов, с помощью которых ХСН может привести к ФП, включая перегрузку и увеличение давления в предсердиях, измененную проводимость миокарда, дезадаптивную экспрессию генов и структурное ремоделирование предсердий (рисунок 1) [28]. Из-за общих факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия, диабет, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна, ФП и ХСН неразрывно связаны между собой и имеют общие патофизиологические механизмы [76,86].

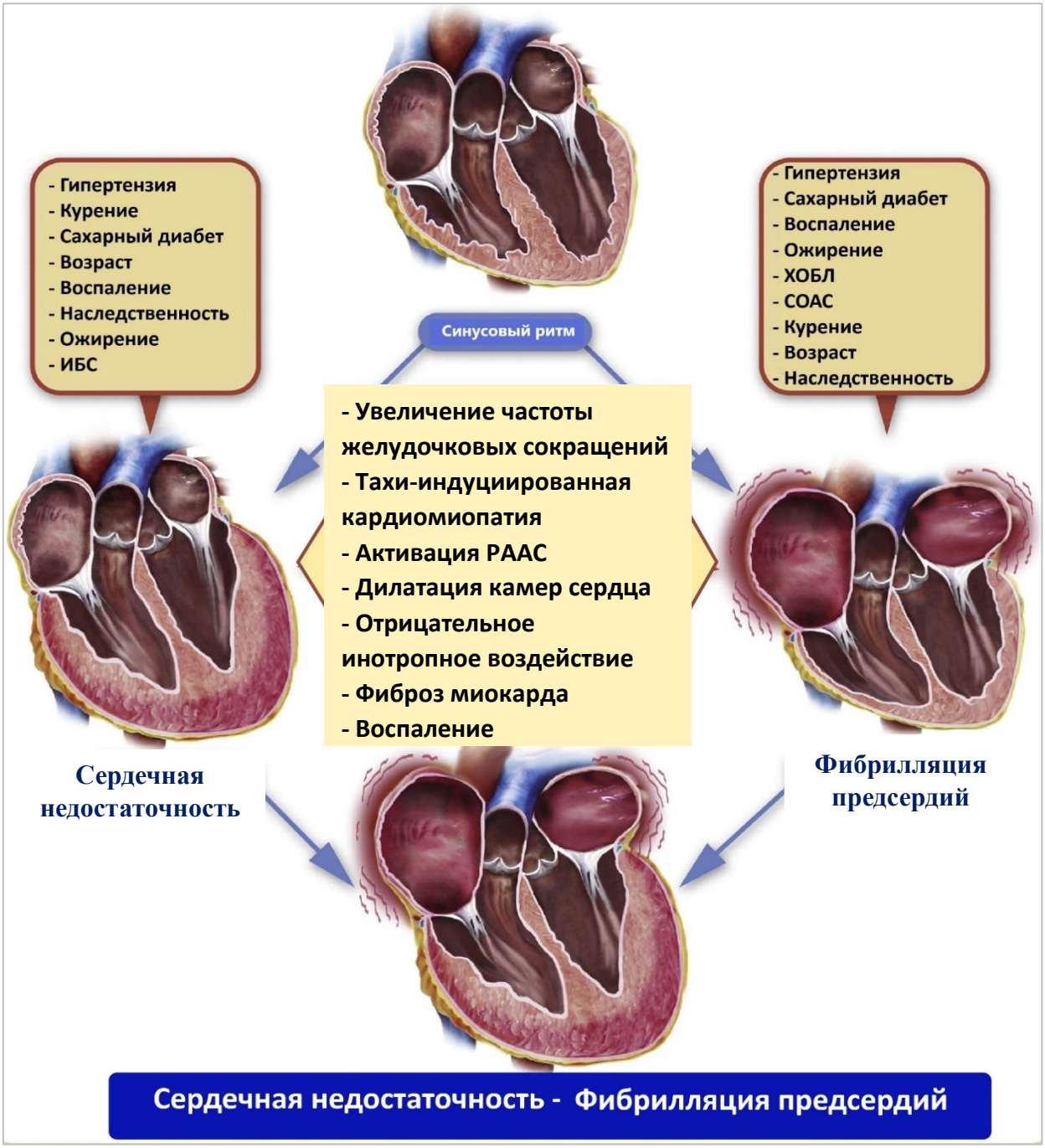


Рисунок 1 – Факторы риска и патофизиология при ХСН и ФП.

Адаптировано из [28]

Примечание: ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких, СОАС- синдром обструктивного апноэ сна, РААС- ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Одним из механизмов, с помощью которого ХСН увеличивает риск развития ФП, является острое и хроническое повышение давления в левом предсердии (ЛП). Повышенное давление и растяжение предсердий способствует рубцеванию и фиброзу, что в итоге приводит к нарушениям проводимости, включая снижение скорости проведения импульсов по предсердиям и

анизотропию миокарда [149]. ФП приводит к снижению сердечного выброса из-за частых желудочковых сокращений, отсутствия адекватного сокращения предсердий, нерегулярного заполнения желудочков и тахииндуцированной кардиомиопатии [55,67]. ХСН и ФП оказывают синергетическое негативное влияние на качество жизни (КЖ), выносливость к физической нагрузке и повторные госпитализации [88].

Вклад предсердий в сердечный выброс утрачивается при ФП, которая может способствовать дисфункции ЛЖ, при котором скорость желудочковых сокращений плохо контролируется. С другой стороны, при ХСН хронически повышается давление в предсердиях с их растяжением, активируя системные нейрогуморальные сигнальные пути, которые влияют на предсердия. Ожидается, что оба компонента приводят к ремоделированию предсердий, способствующему ФП [149]. Действительно, ФП все чаще рассматривается как симптом предсердной кардиомиопатии, вызванной широким спектром патофизиологических процессов, что может быть первым клиническим признаком нарушения функции желудочков [55,67].

**Натрийуретические пептиды при сочетании хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий**

Натрийуретические пептиды являются одними из самых распространенных биомаркеров, определяемых в клинической практике и исследованиях сердечно-сосудистой системы во всем мире. Натрийуретический пептид B- типа (BNP) и N-терминальный фрагмент proBNP (NTproBNP) широко используются в диагностике сердечной недостаточности [104]. Кардиомиоциты экспрессируют и секретируют натрийуретические гормоны, которые играют центральную роль в регуляции артериального давления, объема крови и баланса натрия в плазме. Уровень BNP и его предшественника NTproBNP повышен также при ФП [56]. Было показано, что бремя ФП также связано с повышением уровня NTproBNP [36]. В крупном метаанализе был показан, что наличие высокого уровня натрийуретического пептида и С-реактивного белка ассоциируются с ФП, но

только BNP превосходил хорошо известные клинические переменные в прогнозировании риска ФП [137].

Представляет интерес прогностическая ценность BNP и NTproBNP в лечении ХСН, особенно отрицательная прогностическая значимость, предсказывающая заболеваемость и смертность [75]. В руководстве Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности прописана необходимость определения уровня BNP и NTproBNP (класс IB) в качестве диагностического и прогностического биомаркера или индикатора тяжести заболевания при ХСН и острой декомпенсации СН. Пороговый уровень диагностики ХСН для BNP установлен на уровне 35 пг/мл, а для NTproBNP — на уровне 125 пг/мл при компенсированной ХСН, при острой декомпенсации СН составляют 100 и 300 пг/мл, соответственно [98]. При сочетании ХСН и ФП концентрация NTproBNP применяется выше порогового значения для диагностики только ХСН (400–600 пг/мл), иногда даже при отсутствии диагноза ХСН [126]. Это обусловлено увеличенным высвобождением из миокарда желудочков данного пептида из-за повышенного напряжения стенок при тахикардии [104].

Как при ФП, так и при ХСН увеличение уровня NTproBNP влияет на частоту возникновения декомпенсации ХСН у пациентов с ФП. NTproBNP ассоциировался с отрицательной прогностической ценностью сердечно-сосудистых событий, независимо от статуса ФП. В крупном исследовании с участием 14737 пациентов с ХСНнФВ NTproBNP использовали в качестве маркера сердечно- сосудистой смерти или госпитализации по причине ХСН с ФП и без нее. При уровне NTproBNP> 400 пг/мл, прогностическая ценность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была одинаковой как для пациентов с ФП, так и для пациентов с синусовым ритмом [80]. В исследовании REDHOT у пациентов, поступивших в стационар с одышкой, средний уровень NTproBNP был равен 986 пг/мл и был самым сильным предиктором годовой смерти [96].

У пациентов с ХСНнФВ терапия под контролем NTproBNP по сравнению с терапией под контролем симптомов имела более низкие показатели смертности и

меньшее количество госпитализаций по поводу СН [24]. В исследовании TIME-CHF терапия под контролем NTproBNP была связана с более высокой выживаемостью и меньшей частотой госпитализаций по всем причинам у пациентов в возрасте от 60 до 70 лет [116].

Сложный патофизиологический механизм, связывающий ФП и ХСН, отражает значимость натрийуретических пептидов в диагностике и лечении этих двух состояний, когда они сосуществуют. Многочисленные факторы, влияющие на распространенность каждого состояния, указывают на важность правильной валидации комбинированного лечения на основе биомаркеров [77,80].

**Прогноз пациентов при сочетании хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий**

Сочетание ХСН и ФП имеет отрицательное влияние на сердечно-сосудистые исходы [86]. В последние годы у пациентов с ФП наблюдается улучшение прогноза по риску тромбоэмболических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии [57], в то же время кардиологические осложнения остаются основной причиной неблагоприятного исхода у пациентов с ФП и ХСН. Наличие обоих факторов несет более высокий риск смертности по сравнению с пациентами, не имеющими одного из заболеваний [77,133].

При анализе исследования Women's Health Study было продемонстрировано, что впервые возникшая ФП была связана с 9-кратным увеличением риска вновь возникшей СН до 17,4 на 1000 пациентов в течение 6,8 лет [29]. Кроме того, вновь возникшая СН была ассоциирована с удвоением летального исхода от всех причин и трёхкратным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [117].

В долгосрочном регистре ESC-HF, включавшем 14 964 пациента, где изучался прогноз ХСН в зависимости от уровня ФВ ЛЖ и ритма (ФП, СР) было представлено, что общие показатели смертности и госпитализации были выше у пациентов с ФП. Так, в течение двух лет у пациентов с ХСНнФВ и ФП смерть от любых причин наблюдалось у 20,3%, повторная госпитализация у 22,5%, в то

время как у пациентов с синусовым ритмом 15,3% и 17,8%, соответственно (p<0,001) [152].

Метаанализ недавно опубликованных 14 исследований со значительным числом пациентов (1 948 923), продемонстрировал заметные различия в ключевых исходных характеристиках и долгосрочном прогнозе среди пациентов с ХСН с разными значениями ФВ ЛЖ. Пациенты с ХСНнФВ имели самую высокую частоту госпитализации. Неожиданно самый высокий риск смертности от всех причин приходился на пациентов с ХСНсФВ, а не на пациентов с низкой ФВ ЛЖ, что может быть объяснено высокой долей более пожилого возраста и женщин, и связью с бременем сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, диабет и ФП. Что касается причин смерти, при ХСНнФВ, смертность была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с внезапной сердечной смертью (ВСС). ФП была связана с 11% повышением риска смерти от любых причин у пациентов с ХСН, и оказалась независимым предиктором госпитализации, сердечно-сосудистой смерти и инсульта [91].

Согласно данным анализа MISOAC-AF, смертность от любых причин, а также госпитализация наблюдалась чаще у пациентов с ФП и ХСН, чем у пациентов с ФП без ХСН (рисунок 2) [70].

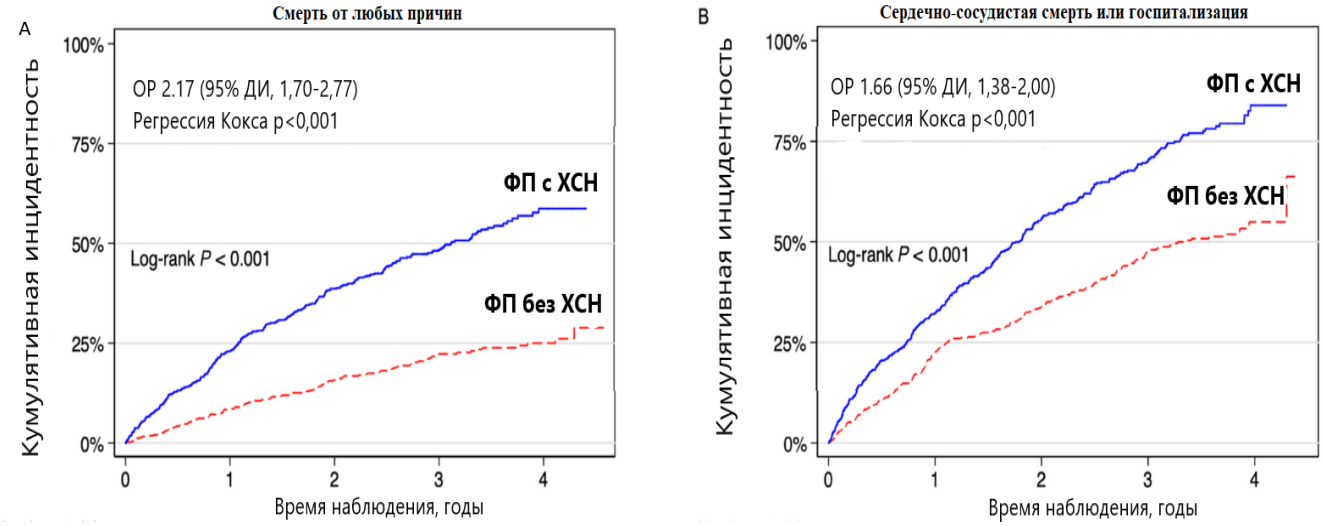


Рисунок 2 – Исходы в зависимости от наличия ХСН у пациентов с ФП: смерть от любых причин значимо чаще у пациентов ХСН, (А). Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация чаще возникает у пациентов с ФП и ХСН, чем у пациентов с ФП без ХСН (В). Адаптировано из [70].

Еще один крупный систематический обзор и метаанализ, изучавший неблагоприятный прогноз сочетания ХСН и ФП продемонстрировал, что летальность от всех причин значительно выше у пациентов с ФП и ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ, хотя риск инсульта и частота госпитализации были аналогичны. Смертность от всех причин была значительно выше при сочетании ХСНнФВ и ФП (n =45100), при этом абсолютные показатели смертности составили 24% по сравнению с 18% в течение 2 лет. Не было выявлено существенных различий в частоте инсульта или госпитализации из-за СН [76]. В крупном метаанализе, включавшем 27 проспективных исследований, было показано, что годичная смертность от любых причин у пациентов с ХСНнФВ составила 43,7%, сердечно-сосудистая смертность – 21,07% (в основном из-за СН и ВСС). Анализ подгрупп также показал, что сочетание ФП значительно увеличивало смертность. Частота госпитализаций была высокой у пациентов с ХСНнФВ и ФП и составила 44,10% за год [90]. Неблагоприятный прогноз, а также снижение качества жизни при сочетании ХСН и ФП у пациентов требует поиска новых методов решения проблемы для данной группы пациентов.

**Желудочковые нарушения ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточности и фибрилляцией предсердий**

Желудочковые нарушения ритма сердца, включающие в себя желудочковую экстрасистолию (ЖЭС), устойчивую/неустойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ), фибрилляцию/трепетание желудочков, а также ВСС при ХСН являются причиной или результатом аномальной электрической активации желудочков, которая приводит к гемодинамически невыгодной работе миокарда, снижая минутный объем сердца [154]. Желудочковые нарушения ритма сердца являются одним из частых коморбидных состояний у пациентов с ХСН.

Пароксизмальные желудочковые тахиаритмии значительно ухудшают выживаемость и качество жизни у пациентов с ХСНнФВ. В настоящее время сниженная ФВ ЛЖ считается наиболее изученным и доказанным предиктором ВСС у пациентов с ХСН [73]. ВСС приводит к летальному исходу у 30–50%

пациентов с ХСН [112]. ЖТ и фибрилляция желудочков в 75–80% случаев являются главными терминальными аритмиями у пациентов с ХСНнФВ [5,154].

В свою очередь ФП может быть триггером злокачественных желудочковых тахиаритмий из-за снижения рефрактерности желудочков при учащенном сердцебиении и изменения длины цикла сократимости, ухудшения сердечного выброса, ишемии миокарда, активации симпатического тонуса и, вероятно, комбинации этих факторов [30].

Известно, что распространенной причиной смерти при ФП является инсульт, однако при сочетании с ХСН увеличивается риск развития ВСС и различных желудочковых нарушений ритма [30,154]. На основании данных исследования ENGAGE AF-TIMI 48 основными предикторами ВСС были определены ФВ ЛЖ <50%, СН III–IV ФК по NYHA и перенесенный инфаркт миокарда (p <0,001 для каждого). Установлено, что ВСС является наиболее частой причиной смерти среди пациентов с ФП, на ее долю приходится 22,3–31,7% всех смертей. По сравнению с пациентами без ФП у пациентов с ФП в 2,5 раза повышен риск ВСС или ФЖ [45].

**Значение продолжительности комплекса QRS при сочетании хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий**

Как известно, с прогрессированием ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом [5,59]. Увеличение ширины комплекса QRS (≥120 мс) на ЭКГ является маркером внутрижелудочковой механической диссинхронии и электрического ремоделирования при сердечной недостаточности [134]. Независимая связь удлинения комплекса QRS и наличия ФП со смертностью предполагает, что они являются факторами риска неблагоприятного прогноза [8,77]. Стоит отметить, что удлинение комплекса QRS происходит у населения в целом, резко увеличиваясь с возрастом, так как физиологическое старение может быть связано с фиброзом в проводящей системе. Продолжительность комплекса QRS связана с размерами сердца и, следовательно,

с полом, а также с артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка и ишемической болезнью сердца (ИБС), даже при субклиническом течении заболеваний. Вследствие диссинхронии и снижения сердечного выброса увеличение продолжительности комплекса QRS более 130 мс в сочетании с ФП способствует дисфункции и ремоделированию миокарда [38,94].

К настоящему моменту проведено лишь небольшое количество исследований, изучавших значение ширины комплекса QRS при ФП и ХСН [46]. В литературе доступно много работ о значимости широкого комплекса QRS при ХСН в целом, что связано с применением СРТ у данной категории пациентов. Удлинение комплекса QRS у пациентов с сердечной недостаточностью, в свою очередь, связано со смертностью от всех причин, повышением частоты разрядов ИКД и индукцией устойчивой ЖТ [107].

## 1.2. Современная тактика ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

### Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

За последние 30 лет наблюдалось развитие множества медикаментозных и интервенционных методов лечения ХСН, направленных на улучшение прогноза и качества жизни пациентов [98]. Фармакологические достижения произвели революцию в области терапии ХСН с введением бета-адреноблокаторов [141], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [43,44], блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [33], антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [118,119], ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) [100] и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (SGLT2) [101,111]. Все они показали снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов ХСНнФВ.

«Современные руководства рекомендуют пациентам с ХСНнФВ оптимальную медикаментозную терапию препаратами, модифицирующими

течение заболевания, и применение ИКД и СРТ в соответствии с фенотипом пациента» (рисунок 3) [11].

Несмотря на высокую распространенность ФП при ХСН, варианты лечения ФП у пациентов с ХСН ограничены. Рекомендуется поддерживать ЧСС в состоянии покоя ниже 110 уд/мин, хотя это достоверно не доказано [58]. Дебаты о выборе тактики частоты или контроля ритма все еще продолжаются. Исследование AF-CHF (atrial fibrillation and congestive heart failure) сравнивало обе стратегии и не показало различий в смертности, инсульте или ухудшении течения ХСН [130].

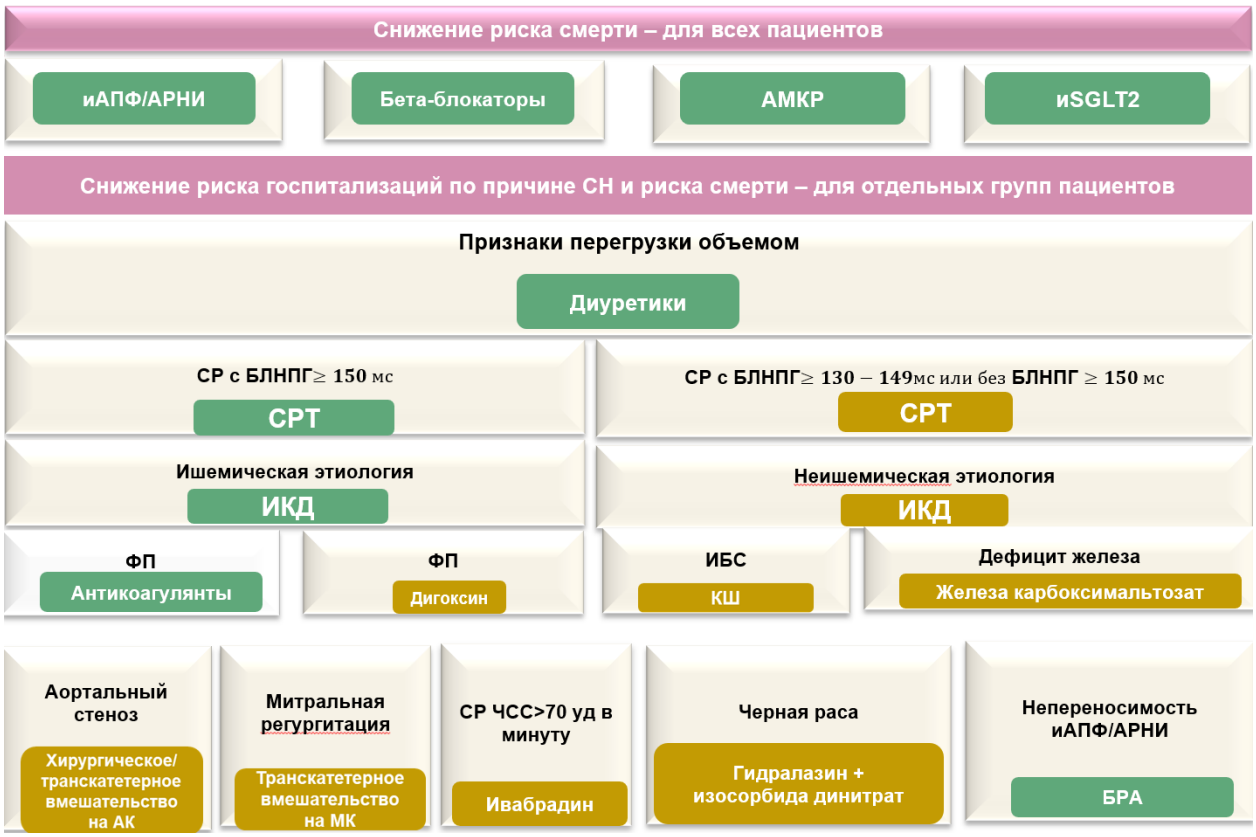


Рисунок 3 – Фенотипический подход для выбора терапии у пациентов с ХСНнФВ. Адаптировано из [98]

Примечание: БЛНПГ-блокада левой ножки пучка Гиса, КШ- коронарное шунтирование, АК-аортальный клапан, МК-митральный клапан.

Что касается медикаментозной терапии контроля частоты при ФП, блокаторы кальциевых каналов не рекомендуются при ХСНнФВ, а дигоксин может быть связан с повышенной смертностью [93]. Бета-блокаторы, которые представляют собой основу лечения ХСН и ФП, не доказали улучшения прогноза

при комбинированных состояниях [78]. Большинство препаратов для контроля ритма, применяемых для восстановления и поддержания СР, противопоказаны при ХСН.

Опубликованный недавно систематический обзор 31 статьи, включающей в общей сложности 75 279 пациентов, показал, что лечение ингибиторами SGLT-2 привело к снижению относительного риска серьезных событий ФП на 25% и аналогичному снижению общего числа событий ФП [113].

Исследование LEGACY продемонстрировало, что уменьшение бремени ФП может быть достигнуто при снижении веса по меньшей мере на 10% [115]. Что касается обструктивного апноэ сна, анализ ORBIT-AF показал, что пациенты с нарушением дыхания во сне, которые использовали непрерывную терапию положительным давлением в дыхательных путях, с меньшей вероятностью имели прогрессирование ФП до постоянной ФП [64]. У пациентов с нарушением дыхания во сне, перенесших абляцию ФП, существует более низкий риск рецидива при использовании непрерывного положительного давления в дыхательных путях, по сравнению с теми, кто этого не делал [122]. Сахарный диабет связан с более высоким риском ФП и может считаться фактором, предрасполагающим к структурным, электрическим и вегетативным изменениям предсердий. Гликемический контроль также связан со снижением риска ФП [41].

Исследование RACE 3 показало, что у пациентов с персистирующей ФП и ХСН фармакотерапия и вмешательства, основанные на устранении факторов риска, повышают вероятность удержания синусового ритма [127]. Таким образом, модификация факторов риска является важной частью ведения ФП у пациентов с ХСН. Лечение ФП является сложной задачей у пациентов с ХСН, хотя успешное ведение может улучшить прогноз [74] (рисунок 4).

Рисунок 4 – Ведение пациентов с ФП и ХСН. Адаптирован из [74]

**Интервенционные методы терапии хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий**

Постоянная оптимизация фармакотерапии, новые мишени лечения и тонкая регуляция патофизиологических процессов (структурных, нейрогуморальных, клеточно-молекулярных) пытаются удержать компенсаторные механизмы в физиологическом диапазоне. Помимо ОМТ варианты интервенционной и хирургической терапии дают новые шансы в лечении ХСН. Например, СРТ улучшает клинический статус и функцию левого желудочка, но подходит для меньшинства пациентов с ХСНнФВ, ИКД применяется для первичной и вторичной профилактики ВСС, механическое поддержание насосной функции ЛЖ различными устройствами (HeartMate) эффективно при тяжелой сердечной недостаточности [98].

Последние достижения в технологии имплантируемых устройств при ХСН привели к инновационным решениям, которые преодолевают недостатки, связанные с традиционными устройствами. Безэлектродные кардиостимуляторы

[125], подкожные и внесосудистые имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы [89] устраняют осложнения, связанные с имплантациями электродов обычных ЭКС или ИКД. Кардиостимуляция пучка Гиса (Гиссиальная стимуляция) является более физиологичным методом и позволяет избежать нежелательных последствий, связанных с длительной стимуляцией правого желудочка [12]. Имплантируемые мониторы давления в легочной артерии помогают вести пациентов с ХСН и сокращают частоту госпитализации [16]. Стимуляция диафрагмального нерва, используется для лечения СОАС, который является фактором риска ХСН [49]. MitraClip - система для транскатетерной реконструкции митрального клапана, которая является вариантом лечения для отдельных групп пациентов с первичной или вторичной митральной регургитацией [17,54]. Хотя дальнейшие долгосрочные исследования по многим из этих новых технологий все еще продолжаются, ожидается, что эти устройства станут незаменимыми терапевтическими средствами в расширяющемся сердечно-сосудистом арсенале.

Исследование CASTLE-AF показало, что применение катетерной аблации ФП превосходит антиаритмическую терапию за счет улучшения ФВ ЛЖ, поддержания синусового ритма и снижения смертности и госпитализации [97]. В исследовании CABANA, где изучалось эффективность катетерной аблации ФП по сравнению с лекарственной терапией, 15% пациентов имели застойную ХСН. Анализ подгрупп пациентов с ХСН из исследования CABANA показал, что катетерная аблация привела к клинически значимому улучшению выживаемости, уменьшению числа рецидивов ФП и улучшению качества жизни по сравнению с лекарственной терапией [110]. Аблация против амиодарона для лечения ФП у пациентов с ХСН и ИКД/СРТ в исследовании AATAC показала, что катетерная аблация ФП была более успешной в поддержании СР, чем амиодарон в течение 2-летнего наблюдения ($p<0,001$). Показатели госпитализации и смертности были значительно ниже в группе аблации [39]. Однако, другое исследование AMICA, не выявило какой-либо пользы катетерной абляции у пациентов с ФП и ХСН [82]. Тем не менее, поскольку кумулятивные данные свидетельствуют об улучшении

результатов аблации ФП у пациентов с ХСН, большинство последних рекомендаций поддерживают катетерную аблацию в качестве лечения ФП первой линии в соответствующих условиях [58, 63].

СРТ в сочетании с ОМТ у пациентов с симптоматической ХСНнФВ и увеличенной продолжительностью комплекса QRS улучшает симптомы сердечной недостаточности, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам и снижает количество госпитализаций и смертность [32]. СРТ включает в себя кардиостимуляцию как правого, так и ЛЖ одновременно для повышения эффективности работы миокарда [147]. От 25% до 50% пациентов, обращающихся за СРТ, имеют ФП, хотя пациенты с ФП недостаточно широко представлены в рандомизированных клинических исследованиях по СРТ [147]. Немаловажным фактором, определяющим эффективность СРТ является достаточная бивентрикулярная стимуляция. При ФП из-за частого и нерегулярного сокращения желудочков снижается эффективность бивентрикулярного захвата и согласно исследованиям [62,109] пациенты с ФП и СРТ имеют повышенный риск смертности. У большинства пациентов с ФП адекватная стимуляция достигается аблацией атриовентрикулярного узла, некоторые исследования показали улучшение выживаемости при данной тактике [50,51]. Хотя частота ответа ниже у пациентов с ФП, СРТ все же следует проводить у соответствующих пациентов, когда любая попытка восстановления контроля над частотой навязывания абсолютно необходима. Важно обеспечить бивентрикулярную стимуляцию как можно ближе к 100% и свести к минимуму количество неуместных разрядов ИКД и неоправданное срабатывание СРТ [75,132]. Однако недостаточная доказательная база аблации АВ узла у пациентов с ФП перед СРТ и показания к проведению аблации атриовентрикулярного узла все еще являются предметом обсуждений [102,143].

У большого количества пациентов с сердечной недостаточностью продолжительность комплекса QRS составляет менее 130 мс [72,94] и в настоящее время им не рекомендуется проводить СРТ. Результаты исследования EchoCRT показывают, что у пациентов с ХСН и длительностью комплекса QRS

<130 мс не только не было пользы от СРТ, но также была потенциально более высокая смертность [131]. Несмотря на тщательные критерии отбора, примерно 30% пациентов не получают пользы от СРТ, что подчеркивает необходимость применения альтернативных устройств для лечения в этой популяции [40]. Особенности ведения пациентов с ХСНнФВ и узким комплексом QRS при наличии ФП являются актуальной проблемой и требуют изучения

Одним из новых методов для лечения ХСН является модуляция сердечной сократимости, которая может устранить пробел в лечении для многих пациентов, не имеющих показаний для СРТ.

## 1.3. Модуляция сердечной сократимости в лечении хронической сердечной недостаточности

### 1.3.1. Электрофизиологические механизмы модуляции сердечной сократимости

В настоящее время возрастает интерес к относительно новому электрофизиологическому методу лечения ХСН, такому как МСС. Использование метода МСС не зависит от длительности комплекса QRS, следовательно, может быть показано пациентам, не подходящим для проведения СРТ [83], а пациенты с QRS <130 мс составляют 60–70% всех пациентов с ХСНнФВ [94]. МСС осуществляется за счет подачи электрических импульсов в абсолютный рефрактерный период желудочков, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда в кислороде [10,68,139]. Поскольку механизм действия МСС отличается от механизма действия СРТ, можно ожидать, что эффект МСС не зависит от работы СРТ и, возможно, дополняет ее. МСС можно применять у пациентов, у которых СРТ не улучшает симптомы сердечной недостаточности [83].

Исследования, которые породили концепцию МСС, были впервые проведены в 1960-х годах Wood E.H. и его коллегами [150]. Эти эксперименты показали, что при повышении напряжения плато потенциала действия (фаза 3)

увеличивалась и сократительная сила кардиомиоцитов. Дальнейшие исследования показали, что это было связано с повышенной кальциевой нагрузкой саркоплазматического ретикулума [92]. Последующие исследования волокон сердечной мышцы кроликов, показали, что аналогичные эффекты на сократимость могут быть достигнуты, когда мышцы подвергались воздействию электрических полей высокой интенсивности во время плато потенциала действия [153]. Внеклеточные поля были названы сигналами модуляции сократимости сердца.

**Механизм действия модуляции сердечной сократимости**

Механизмы, которые приводят к клиническому улучшению, делятся на две категории: улучшение обмена кальция и нормализация патологической экспрессии генов при ХСН [25,92,123].

Сократительная сила кардиомиоцитов во многом зависит от концентрации кальция в цитозоле клетки [92]. Процесс сокращения начинается, когда необходимое количество кальция через кальциевый канал L-типа поступает в клетку и раздражает рианодиновые рецепторы в саркоплазматическом ретикулуме, чтобы освободить содержимое кальция в цитозоль [35]. Именно этот кальций отвечает за присоединение актина к миозину, что приводит к скольжению миофиламентов и выработке сокращения. Кальций должен быть удален из цитозоля, чтобы обеспечить диссоциацию миофиламентов. Обратному поглощению кальция в саркоплазматический ретикулум способствует белок SERCA2a. Было выявлено, что МСС фосфорилирует белок фосфоламбан, который в своем нефосфорилированном состоянии ингибирует функцию SERCA2a (рисунок 5) [79]. После фосфорилирования фосфоламбан отделяется от SERCA2a, и его способность перекачивать кальций обратно в саркоплазматический ретикулум увеличивается, тем самым улучшая обратный захват кальция [61,123]. Imai M. и соавторы на эксперименте у собак с СН показали, что МСС в раннем периоде усиливает фосфорилирование

существующего белка фосфоламбана в течение всего лишь 2 ч после применения сигнала. Фосфорилирование фосфоламбана усиливает связывание кальция саркоплазматического ретикулума за счет повышения активности и/или сродства SERCA-2a к кальцию. В свою очередь, это усиливает внутриклеточную цикличность кальция и, следовательно, сократимость[68].

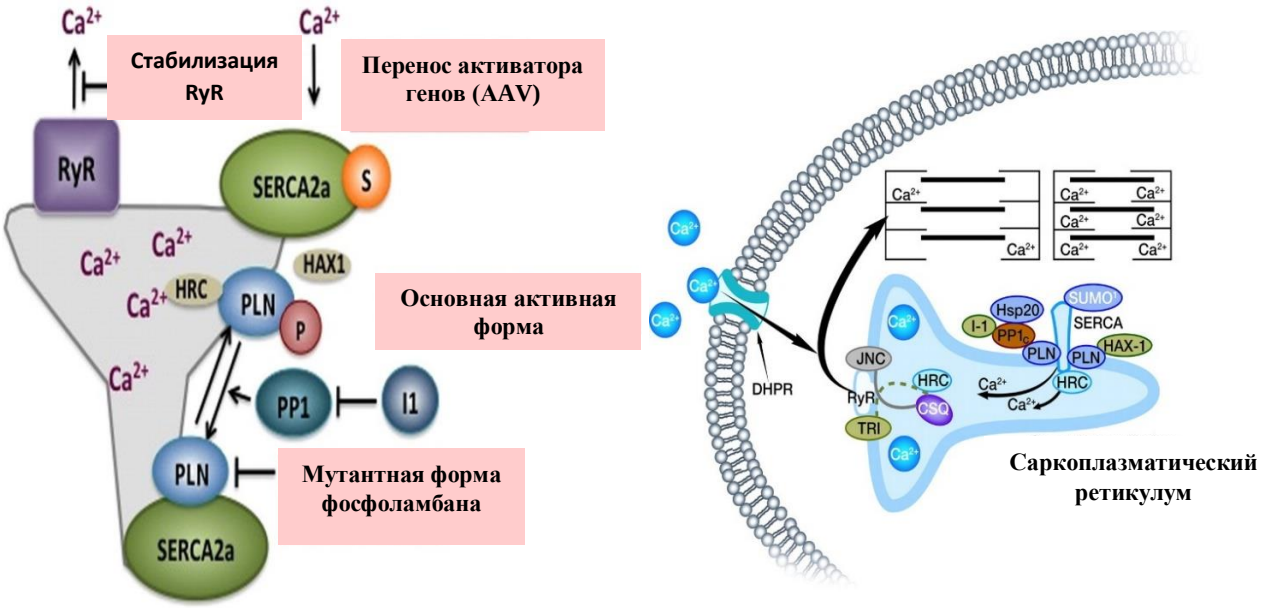


Рисунок 5 – Стратегии улучшения обмена кальция и его содержания в саркоплазматическом ретикулуме при сердечной недостаточности Адаптировано из [79]

При ХСН экспрессия генов патологически изменяется, в том числе ответственных за обмен и регуляцию кальция (RyR2, SERCA, ATP2A2, SRI и др.). В экспериментальных условиях было установлено, изменение внутриклеточного кальция вызывает изменение в экспрессии генов [68]. Было проведено биопсийное исследование на собаках, чтобы выяснить локальное и отдаленное влияние МСС на экспрессию генов. Неудивительно, что ранняя экспрессия генов (во время имплантации устройства и начала терапии) выявила локальное улучшение (в месте имплантации электрода), но такая активность не была продемонстрирована отдаленно. Однако через 3 месяца как локальные, так и отдаленные участки показали улучшение экспрессии генов, подтверждая, что произошел глобальный эффект, возможно, из-за улучшения функции ЛЖ [68]. Данная гипотеза в дальнейшем была изучена Butter C. и соавторами (рисунок 6).

Было высказано предположение, что электромагнитные поля МСС способствуют ускорению переноса электронов, которые, в свою очередь, взаимодействуют с электронами ДНК и могут стимулировать транскрипцию. Впоследствии водородные связи, связывающие две нити ДНК дестабилизируются [25].

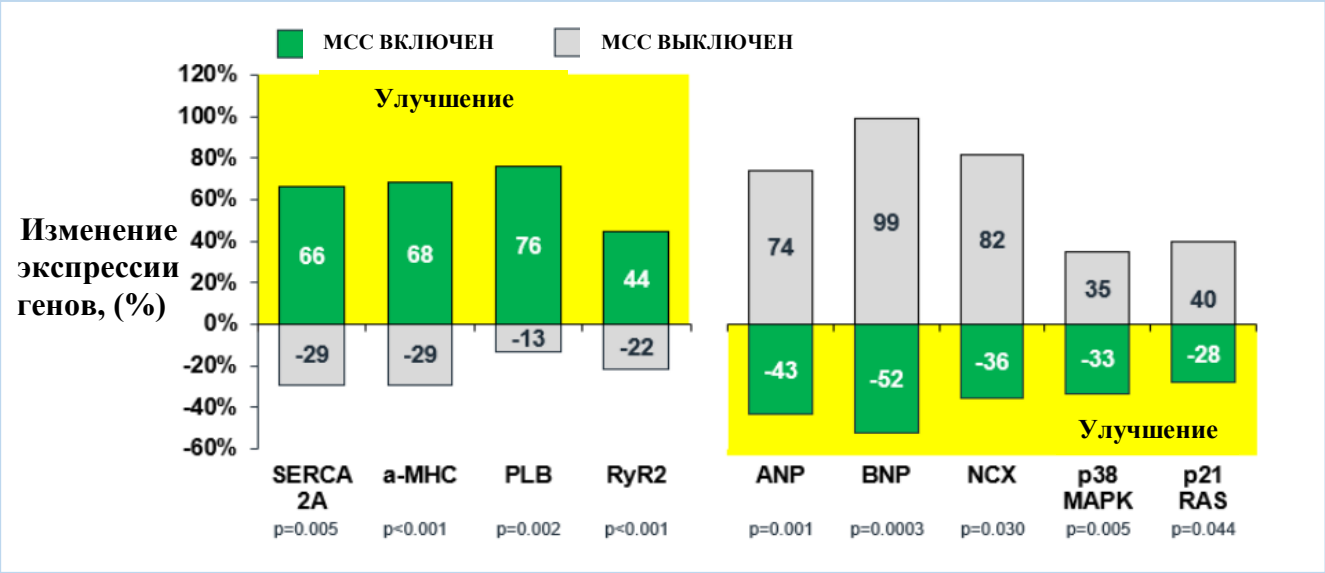


Рисунок 6 – МСС увеличивает экспрессию набора генов, которые подавляются при ХСН (тяжелая цепь альфа-миозина, SERCA 2a, фосфоламбан и рецепторы рианодина). Однако, когда лечение МСС было прекращено, эти гены снова подверглись пониженной регуляции, как показано в левой части рисунка 6. Гены, экспрессия которых повышается при ХСН (натрийуретические пептиды А- и В-типа (ANP, BNP), протеинкиназа, активируемая митогеном, p38 и p21 Ras), при включении МСС наблюдалось снижение этих генов до нормального уровня, в то время как она повышалась когда МСС выключен. Адаптировано из [25]

Биопсия эндо- и миокарда, полученная от подгруппы из 11 пациентов, участвовавших в исследовании FIX-HF-4, оценивалась на предмет изменений в экспрессии генов. Было обнаружено, что профиль экспрессии генов ХСН изменился (в сторону нормы) у пациентов, получавших МСС [25].

В целом, достижение положительной динамики при МСС можно разделить на 3 периода (рисунок 7) [25,68]. Ранний период продолжается в течение нескольких минут или часов. Местное распространение импульса приводит к фосфорилированию ключевых белков, улучшению обмена кальция и увеличению локальной сократимости. Некоторые из непосредственных полезных изменений

вызваны нейрогормональными изменениями, которые происходят вследствие активации афферентных парасимпатических сигналов из-за усиленного сокращения в межжелудочковой перегородке. Промежуточный период- в течение нескольких недель происходит реверсия аномальной экспрессии генов, связанных с ХСН. Это включает в себя фенотипический разворот эмбриональных генов в более нормальную и взрослую программу генов. Поздний период- в течение нескольких месяцев проявляются признаки обратного ремоделирования миокарда желудочков. Пациенты часто начинают испытывать улучшение в течение нескольких недель после начала МСС-терапии с дальнейшим улучшением [25,68,123].

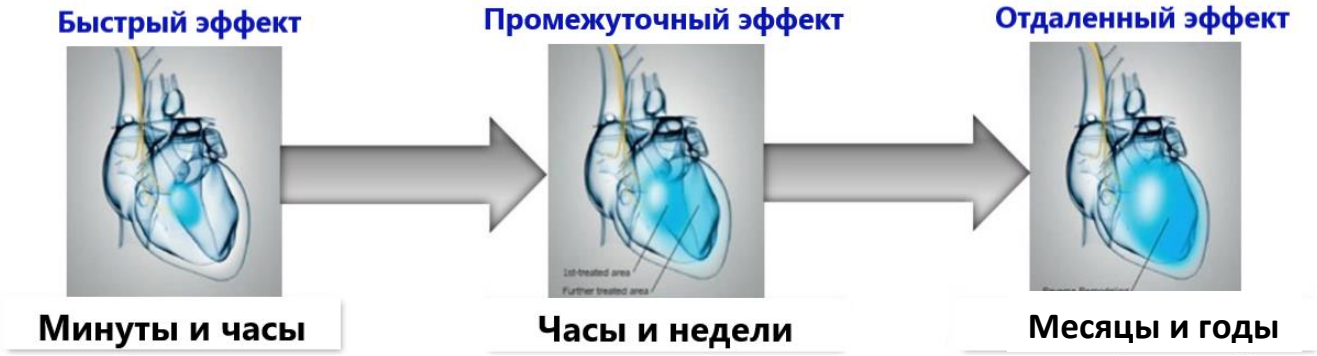


Рисунок 7 – Локальное и глобальное воздействие МСС на миокард в зависимости от продолжительности стимуляции. Адаптировано из [25,65,68]

Сигналы МСС представляют собой электрические импульсы, доставляемые в течение абсолютного рефрактерного периода (рисунок 8). Сигналы МСС доставляются через ~30 мс после обнаружения начала комплекса QRS в рефрактерном периоде и состоят из двухфазных электрических импульсов. Амплитуда сигнала может быть установлена между минимальным 4,0 В и максимальным значением 7,5 В в зависимости от переносимости пациента (более высокие значения являются предпочтительными), а фаза длительности импульса может быть запрограммирована на одно из четырех возможных значений между 5,14 мс и 6,60 мс. Стимулирующая линия обычно состоит из двух двухфазных импульсов общей продолжительностью 20,5–22,5 мс [139].

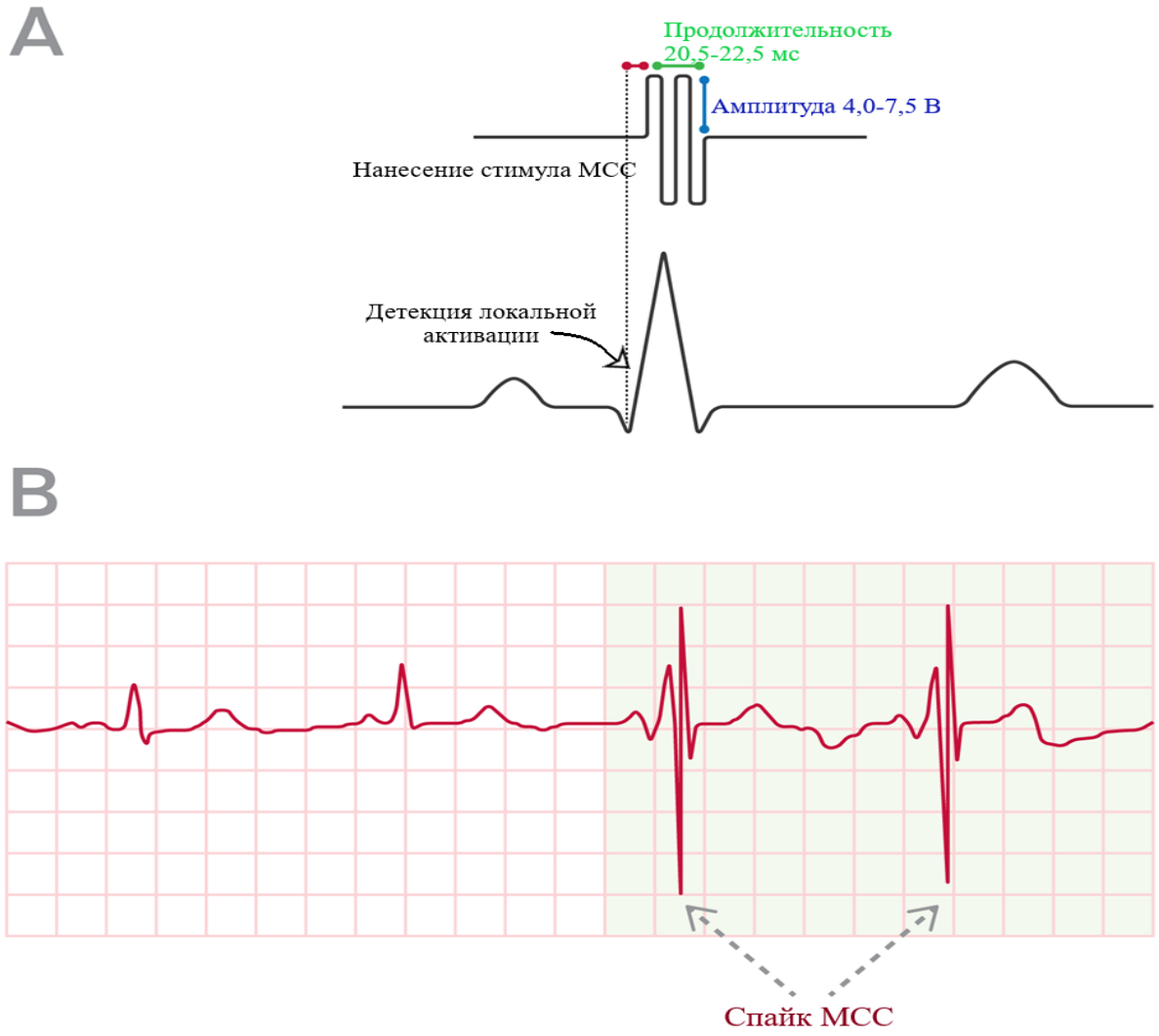


Рисунок 8 – Пример двухфазного прямоугольного сигнала МСС, наносимого в абсолютный рефрактерный период (А). Стимул МСС на ЭКГ во время рефрактерного периода (В). Адаптировано из [25,87,139]

Сигналы МСС не приводят к возникновению сердечного сокращения или нового потенциала действия и тем более не оказывают влияния на последовательность электрической или механической активации и не набирают дополнительные сократительные элементы. На этом основании сигналы МСС называются «невозбуждающими» [25,139,106].

«Стандартное терапевтическое время стимуляции МСС составляет 7 часов в сутки. Амплитуда стимуляции 7,5 В является наиболее эффективной, а процент стимуляции за сутки должен быть не менее 70%» [10].

МСС осуществляется системой Optimizer от Impulse Dynamics (Германия). До настоящего времени семейство устройств Optimizer эволюционировало (2001-

2017 гг) и перетерпело улучшение в каждом поколении (рисунок 9). Предыдущие модели Optimizer III и Optimizer IV (2013) имели три электрода (один предсердный и два желудочковых). Изначально пациенты с сопутствующей ФП исключались из исследований, так как Optimizer с тремя отведениями требовал обнаружения зубца P [128].

Рисунок 9 – Эволюция устройств Optimizer для модуляции сердечной сократимости. Адаптировано из [65]

Optimizer Smart, имеющий два желудочковых электрода и не требующий детекции предсердной активности, является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСНнФВ и ФП [10,148]. Optimizer Smart (без ввода предсердного электрода) имеет дополнительное преимущество, заключающееся в уменьшении осложнений, таких как системная инфекция и тромбоз верхней полой вены, риск которых кумулятивно увеличивается в зависимости от количества имплантированных сердечных электродов [148]. Система может быть имплантирована больным с КВД или ресинхронизирующими системами и не взаимодействует с ними [85]. Более того, в Optimizer Smart в качестве дополнительной меры предосторожности был введен предел частоты

желудочковых сокращений до 110 уд/мин, чтобы ингибировать МСС во время возможных эпизодов желудочковой тахикардии и при тахисистолической ФП [142].

Система Optimizer включает в себя генератор импульса, программатор и беспроводное зарядное устройство (рисунок 10).

**Программатор** **Имплантируемый генератор импульса** **Зарядное устройство**

Рисунок 10 – Комплектующие устройства системы Optimizer Smart. Адаптировано из [66]

Имплантация системы Optimizer аналогична другим внутрисердечным устройствам [128]. Важно отметить, что генератор системы Optimizer имеет аккумуляторную батарею. Пациент может заряжать аккумулятор дома, что необходимо делать еженедельно [26,66]. Это преимущество отличает его от других внутрисердечных устройств, которые требуют периодической процедуры замены генератора в конце срока службы батареи. По сравнению с другими внутрисердечными устройствами, перезаряжаемая функция выгодна тем, что будущие процедуры реимплантации не нужны [26].

### 1.3.2. Результаты исследований применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

На сегодняшний день по всему миру имплантировано более 3500 устройств МСС [85]. В декабре 2018 года впервые была одобрена имплантация устройства МСС Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и

медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для пациентов с ХСН III ФК, синусовым ритмом, узким комплексом QRS, на фоне медикаментозной терапии [65]. Данные недавнего исследования FIX-HF-5-C2, в котором изучалась двухэлектродная система, включали 15% пациентов с постоянной ФП. Результаты показали, что эта система обеспечивала эквивалентные дозы МСС как пациентам с ФП, так и пациентам с СР, с аналогичными профилями эффективности и безопасности [148]. Основываясь на результатах данных FIX-HF-5C, FDA одобрило терапию устройством Optimizer Smart в октябре 2019 года [66,123].

Метод МСС терапии прописан в клинических рекомендациях по ХСН Минздрава России (УУР В, УДД 2) [7]. В руководстве европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности МСС находится в разделе изучаемых и оцениваемых устройств для лечения ХСН [98].

Положительные эффекты МСС терапии у пациентов с ХСН были продемонстрированы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, которые показали улучшение толерантности к физической нагрузке, качества жизни и функционального статуса [14,20]. В 2006 г. первое проспективное рандомизированное двойное слепое пилотное исследование МСС терапии (FIX-HF-5 pilot study) с участием 49 пациентов в течение 6 месяцев подтвердило целесообразность и безопасность данного метода [106].

Безопасность и эффективность МСС была дополнительно установлена с технико-экономическим обоснованием в рандомизированном двойном слепым перекрестным дизайном исследовании FIX-HF-4, проведенном в Европе и опубликованном в 2008 г [20]. Было включено 164 пациента, которым имплантировали МСС (с тремя электродами). Половина участников была рандомизирована в группу включения устройства на 3 месяца, а затем выключения на 3 месяца. У другой половины устройство было выключено на 3 месяца, а затем включено на 3 месяца. До этого, через 3 и 6 месяцев, включенных в исследование пациентов оценивали по ТШХ, пиковому потреблению кислорода $VO_2$ и качества жизни по Миннесотскому опроснику (МО).

Первичными конечными точками были улучшения пика $VO_2$ и качества жизни. Значительный эффект плацебо наблюдался в обеих группах через 3 месяца с умеренным улучшением пикового $VO_2$ (0,40 и 0,37 мл/кг/мин). У пациентов, переведенных на активное лечение через 3 мес, наблюдалось сохранение или продолжающееся клиническое улучшение по всем параметрам. У пациентов, которым МСС была отключена через 3 мес, клиническое состояние вернулось к исходному уровню. Через 6 мес у пациентов с активной терапией МСС значение пикового VO2 было увеличено до 0,99 мл/кг/мин по сравнению с пациентами, у которых устройство было выключено (рисунок 11).

Важно отметить, что не было существенной разницы в нежелательных явлениях между обеими группами. Кроме того, не было изменений в срабатывании ИКД, бремени желудочковой аритмии, измеренных с помощью суточного монитора ЭКГ.

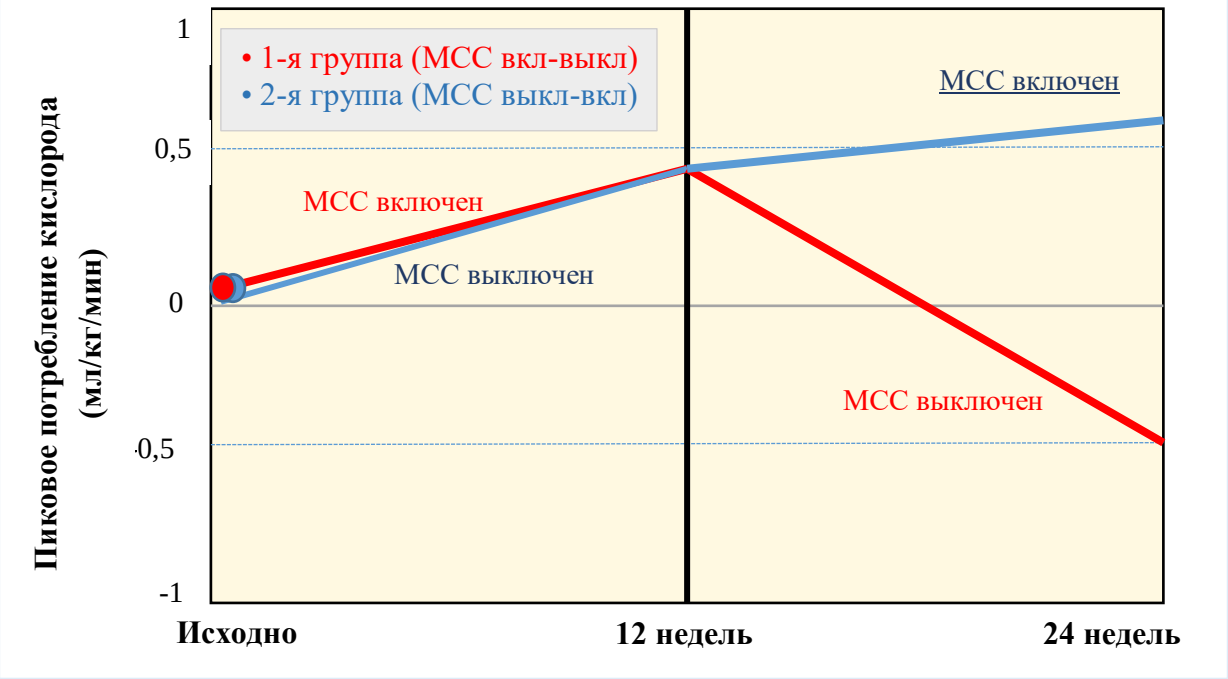


Рисунок 11 – Результаты исследования Fix-HF-4: на первом этапе в обеих группах отмечалось улучшение пикового потребления $O_2$ через 12 недель. На втором этапе продолжалось улучшение потребления кислорода в группе включенного МСС, в то время как в группе выключенного МСС пиковое потребление $O_2$ снизилось. Адаптировано из [20]

Базовое исследование FIX-HF-5, опубликованное в 2011 году, оценивало безопасность и клинические преимущества МСС с ОМТ по сравнению с ОМТ в большой рандомизированной популяции пациентов без слепого метода [69]. Всего было включено 428 пациентов, первичной клинической конечной точкой исследования было >20% улучшение вентиляционного анаэробного порога (ВАП) (рисунок 12). Перед имплантацией, через 3 и 6 месяцев, включенные в исследование пациенты оценивались по ТШХ, ВАП, пиковому $VO_2$, ЭхоКГ и МО. FIX-HF-5 не достиг своей основной конечной точки. Однако вторичные конечные точки были достигнуты с улучшением пикового VO2 (на 0,65 мл/кг/мин; p=0,024) и улучшение качества жизни по МО (на -9,7 балла; p<0,0001) по сравнению с ОМТ. В исследовании была достигнута первичная конечная точка безопасности, а именно смертность и частота госпитализации по всем причинам по сравнению с ОМТ. Интересно, что анализ подгрупп исследования FIX-HF-5 показал, что клинические преимущества были более выражены у пациентов с более высокими значениями ФВ ЛЖ (>25%) и в подгруппе пациентов с III ФК ХСН. Пиковое $VO_2$ улучшилось на 1,31 мл/кг/мин (p=0,001) по сравнению с ОМТ [15].

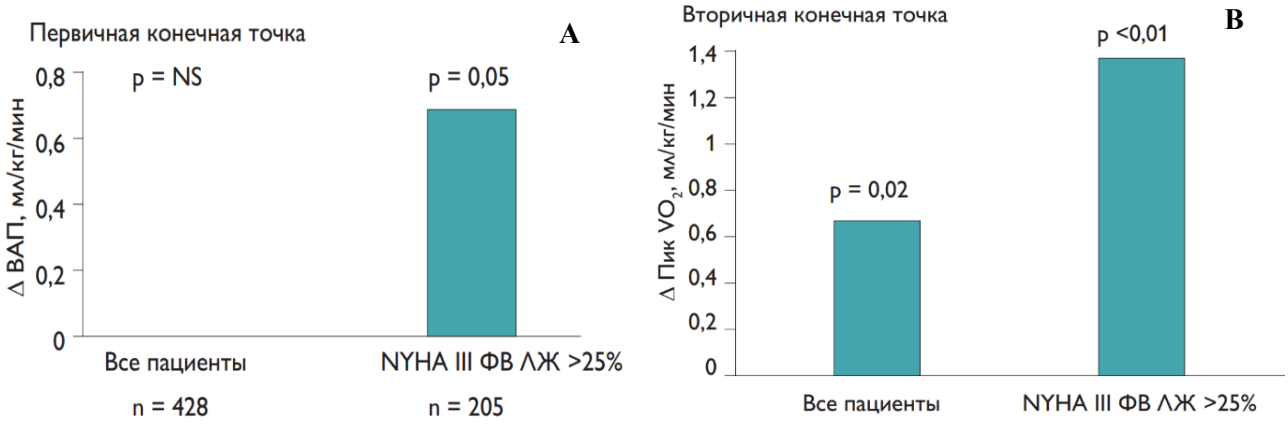


Рисунок 12 – Результаты исследования Fix-HF-5: отмечается достоверное улучшение вентиляционного анаэробного порога в первичной конечной точке (A); улучшение пикового потребления кислорода через 6 мес, это наиболее заметно в подгруппе пациентов с III ФК ХСН. Адаптировано из [15,69]

В дальнейшем это было подтверждено в исследовании FIX–HF–5C, включавшее 160 пациентов с симптомной ХСН III или IV ФК по NYHA, шириной комплекса QRS не более 130 мс и уровнем ФВ ЛЖ от 25% до 45% [14]. Пациенты

в группе МСС имели статистически значимое улучшение по функциональному классу NYHA, шкале МО и ТШХ с комбинированным снижением частоты госпитализаций и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с 10,8% в контрольной группе до 2,9% в группе МСС (p=0,048) [14].

В настоящее время не существует однозначного мнения, есть ли разница в эффективности МСС терапии у пациентов с различной этиологией ХСН. Проведены работы, изучавшие взаимосвязь этиологии ХСН и эффективности МСС. В одноцентровом исследовании MAINTAINED, включавшем 174 пациента (61% с ишемической, 39% с неишемической этиологией ХСН) продемонстрировано, что МСС более эффективна для пациентов с неишемическим генезом ХСН [47].

Крупнейшим наблюдением, посвященным долгосрочным результатам, является CCM-REG$_{25\text{-}45}$ — это многоцентровой проспективный регистр, спланированный для изучения долгосрочного прогноза пациентов, получавших МСС терапию по рутинным клиническим показаниям в Европе [85]. В общую когорту было включено 503 человека, из них 154 пациента имели ФП. Результаты показали улучшение качества жизни и ФК NYHA в течение 2-летнего периода, связанные с МСС терапией после имплантации, а также снижение показателей госпитализации по сравнению с годом, предшествовавшим имплантации. Было получено улучшение показателей на фоне МСС не зависимо от этиологии ХСН. Прирост ФВ ЛЖ наблюдался у пациентов с исходным уровнем ФВ ЛЖ≤25%, наиболее заметным было улучшение ФВ ЛЖ в среднем на 10±10% (p<0,0001) за 24 месяца в этой подгруппе (рисунок 13).

Выживаемость была значительно лучше для общей когорты и группы с ФВ ЛЖ 26–34% и ≥35% по сравнению с прогнозируемой по шкале риска MAGGIC score [134]. Не было никакой разницы между наблюдаемой и прогнозируемой выживаемостью в группе пациентов с ФВ ЛЖ ≤25% [85].

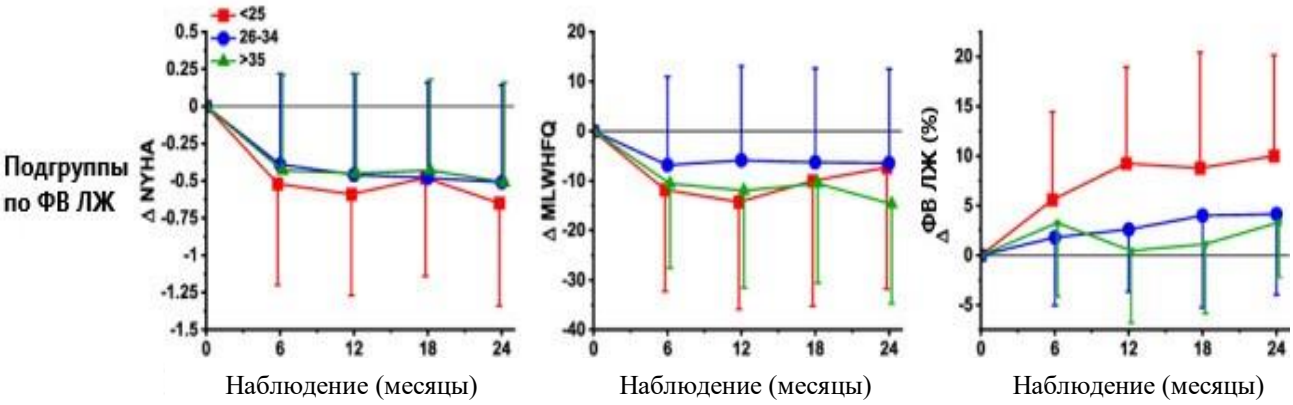


Рисунок 13 – Динамика показателей ФК ХСН, МО и ФВ ЛЖ в зависимости от длительности наблюдения в подгруппах по ФВ ЛЖ. Снижение ФК NYHA и баллов МО показывают последовательное улучшение всех показателей эффективности для всех групп в течение 24 месяцев наблюдения после имплантации Optimizer. Адаптировано из [85]

Этот большой и долгосрочный регистр подтверждает эффективность и преимущества МСС терапии у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью в соответствии с результатами предыдущих краткосрочных и меньших рандомизированных и регистрационных исследований.

**Применение модуляции сердечной сократимости при фибрилляции предсердий**

В регистре CCM-REG$_{25\text{-}45}$ пациенты с ФП составили 30,6% и аналогичные улучшения функционального состояния и качества жизни были показаны и для подгруппы с ФП. Повышение ФВ ЛЖ наблюдалось во всех подгруппах, причем наибольшие улучшения были получены у пациентов подгруппы с самой низкой ФВ ЛЖ (≤25%). Пациенты с ФП показали такие же результаты в отношении этих показателей, как и с синусовым ритмом (рисунок 14).

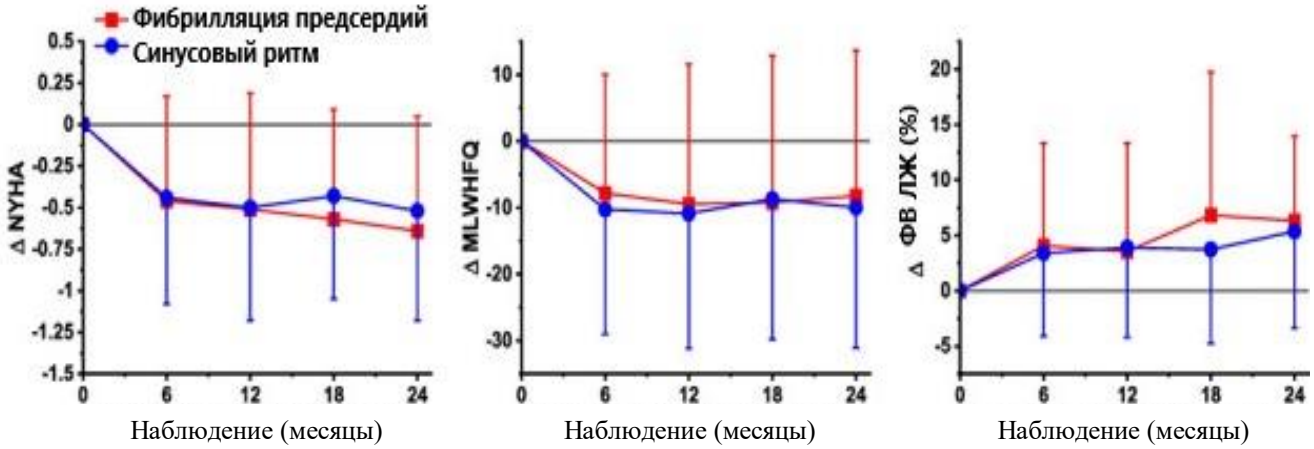


Рисунок 14 – Изменение показателей ФК ХСН, качества жизни и ФВ ЛЖ на фоне МСС терапии у пациентов с ФП и СР. Адаптировано из [85]

Во всех подгруппах показатели госпитализации за 2 года были значительно снижены по сравнению с показателями, полученными за 1 год до МСС терапии. Это относится к госпитализациям от любых причин и связанных с ХСН. Кроме того, оценочная выживаемость для всех пациентов, включенных в данный анализ, была значительно лучше через 1 и 3 года, чем прогнозировалась по оценке MAGGIC. Особенно это проявилось в подгруппах с ФВ ЛЖ 26–34% и ≥35% (рисунок 15).

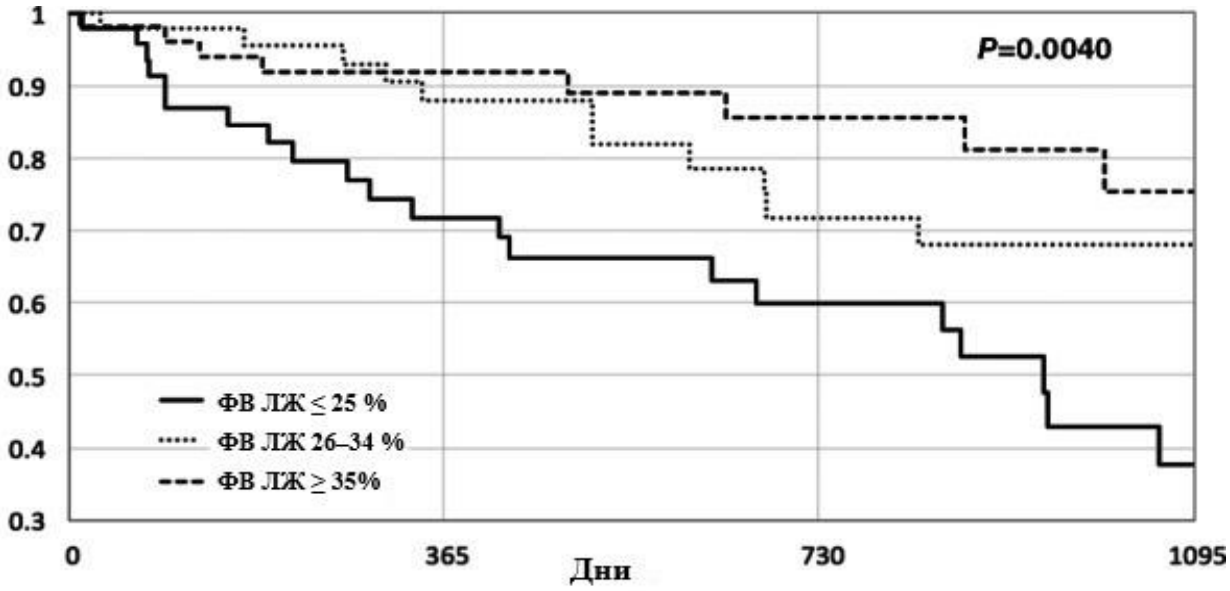


Рисунок 15 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах по ФВ ЛЖ в группе пациентов с ФП по результатам регистра CCM-REG$_{25\text{-}45}$. Выживаемость при ФП сильно зависела от ФВ ЛЖ (p=0,004). Адаптировано из [85]

В подгруппе ФП на выживаемость влияла базовая ФВ ЛЖ, аналогично группе с СР. Улучшение клинического состояния и снижение показателей госпитализации, наблюдаемые в когорте ФП в отсутствие явного превышения смертности, свидетельствуют о том, что терапия МСС безопасна и эффективна у этой широко распространенной категории пациентов.

Кроме того, важно отметить, что лучшие результаты, чем прогнозировалось по оценке риска MAGGIC, наблюдаемые у пациентов с ФП и ФВ ЛЖ >25%, свидетельствуют о том, что значение ФВ ЛЖ, а не наличие ФП, является основным показателем, влияющим на выживаемость. Однако этот регистр был основан на сравнении ретроспективных показателей пациентов ХСН с ФП и СР, а не на параллельном сравнении.

На основе проведенных клинических испытаний был осуществлен метаанализ, в который были включены данные отдельных пациентов из пяти исследований, всего 801 участник [53]. Объединенный анализ показал, что, по сравнению с контрольной группой, МСС значительно улучшила показатели пикового потребления $VO_2$ (средняя разница +0,93, 95% ДИ от 0,56 до 1,30 мл/кг/мин, P <0,00001), дистанции теста 6-минутной ходьбы (средняя разница +17,97 м, 95% ДИ от 5,48 до 30,46 м, P = 0,005) и качества жизни, измеренного с помощью МО (средняя разница -7,85, 95% ДИ от -10,76 до -4,94, P <0,00001). Этот всеобъемлющий метаанализ данных отдельных пациентов из всех известных рандомизированных исследований показал, что МСС обеспечивает статистически и клинически значимые преимущества в показателях функциональной способности и качества жизни, связанных с ХСН. Результаты данных исследований указывают на положительное влияние применения МСС в клинической динамике ХСН. Однако, применение метода у пациентов на фоне фибрилляции предсердий требует дальнейшего изучения.

Малоизученным остается влияние МСС на развитие желудочковых нарушений ритма сердца, которое вызывает особую озабоченность при ХСН, поскольку на них приходится большая доля летальных исходов. Имплантация КВД улучшает выживаемость для данной категории пациентов [89]. Точное

влияние МСС на возникновение желудочковых нарушений ритма сердца напрямую не изучалось, в частности, у пациентов с ФП. Известно, что нанесение импульсов во время абсолютного рефрактерного периода может уменьшить частоту возникновения ЖТ [132]. Вопрос о том, вызывает ли МСС подобную защиту, систематически не изучался, хотя субанализ одного клинического исследования показывает, что МСС не влияет на развитие или продолжительность пробежек ЖТ [87]. В другом исследовании Pappone C. и соавт. [114] показали, что МСС терапия была связана с уменьшением ежедневных эпизодов желудочковых нарушений ритма сердца при суточном мониторировании ЭКГ у пациентов с СР. В исследовании FIX-HF-5 не наблюдалось увеличения числа нарушений ритма сердца или разрядов ИКД [69]. Однако, в литературе нет данных о влиянии МСС терапии на динамику желудочковых нарушений ритма у пациентов с ФП, что представляет клинический интерес.

**Заключение**

Таким образом, ведение пациентов при сочетании ХСН и ФП остается до конца нерешенной проблемой. Преобладание пациентов с шириной комплекса QRS менее 130 мс при ХСНнФВ и ФП требует поиска новых методов оптимизации терапии. Относительно новый электрофизиологический метод – МСС дает возможность заполнить этот пробел в лечении. Уже проведенные исследования показали благоприятное воздействие на клиническое состояние пациентов. В опубликованных клинических исследованиях в основном изучалась эффективность МСС у пациентов с ХСНнФВ с СР, данные о влиянии МСС на течение и прогноз ХСН в зависимости от формы ФП в литературе ограничены. Также актуальным является оценка влияния МСС на частоту развития желудочковых нарушений ритма сердца. Определение прогностического значения МСС у пациентов с ХСН и ФП требует дальнейшего изучения.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 16. Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ пациентов, госпитализированных по причине ХСН.

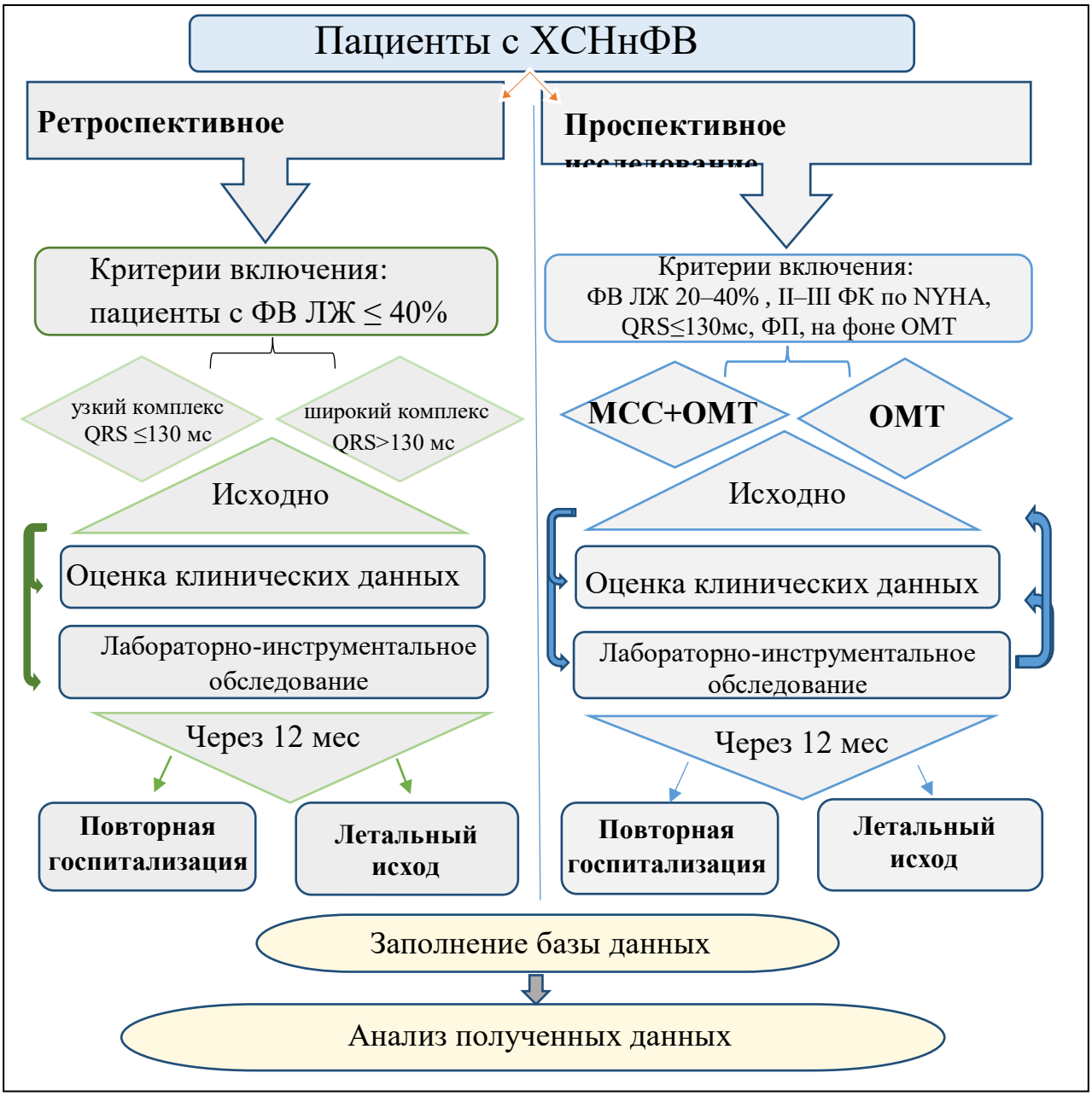


Рисунок 16 – Дизайн исследования

Целью нашего ретроспективного анализа явилось изучение особенностей течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСНнФВ и ФП в зависимости от ширины комплекса QRS.

Вторым этапом работы было определение влияния МСС терапии у пациентов с ХСН, узким комплексом QRS и различными формами ФП в проспективном исследовании.

**Дизайн ретроспективного исследования**

Нами были проанализированы истории болезни пациентов, последовательно поступивших в НИИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за 2 года, основной причиной госпитализации которых служила ХСН. Всего было проанализировано 514 случаев, сформирована база данных. Из историй болезней в базу данных вносились гендерные и возрастные параметры, клинические данные, анализировались результаты инструментальных методов исследования, частота повторных госпитализаций и количество летальных исходов в течение одного года. В исследование включались пациенты с ФВ ЛЖ ≤ 40% по данным ЭхоКГ. Из анализа исключались пациенты с обратимыми причинами ХСН. Анамнез заболевания пациентов был детально изучен по данным медицинской документации. Всем пациентам в течение госпитализации было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя: электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, определение мозгового натрийуретического пептида и рутинную лабораторную диагностику.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS на ЭКГ (рисунок 17): 1-я группа с «узким» комплексом QRS ≤130 мс, 2-я группа с «широким» комплексом QRS >130 мс. Пограничное значение продолжительности QRS 130 мс было определено с учетом показаний для выбора интервенционных методов лечения согласно клиническим

рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности [98,120]. Каждая группа была разделена на две подгруппы в соответствии с наличием или отсутствием ФП следующим образом: подгруппа синусового ритма и подгруппа ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной).

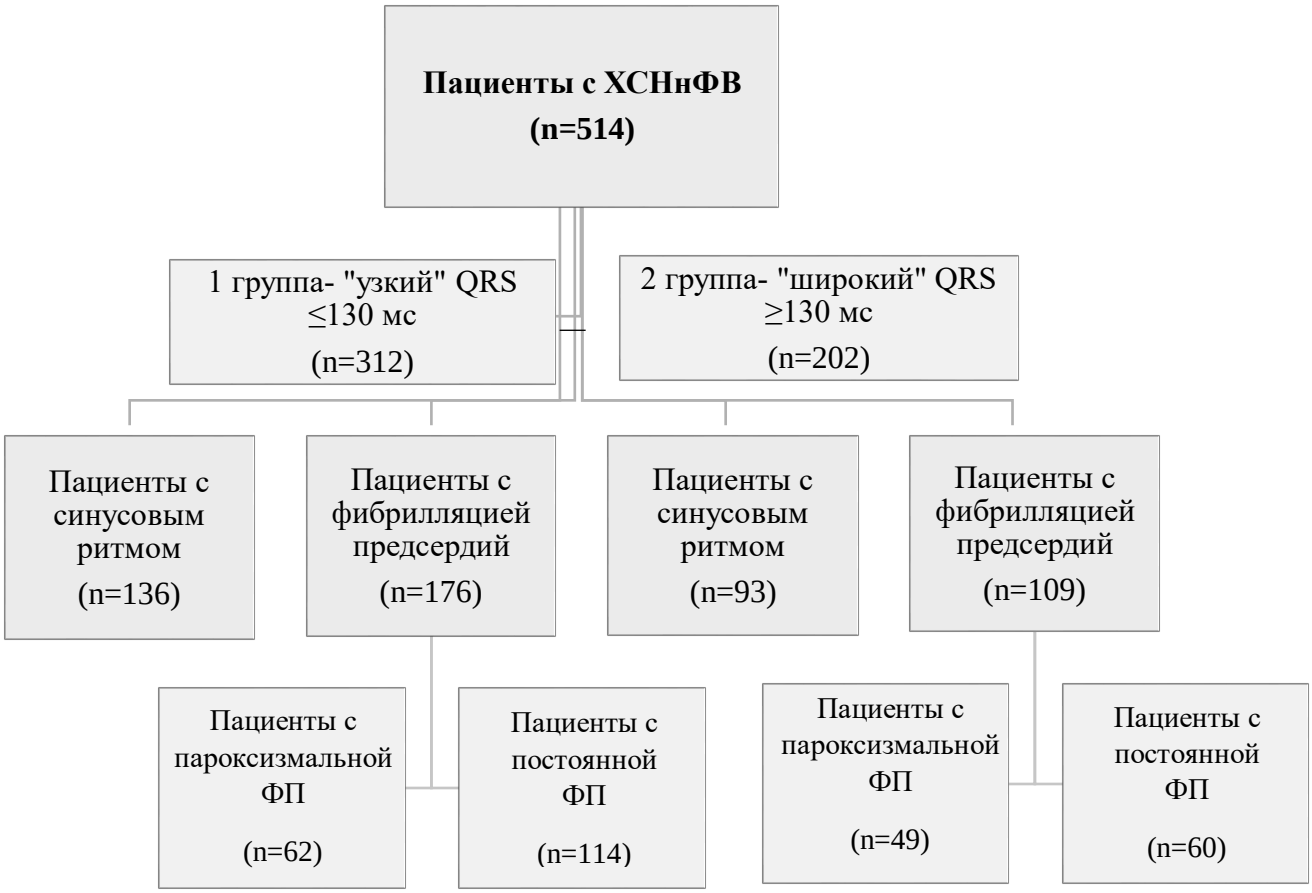


Рисунок 17 – Дизайн ретроспективного исследования (распределение пациентов)

Анализировались следующие события в течение года: смерть от любых причин и повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, по телефонным звонкам, визитам и электронным базам страховых компаний (в случаях невозможности получения сведений от родственников) [8].

**Дизайн проспективного исследования**

В проспективную часть исследования было включено 160 пациентов с ХСНнФВ и ФП. Все включенные пациенты исходно наблюдались амбулаторно

врачами ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России. Отбор пациентов производился среди амбулаторных пациентов в соотношении 4:1, то есть в среднем из четырех обследованных пациентов с сердечной недостаточностью критериям включения соответствовал один из них (были обследованы 558 пациентов). В проспективное исследование по результатам обследования последовательно были включены 160 пациентов с ХСН, проходившие лечение в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. Дизайн отбора и распределения пациентов представлен на рисунке 18.

Включение в исследование осуществлялось в соответствии со следующими критериями:

**Критериями включения являлись:**

- ХСН II–III ФК по NYHA;
- продолжительность комплекса QRS ≤ 130 мс;
- ФВ ЛЖ 20–40%;
- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие ФП пароксизмальной или постоянной формы;
- ОМТ ХСН в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование в соответствие с текущими рекомендациями;
- отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 месяца;
- подписанное информированное согласие пациента.

**Критериями невключения в исследование являлись:**

- пациенты находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца;
- терминальная стадия ХСН;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда (до 3 мес.);
- активные воспалительные заболевания миокарда;
- отказ от участия в исследовании;
- обратимые причины ХСН
- хирургические вмешательства в течение предыдущих 3 месяцев

- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.

Все пациенты были разделены на 2 группы и исходно обе группы статистически значимо не различались по базовым клиническим и лабораторно-инструментальным показателям.

1- **«группа МСС»** - 80 пациентам на фоне ОМТ последовательно была проведена имплантация прибора Optimizer Smart. Имплантация устройств МСС была осуществлена в рамках клинической апробации.

2- **«группа сравнения»** - 80 пациентов, которые получали только ОМТ.

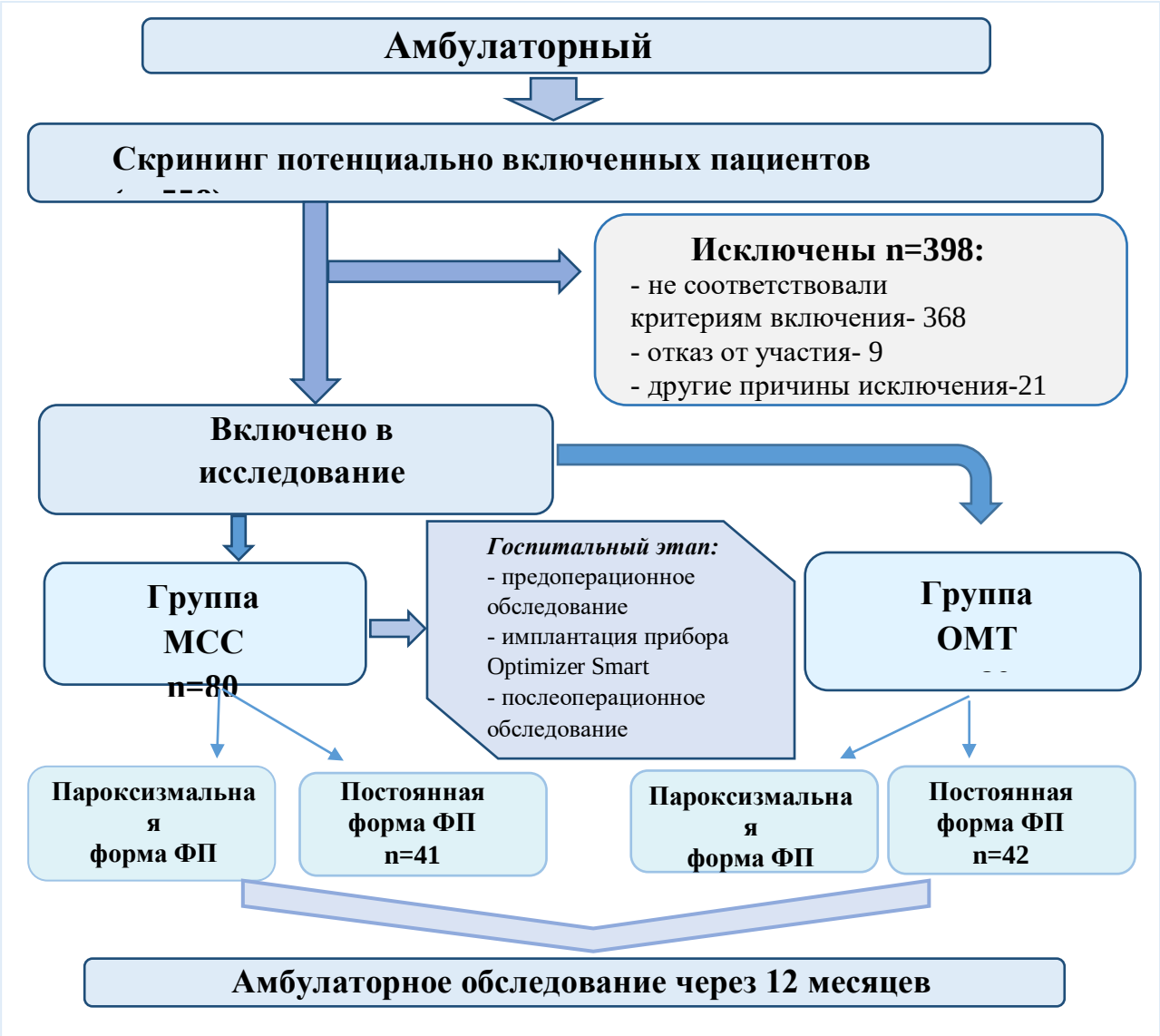


Рисунок 18 – Дизайн проспективного исследования. Распределение пациентов по группам

В дизайне нашего исследования мы использовали стратегию попарного отбора. Выборка пациентов была сформирована по схеме «парного дизайна», когда по итогам предварительного обследования подбирались эквивалентные пары исследуемых с последующим распределением по двум группам.

В каждой группе проводился анализ в зависимости от формы ФП: в группе МСС было 39 пациентов с пароксизмальной ФП и 41 – с постоянной, в группе сравнения - 38 и 42 пациентов, соответственно.

## 2.2. Методы исследования

**Общеклинические методы исследования**

Всем пациентам проведены общеклинические методы обследования, включавшее сбор анамнеза, с акцентом на выявление факторов риска развития и причин, давности ХСН и ФП. Физикальный осмотр проведен с оценкой выраженности одышки, отеков, водного баланса, измерением веса, роста, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления и т.д.

**Функциональный статус** пациента определялся по классификации по NYHA (New York Heart Association- Нью-Йоркской Ассоциации Сердца) [7,27].

Наряду с этим ФК и толерантность к физической нагрузке оценивался проведением теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) исходно и в динамике. Пациенты проходили по коридору длиной не менее 30 м с разметками в течение 6 минут. При появлении выраженной одышки и других симптомов ХСН ТШХ досрочно прекращался. Исходя их пройденной дистанции за 6 минут определялся ФК ХСН, значения приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Определение ФК по симптомам ХСН (NYHA) и измерением пройденной дистанции (ТШХ), адаптировано из [7,18,27]

| **ФК** | **Клиническая характеристика по NYHA** | **Дистанция ТШХ, м** |
|---|---|---|
| I | Физическая активность без ограничений. Привычная активность симптомов ХСН не вызывает. | 426 - 550 |
| II | Незначительное ограничение физической активности. Привычная активность вызывает симптомов ХСН, но симптомы отсутствуют в покое. | 301 - 425 |
| III | Ограничение физической активности существенное. В полном покое симптомы отсутствуют, однако незначительная физическая активность сопровождается симптомами ХСН. | 151 - 300 |
| IV | Невозможно без дискомфорта выполнить любую физическую активность. Симптомы ХСН имеются в покое, усиливаются при малейшей физической активности. | ≤ 150 |

Миннесотский опросник о жизни больных ХСН (Minnesota Living with Heart Failure) применялся для **оценки качества жизни** [124]. Данный опросник содержит 21 пункт, каждый из них оценивается по 6 балльной шкале Ликерта, от 0 (нет) до 5 (очень много), чем выше балл, тем хуже КЖ (таблица 2). МО заполнялся пациентом самостоятельно исходно и через 12 месяцев.

Таблица 2 – Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН. Вопросы отражают различные варианты влияния ХСН на жизнь пациентов [124]

| № | Вопросы | нет | очень мало | мало | уме-ренно | много | очень много |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Отечность стоп, голеней | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 | Необходимость отдыхать сидя или лежа днем | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | Трудности при ходьбе или при подъеме по лестнице | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | Ограничение во время работы по дому или на даче | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 | Невозможность дальних поездок | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | Нарушение полноценного ночного сна | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7 | Трудности взаимоотношения в семье или друзьями | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8 | Ограничение зарабатывать на жизнь | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9 | Невозможность активного отдыха, занятие спортом | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10 | Невозможность полноценной половой жизни | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 | Ограничение в диете | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12 | Ощущение нехватки воздуха | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13 | Усталость, утомление, вялость | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14 | Необходимость находиться в больнице | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15 | Расходы на лекарства | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16 | Побочное действие лекарств | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17 | Чувство обузы для семьи | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18 | Чувство беспомощности | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19 | Ощущение беспокойства | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20 | Снижение концентрации и памяти | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21 | Депрессия | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

## Инструментальные методы исследования

### Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась на 12-канальном устройстве CARDIOVIT AT-2 PLUS, SCHILLER (Швейцария) первично при включении пациентов в исследование и через 12 месяцев наблюдения. С помощью ЭКГ были оценены следующие параметры: ритм, нарушение проводимости, длительность комплекса QRS, паузы и другие важные показатели. Так как одним из критериев включение в исследование было продолжительность комплекса QRS≤130 мс нами тщательно измерялся данный параметр: от начала зубца Q (или R) до конца зубца S (или R).

### Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась всем пациентам на ультразвуковой установке экспертного класса General Electric Vivid E9 (Норвегия) с датчиком M5Sc-D и ЭКГ синхронизацией. Исследование выполнялось со стандартных позиций, были оценены следующие параметры: размер и объем ЛП, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объёмы (КСР, КДР, КСО, КДО), систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), степень митральной и трикуспидальной регургитации. ФВ ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по формуле Simpson. Исследование проводилось синхронизированно с ЭКГ. Были сохранены данные ЭхоКГ (изображения) в цифровом формате для дальнейшего анализа. Все измерения проводились исходно и через 12 месяцев наблюдения.

### Суточное мониторирование ЭКГ

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ) выполнялось с помощью системы Astrocard Holtersystem E2 (Россия) для оценки нарушений ритма сердца, вариабельности ритма сердца, выявления эктопической активности. Пригодным считалась запись не менее 20 часов, во время записи пациенты вели дневник, где указывали жалобы и виды физической нагрузки. СМ ЭКГ проводилось первично при включении пациентов в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Анализировались следующие параметры: средняя, максимальная, минимальная ЧСС/ЧСЖ; количество и морфология желудочковой эктопической активности; наджелудочковые экстрасистолы и эпизоды наджелудочковой тахикардии; частота и продолжительность пароксизмов фибрилляции у пациентов с пароксизмальной формой ФП; эпизоды нарушения проводимости и паузы.

**Лабораторные методы исследования**

Лабораторные исследования проводились согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов с ХСН.

В ретроспективном анализе всем пациентам рутинно был определен натрийуретический пептид – BNP в плазме крови при госпитализации. Определение концентрации BNP проводили полулюминесцентным иммуноанализом, с диапазоном измерения 10 – 5000 пг/мл на анализаторе ARCHITECT i1000sr Abbot (США).

**Определение концентрации N-терминального фрагмента прогормона натрийуретического пептида** (NTproBNP), как важного патогенетического показателя ХСН, проводилось в проспективной части исследования всем пациентам при включении в исследование и через 12 месяцев. Забор крови выполнялся из локтевой вены, сразу после которого проводилось центрифугирование (2500 об/мин в течение 20 мин). Определение концентрации биомаркера осуществлялось на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Roche Cobas e 411 Hitachi (Япония) с набором proBNP в отделе

нейрогуморальных и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России. При интерпретации уровень NTproBNP >125 пг/мл отражает наличие сердечной недостаточности.

## 2.3. Методика имплантации модулятора сердечной сократимости и параметры стимуляции

Система Optimizer Smart состоит из имплантируемого генератора импульсов (ИГИ, IPG) и двух электродов. Процедура имплантации проводится в рентгенооперационной под местной анестезией. Так как для данной категории пациентов может рассматриваться имплантация КВД, а у части пациентов уже были имплантированы КВД в левой пекторальной области, ИГИ имплантировался в правой подключичной части грудной клетки.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка в области дельтовидной борозды инфильтрируется местными анестетиками. Проводится формирование ложа для ИГИ. Рекомендованная максимальная глубина имплантации устройства для надежной зарядки не должна превышать 2,5 см. Затем производится пункция подключичной вены с введением трансдьюсеров, через которые вводятся два биполярных электрода, предназначенных для трансвенозной внутрисердечной желудочковой стимуляции (обозначается RV – right ventricle или правый желудочек, и LS – local sense или местное измерение). Один из них фиксируется в проекции верхней трети перегородки, другой - в средней трети. Если пациенту имплантирован КВД, то расстояние между электродами МСС и дефибриллирующим электродом должно быть не менее 2 см. Далее проводится фиксация проксимальной части электродов к апоневрозу большой грудной мышцы с помощью специальной муфты. Избыточную часть длины электродов следует обмотать вокруг ИГИ или уложить под ним. Электроды возле генератора должны иметь плавные изгибы, без натяжений. ИГИ и электроды укладываются в сформированное ложе и послойно ушиваются. МСС программируется интраоперационно, производится проверка надлежащего функционирования

устройства. Это позволяет обнаружить смещение электродов и своевременно скорректировать.

После имплантации устройства необходимо выполнить рентгенографию для исключения пневмоторакса и оценки размещения электродов. Далее следует стандартный послеоперационный уход до выписки (рисунок 19).

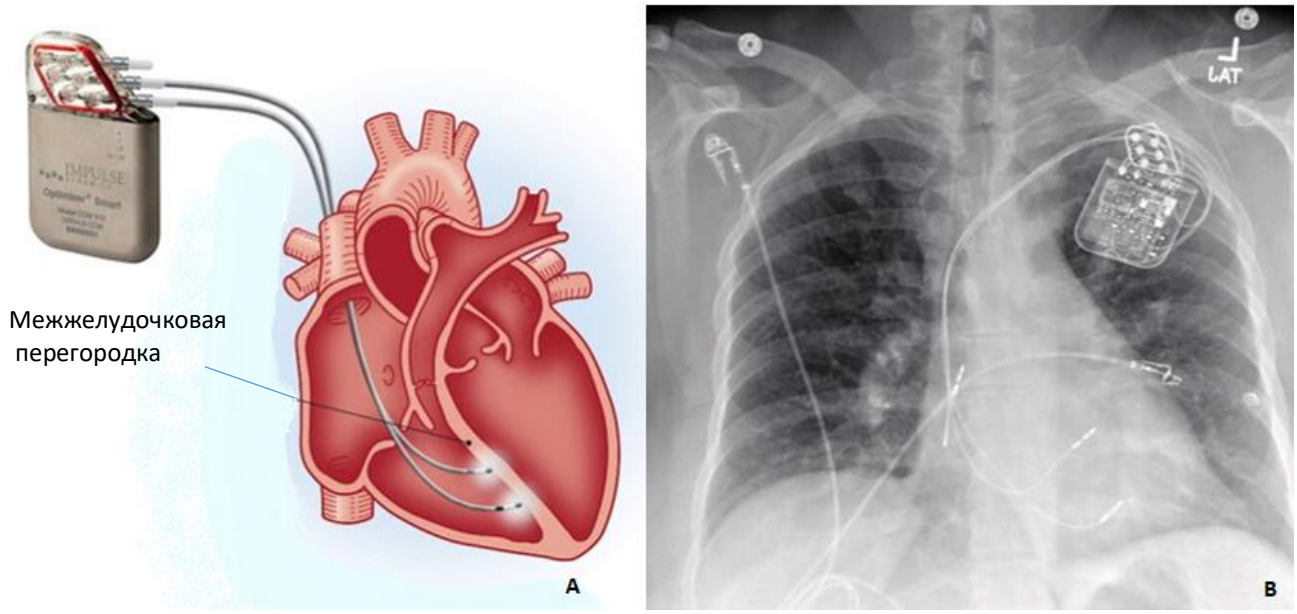


Рисунок 19 – Структурная схема подключения биполярных электродов в межжелудочковую перегородку для стимуляции желудочков (А); рентгенограмма органов грудной клетки после имплантации системы Optimizer Smart (В)

Прибор заряжается зарядным устройством Optimizer Mini Charger, оптимальным считается еженедельная полная зарядка. Текущее потребление энергии в большей мере зависит от мощности сигналов МСС. Расчетный срок эксплуатации рассчитан на 6–7 лет, после необходима замена ИГИ.

## 2.4. Статистический анализ данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 26.0. При создании первичной базы данных использовался пакет Microsoft Excel 2010. В базу данных вносились полученные анамнестические, объективные, клинические, лабораторные, инструментальные, терапевтические и прочие данные. Данные

представлены в виде средних и стандартных ошибок среднего (M±m), среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) в случае нормального распределения. Для описания ненормального распределения применялась медиана (Me) с интерквартильным размахом [Me (25-й и 75-й процентили)/Me [LQ; UQ]]. Качественные признаки представлены указанием количества пациентов (%).

При анализе параметров с распределением, отличным от нормального, применялись стандартные непараметрические методы описательной статистики. Критерий Манна – Уитни применялся для анализа количественных показателей при сравнении двух независимых групп. Сравнение более трех зависимых параметров производился при помощи критерия Фридмана. Для сравнения двух зависимых переменных использовался критерий Уилкоксона и критерий знаков с применением парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением. Анализ качественных и порядковых переменных производился с помощью критерия $\chi 2$ (хи-квадрат) Пирсона.

Анализ и построение кривых выживаемости в исследуемых группах проведен методом Каплана-Майера, сравнение которых выполнялось применением Лонгрангового критерия (log-rank test).

В проводимых методах статистического анализа критический уровень статистической значимости «p- value» принимался менее 0,05.

# Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1. Результаты ретроспективного анализа данных пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от продолжительности комплекса QRS

### 3.1.1. Результаты анализа клинико-инструментальных данных пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от ширины комплекса QRS

В рамках решения задачи изучения частоты встречаемости и влияния ширины комплекса QRS на течение ХСН ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по причине хронической сердечной недостаточности в течение 2 лет.

Основные клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3. Средний возраст был равен 60,2±13,84 годам. Женщины составили 22% (средний возраст — 57,5±13,4 года), мужчины — 78% (средний возраст- 60,8±13,4 года), т. е. мужчин было больше на 56%.

Таблица 3 – Характеристика пациентов в ретроспективном исследовании (n=514)

| Параметр | Значение |
|---|---|
| Возраст, лет | 60,2 ± 13,8 |
| Пол мужской/женский, n (%) | 401 (78%)/113 (22%) |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 29 ± 5,6 |
| Анамнез АГ, n (%) | 296 (57,6%) |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 147 (28,6%) |
| Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) | 205 (39,9%) |
| Курение, n (%) | 217 (42,2%) |
| Фибрилляция предсердий:<br>Пароксизмальная форма, n (%)<br>Постоянная форма, n (%) | 285 (55,4%)<br>111 (21,6%)<br>174 (33,8%) |
| ЧСС при поступлении, уд/мин | 81±18,2 |
| САД при поступлении, мм рт.ст. | 117±16,5 |
| ДАД при поступлении, мм рт.ст. | 74±10 |
| Параметры ЭхоКГ: | |
| ЛП, см | 4,8±0,9 |
| vЛП, мл | 111,3±40 |
| ФВ ЛЖ, % | 30±6,6 |
| КДР, см | 6,7±0,9 |
| КСР, см | 6±0,8 |
| КДО, мл | 227±83 |
| КСО, мл | 160±68 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 43±15 |
| Продолжительность QRS, мс | 132±34 |
| BNP при поступлении, пг/мл | 1190,2±1069 |
| СРТ, n (%) | 49 (9,5%) |
| КВД, n (%) | 30 (6%) |
| ЭКС, n (%) | 23 (4,5%) |

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

Анализ историй болезней пациентов с ХСНнФВ в зависимости от продолжительности QRS показал преобладание пациентов с продолжительностью комплекса QRS ≤130 мс (60,7%).

Из 514 пациентов большую часть составили пациенты с продолжительностью комплекса QRS 100–115 мс (25,9%), QRS ≥ 130 мс имели 39,3%, из них 30% пациентов имели QRS> 150 мс (рисунок 20).

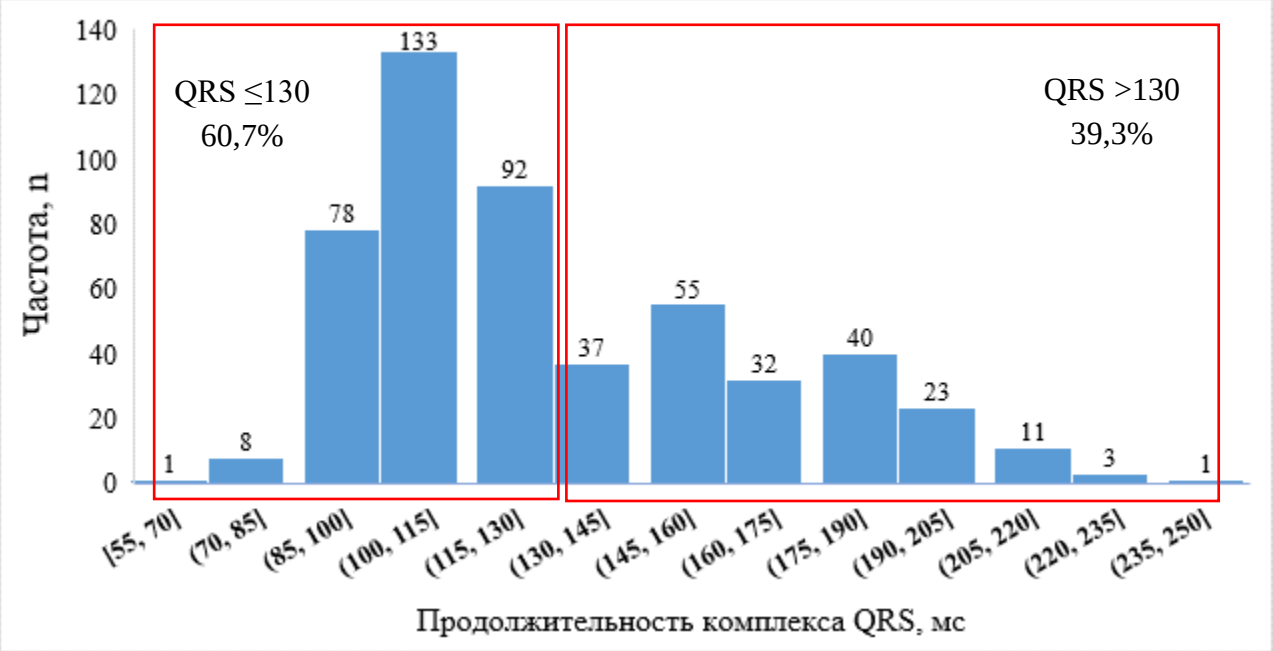


Рисунок 20 – Гистограмма ширины комплекса QRS (мс)

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

Основными этиологическими факторами ХСНнФВ у пациентов являлись: ИБС- 45,5%, ДКМП- 40,3%, ГБ- 9,7%, другие причины- 4,5%, к которым были отнесены корригированные клапанные пороки и амилоидоз сердца (рисунок 21).

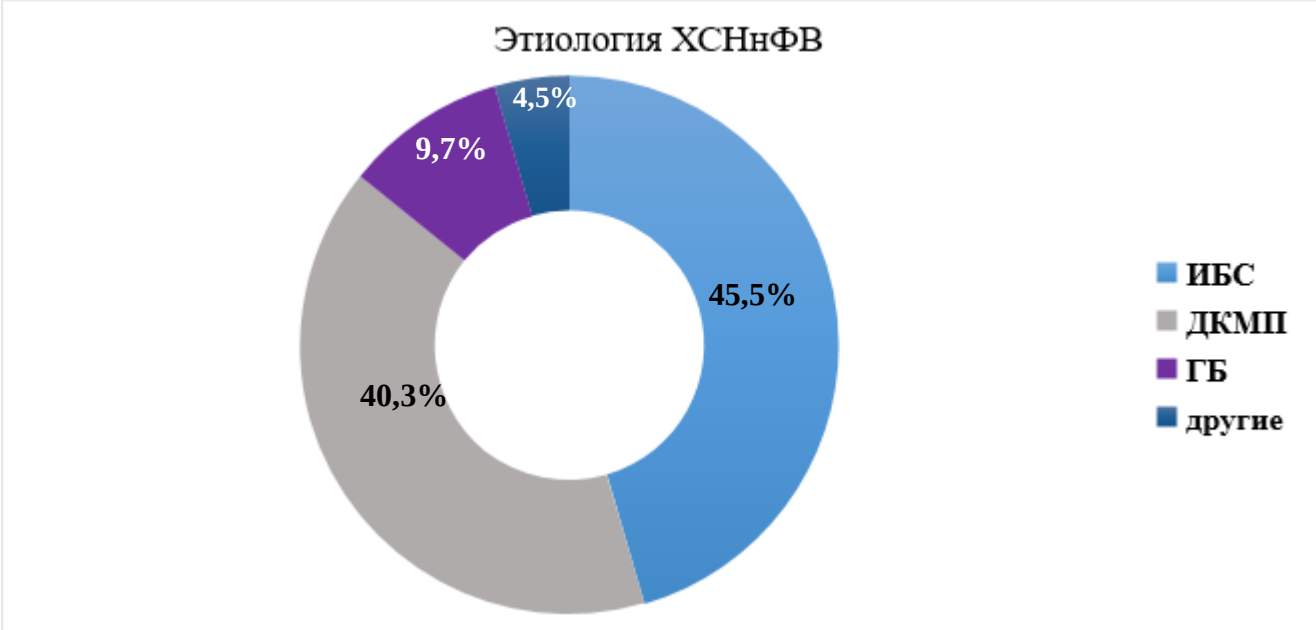


Рисунок 21 – Этиология ХСНнФВ у пациентов

Все пациенты имели симптоматическую ХСН. У 285 больных (55,4%) ФК ХСН по классификации NYHA был равен III, у 191 (37,2%) II ФК. У 38 (7,4%) пациентов толерантность к физической нагрузке соответствовала IV ФК ХСН (рисунок 22).

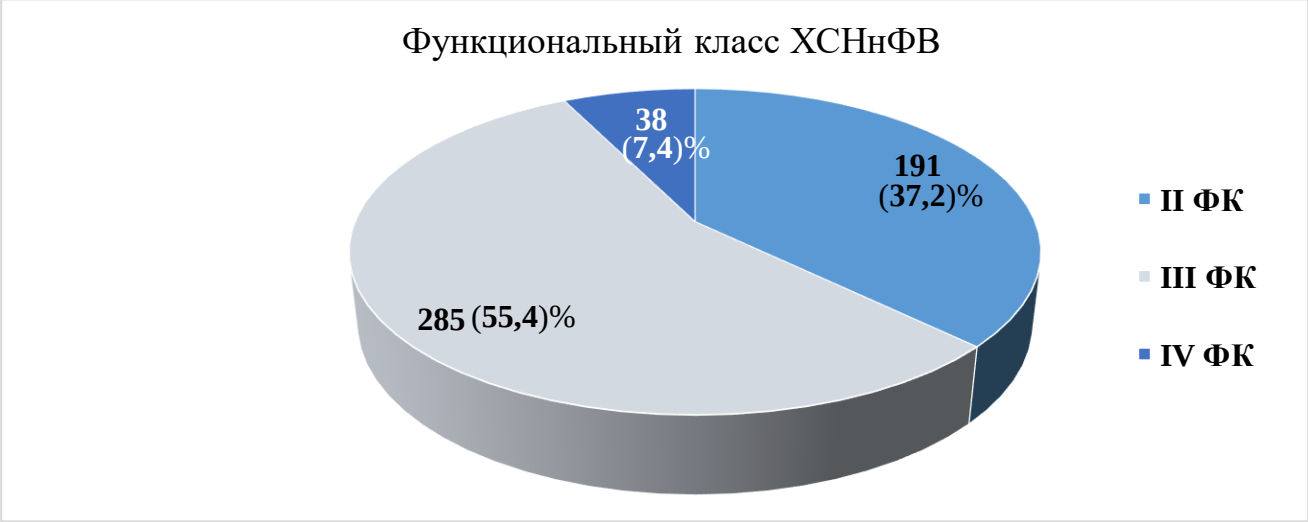


Рисунок 22 – Распределение пациентов по функциональному классу ХСН по NYHA

Среди всех госпитализированных пациентов с ХСН, ФП имели 285 (55,4%) больных, синусовый ритм зарегистрирован у 44,6%. Среди пациентов с синусовым ритмом больше половины (68,9%) имели ЧСС от 60 до 90 уд/мин, а

четверть (25,7%) — синусовую тахикардию, ЧСС менее 60 уд/мин выявлена у 5,2% (рисунок 23).

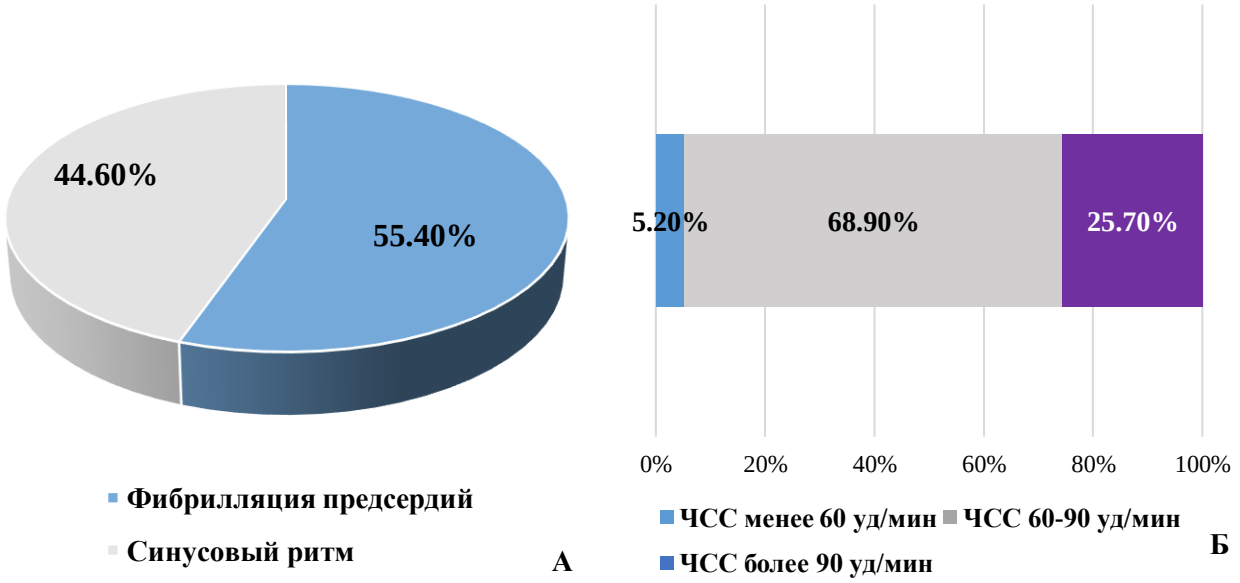


Рисунок 23 – Распределение пациентов по основному ритму (А) и по ЧСС в группе пациентов с синусовым ритмом (Б)

Среди всех пациентов у 30 (6%) был установлен КВД. В группе с широким комплексом QRS у 49 пациентов имелись имплантированные устройства СРТ.

Как видно из таблицы 4, пациенты с ХСН и узким комплексом QRS были статистически значимо моложе, по сравнению с имевшими широкий комплекс QRS. В свою очередь факт возраста предполагает худший прогноз у последних. Гендерных отличий в обеих группах не отмечалось. Обращало на себя внимание высокий процент курящих в группе узкого комплекса QRS (p=0,015).

Частота ИБС, как наиболее частого этиологического фактора ХСН, была сопоставимой в обеих группах. ДКМП как причина ХСН чаще отмечалась в группе узкого комплекса, однако не достигала статистической значимости. Сопутствующие заболевания и факторы, такие как ГБ, СД, ПИКС и высокий индекс массы тела были сопоставимы в группах.

Таблица 4 – Сравнительная оценка клинико-диагностических показателей пациентов с ХСН в зависимости от продолжительности комплекса QRS

| Показатели | Группа пациентов с QRS≤130 (n=312) | Группа пациентов с QRS>130 (n=202) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 62,5 [52;71] | 68 [59,7;74] | **0,001** |
| Пол мужской/женский (n/%) | ж- 66 (21,2%)<br>м- 246 (78,8%) | ж- 47 (23,2%)<br>м- 155 (76,7%) | 0,867<br>0,986 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 29 [25;33] | 29 [25;32] | 0,318 |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС<br>ДКМП<br>ГБ<br>Прочие | <br>136 (43,6%)<br>131 (42%)<br>28 (9%)<br>17 (5,4%) | <br>95 (47%)<br>72 (35,6%)<br>20 (9,9%)<br>15 (7,4%) | <br>0,132<br>0,150<br>0,932<br>0,440 |
| ФК ХСН, (n/%)<br>II<br>III<br>IV | <br>120 (38,46%)<br>173 (55,44%)<br>19 (6,1%) | <br>71 (35,14%)<br>113 (55,95%)<br>18 (8,91%) | <br>0,911<br>0,504<br>0,258 |
| Анамнез АГ | 179 (57,4%) | 117 (57,9%) | 0,902 |
| Сахарный диабет 2 типа | 87 (27,9%) | 60 (29,7%) | 0,656 |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 122 (39,1) | 83 (41,1%) | 0,654 |
| Курение | 145 (46,5%) | 72 (35,6%) | **0,015*** |
| ФП, (n/%):<br>Пароксизмальная форма<br>Постоянная форма | <br>62 (19,9%)<br>114 (36,5%) | <br>49 (24,25%)<br>60 (29,7%) | <br>0,453<br>0,908 |
| ЧСС, уд/мин | 80 [68,25;96] | 72,5 [66;83,25] | **0,001** |
| САД, мм рт.ст. | 116 [106;130] | 116 [110;130] | 0,921 |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 [70;80] | 70 [70;80] | 0,613 |
| BNP, пг/мл | 1125,9 ± 1031,4 | 1296,7 ± 1125,3 | 0,124 |

Примечания: *- критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n- абсолютного числа больных (%).

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

По данным ЭхоКГ увеличение размеров сердца и снижение сократительной функции было статистически значимо более выражено в группе пациентов с широким комплексом QRS (таблица 5).

Медиана ФВ ЛЖ составила 30,7% в группе узкого комплекса QRS и 28,7% в группе широкого комплекса QRS (p=0,001), другие показатели сократительной способности ЛЖ (КДР, КСР, КДО, КСО) также были статистически значимо хуже в группе пациентов с продолжительностью комплекса QRS >130 мс. У пациентов последней группы показатель СДЛА был достоверно выше (p=0,010).

Таблица 5 – Сравнительная оценка параметров ЭхоКГ в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS

| Параметры | Группа пациентов с QRS≤130 (n=312) | Группа пациентов с QRS>130 (n=202) | p |
|---|---|---|---|
| ЛП, см | 4,8 [3;9] | 4,9 [3;7] | 0,078 |
| vЛП, мл | 109,2 [35;319] | 114,5 [40;270] | 0,109 |
| ФВ ЛЖ, % | 30,7 [12;40] | 28,7 [17;40] | **0,001** |
| КДР, см | 6,6 [4,4;9,1] | 6,9 [4,6;9,5] | **0,001** |
| КСР, см | 5,5 [3;8,1] | 6,7 [3,5;8,9] | **0,001** |
| КДО, мл | 211,7 [65;516] | 250,6 [85;584] | **0,001** |
| КСО, мл | 147,9 [38;424] | 178,9 [47;442] | **0,001** |
| СДЛА, мм рт.ст. | 41,6 [15;100] | 45,3 [20;100] | **0,010** |

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

Как было указано выше, пациенты с ФП составили больше половины среди всех пациентов с ХСН, n= 285 (55,4%). Из них пароксизмальной формой ФП страдали 111 человек (39%), персистирующей или постоянной формой ФП – 174 пациента (61%). Среди пациентов с ФП узкий комплекс QRS имели 176 пациентов (61,8%), широкий- 109 (38,2%), соответственно.

Был проведен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с ФП в зависимости от продолжительности комплекса QRS (таблица 6). Пациенты с ХСН, ФП и QRS>130 мс были старше, имели статистически значимо меньшую ЧСС и более тяжелую систолическую дисфункцию по сравнению с группой с «узкими» комплексами.

Таблица 6 – Сравнительная оценка параметров в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS у пациентов с ФП

| Показатели | Число пациентов с ФП, n=285 (55,4%) | | |
|---|---|---|---|
| | Группа пациентов с QRS≤130 (n=176) | Группа пациентов с QRS>130 (n=109) | p |
| Пол (муж/жен) | ж-9 (5%),<br>м- 167 (95%) | ж- 3(3%)<br>м-106 (97%) | 0,899<br>0,967 |
| Возраст, лет | 62,5 [52;71] | 68 [59,75;74] | **0,001** |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 29 [25;33] | 29 [25;32] | 0,318 |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС<br>ДКМП<br>ГБ<br>Прочие | <br>85 (48,3%)<br>62 (35,2%)<br>18 (10,2%)<br>11 (6,25%) | <br>55 (50,4%)<br>34 (31,2%)<br>12 (11%)<br>8 (7,3%) | <br>0,388<br>0,826<br>0,932<br>0,440 |
| ФК ХСН, (n/%)<br>II<br>III<br>IV | <br>59 (33,5%)<br>107 (60,8%)<br>10 (5,7%) | <br>36 (33,1%)<br>63 (57,8%)<br>10 (9,1%) | <br>0,911<br>0,504<br>0,258 |
| Анамнез АГ | 105 (59,6%) | 66 (60,5%) | 0,311 |
| Сахарный диабет | 52 (29,5%) | 34 (31,2%) | 0,661 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 75 (42,6%) | 45 (41,3%) | 0,464 |
| Курение | 70 (39,8%) | 39 (35,8%) | 0,492 |
| ЧСС/ЧСЖ, уд/мин | 80 [68,2;96] | 72,5 [66;83,2] | **0,001** |
| САД, мм рт.ст. | 116 [106;130] | 116 [110;130] | 0,932 |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 [70;80] | 70 [70;80] | 0,586 |
| BNP, пг/мл | 744,5 [294,5;1456,9] | 915,4 [396,1;1538,9] | 0,933 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n- абсолютного числа больных (%).

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

При анализе ЭхоКГ параметров у пациентов с ФП в зависимости от ширины комплекса QRS выявлено статистически значимое снижение систолической функции ЛЖ и увеличение размера и объема ЛП. Показатель СДЛА достоверно не различалось между группами (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение эхокардиографических показателей пациентов с ФП в зависимости от продолжительности комплексов QRS

| Показатели | Группа пациентов с QRS≤130 (n=176) | Группа пациентов с QRS>130 (n=109) | p |
|---|---|---|---|
| ЛП, см | 4,90 [4,50;5,30] | 5,05 [4,70;5,40] | **0,046** |
| vЛП, мл | 110 [90,0;136,0] | 120 [99;145,5] | **0,032** |
| ФВ ЛЖ, % | 31 [26,0;36,0] | 28 [24;33] | **0,001** |
| СДЛА, мм рт.ст. | 40 [32,0;51,0] | 45 [35,0;54,0] | 0,101 |

При сравнении уровня BNP в зависимости от основного ритма и от продолжительности комплекса QRS статистически значимых различий не выявлено (p=0,327) и (p=0,124), соответственно (рисунок 24).

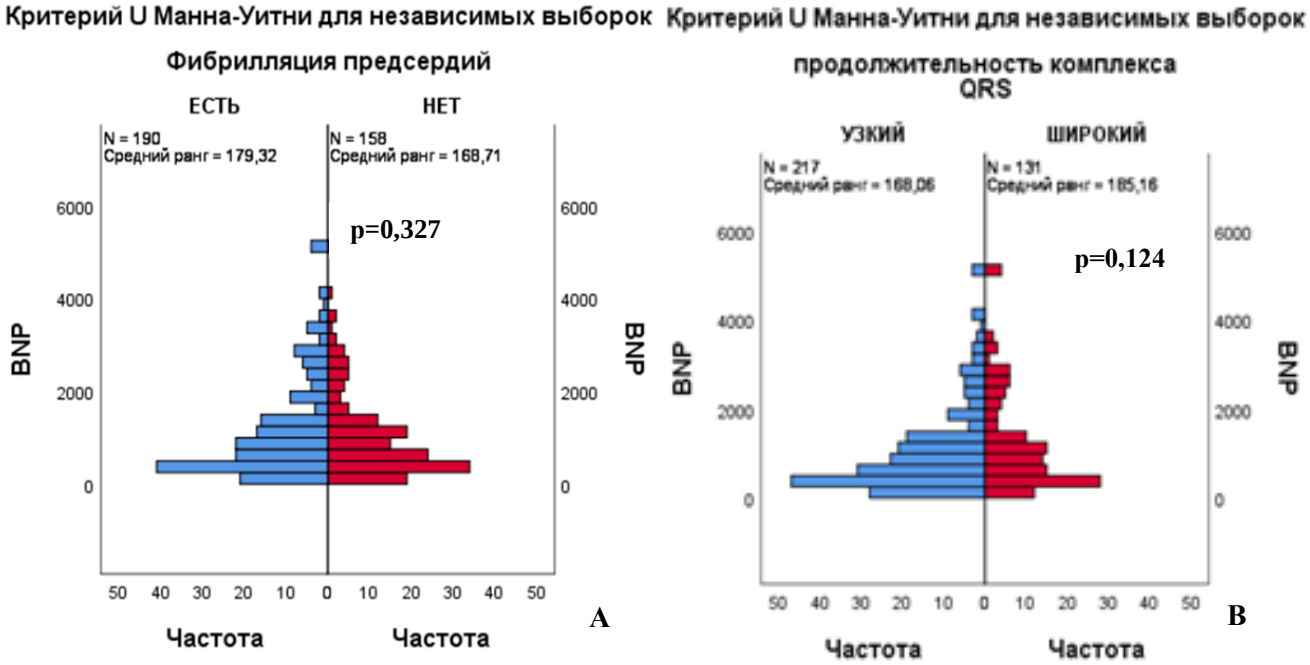


Рисунок 24 – Сравнение концентрации BNP в зависимости от наличия ФП (A), от ширины комплекса QRS (B)

При сравнении концентрации BNP в группах узкого и широкого комплекса QRS в зависимости от наличия ФП у пациентов с ХСНнФВ также не выявлено достоверного различия (p=0,121) и (p=0,932), соответственно (рисунок 25).

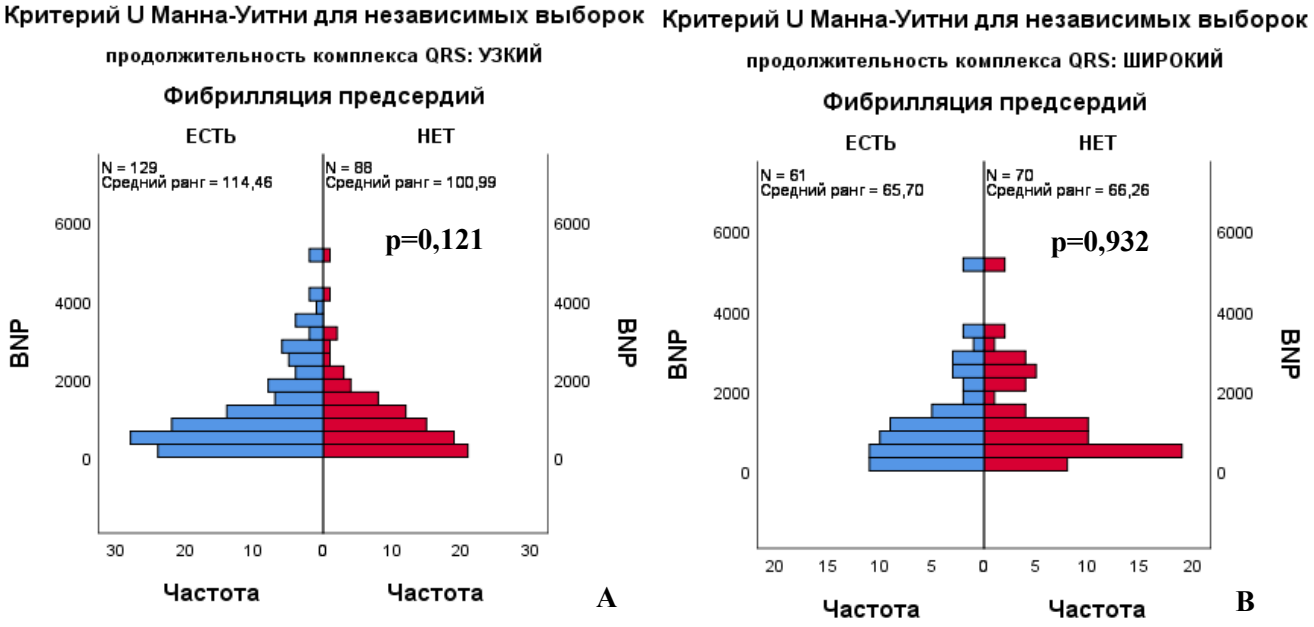


Рисунок 25 – Сравнение уровня BNP в группах в зависимости от наличия ФП: (А) в группе узкого комплекса QRS, (В) в группе широкого комплекса

### 3.1.2. Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных данных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы и ширины комплекса QRS

Нами были проанализированы показатели в группах узкого и широкого комплекса QRS и в зависимости от формы ФП. При изучении данных пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП независимо от продолжительности QRS выявлено статистически значимое преобладание повышенного ИМТ у пациентов с постоянной ФП (p=0,003). Также стоит отметить повышенную частоту желудочковых сокращений при постоянной форме ФП (тахисистолия) по сравнению с пароксизмальной ФП (ЧСС синусового ритма вне пароксизма ФП) (p=0,001). Большинство показателей достоверно не различались между собой (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика показателей пациентов в зависимости от формы ФП

| Показатели | Пароксизмальная ФП (n=111) | Постоянная ФП (n=174) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 65 [56;73] | 68 [61;74] | 0,052 |
| Пол мужской/женский (n/%) | ж- 26 (23,4%)<br>м- 85 (76,6%) | ж- 27 (15,5 %)<br>м- 147 (84,5%) | 0,084<br>0,126 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27 [25;31] | 29,5 [26;33] | **0,003** |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС<br>ДКМП<br>ГБ<br>Прочие | <br>57 (51,4%)<br>42 (37,8%)<br>5 (4,5%)<br>8 (7,2%) | <br>137 (78,7%)<br>54 (31%)<br>25 (14,4%)<br>12 (6,9%) | <br>**0,048**<br>0,325<br>0,058<br>0,540 |
| ФК ХСН, (n/%)<br>II<br>III<br>IV | <br>39 (35,1%)<br>64 (57,7%)<br>8 (7,2%) | <br>56 (32,1%)<br>106 (61%)<br>12 (6,9%) | <br>0,517<br>0,396<br>0,488 |
| Анамнез АГ | 61 (54,95%) | 110 (63,2%) | 0,122 |
| Сахарный диабет 2 типа | 29 (26,1%) | 57 (32,75%) | 0,356 |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 51 (45,9%) | 69 (39,6%) | 0,226 |
| ЧСС/ЧСЖ, уд/мин | 70 [65;80] | 86 [74,7;100] | **0,001** |
| САД, мм рт.ст. | 110 [100;120] | 117 [110;130] | **0,002** |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 [68;80] | 70 [70;80] | 0,006 |
| BNP, пг/мл | 908,1[418,2;1978,9] | 739,5 [308;1344] | 0,132 |
| Ширина QRS, мс | 126 [106;164] | 116 [104;150] | 0,169 |

При проведении сравнительного анализа эхокардиографических показателей по форме ФП установлено, что у пациентов с постоянной ФП размер и объем ЛП достоверно больше, чем при пароксизмальной форме (p=0,001). В показателях систолической дисфункции ЛЖ статистически значимых различий не выявлено (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ эхокардиографических параметров в зависимости от формы ФП

| Показатели | Пароксизмальная ФП (n=111) | Постоянная ФП (n=174) | p |
|---|---|---|---|
| ЛП, см | 4,70 [4,30;5,10] | 5,10 [4,80;5,50] | **0,001** |
| vЛП, мл | 98 [80;128] | 120 [100;155] | **0,001** |
| ФВ ЛЖ, % | 30,0 [24,0;36,0] | 30,0 [25,0;35,0] | 0,872 |
| КДР, см | 6,6 [6,1;7,3] | 6,7 [6,2;7,1] | 0,827 |
| КСР, см | 5,5 [4,8;6,2] | 5,55 [5,0;6,1] | 0,975 |
| КДО, мл | 210 [167,2;280] | 199 [169,2;246,2] | 0,488 |
| КСО, мл | 150 [109;191] | 137,5 [112,5;178,2] | 0,671 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 40 [32,0;52,5] | 43 [35,0;52,25] | 0,129 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq].

Далее для оценки тяжести течения сердечной недостаточности и прогноза был проведен анализ в группах по ширине комплекса QRS и форме ФП. В группе пациентов с ФП и узким комплексом QRS (n=176) основную часть составили пациенты с постоянной формой ФП (n=114). При сравнительном анализе выявлен более высокий ИМТ при постоянной ФП (p=0,002), BNP был выше при пароксизмальной форме ФП, однако не достигал статистической значимости (p=0,075) (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика основных показателей пациентов с узким комплексом QRS по форме ФП

| Показатели | Пароксизмальная ФП (n=62) | Постоянная ФП (n=114) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 63 [53;73] | 66 [58;73] | 0,216 |
| Пол мужской/женский (n/%) | ж- 17 (27,4%)<br>м- 45 (72,6%) | ж- 20 (17,5 %)<br>м- 94 (82,5%) | 0,480<br>0,161 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27 [25;30,25] | 30 [26,7;34] | **0,002** |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС<br>ДКМП<br>ГБ<br>Прочие | <br>35 (56,5%)<br>21 (33,9%)<br>3 (4,8%)<br>3 (4,8%) | <br>50 (43,85%)<br>41 (36%)<br>15 (13,1%)<br>8 (7,01%) | <br>0,052<br>0,533<br>0,060<br>0,147 |
| ФК ХСН | 3 [2;3] | 3 [2;3] | 0,711 |
| Анамнез АГ, (n/%) | 35 (56,5%) | 70 (61,4%) | 0,187 |
| Сахарный диабет 2 типа, (n/%) | 13 (21%) | 39 (31,6%) | 0,091 |
| Перенесенный инфаркт миокарда, (n/%) | 31 (50%) | 44 (38,6%) | 0,083 |
| ЧСС/ЧСЖ, уд/мин | 72 [65;86,5] | 90 [76;104] | **0,001*** |
| САД, мм рт.ст. | 110 [100;120] | 115 [109,2;130] | 0,129 |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 [70;80] | 70 [70;80] | 0,296 |
| BNP, пг/мл | 964,2 [436,2;1978,95] | 640 [273;1309] | 0,075 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n- абсолютного числа больных (%). *- ЧСС синусового ритма вне пароксизма ФП.

В группе пациентов с ФП и широким комплексом QRS (n=109) основную часть составили пациенты с постоянной формой ФП (n=60). При сравнительном анализе пациенты с постоянной ФП были достоверно старше (p=0,022). ДКМП как причина ХСН выявлена достоверно чаще в группе пациентов с пароксизмальной ФП (p=0,003), в то время как ГБ в качестве этиологии ХСН статистически значимо превалировала у пациентов с постоянной формой ФП (p=0,037). Такие показатели как, ЧСС/ЧСЖ, САД, ДАД были достоверно выше у пациентов с широким комплексом QRS и постоянной формой ФП (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика основных показателей пациентов с широким комплексом QRS по форме ФП

| Показатели | Пароксизмальная ФП (n=49) | Постоянная ФП (n=60) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 67 [58,5;72,5] | 72 [64,2;77,7] | **0,022** |
| Пол мужской/женский (n/%) | ж- 9 (18,4%)<br>м- 40 (81,6%) | ж- 7 (11,7 %)<br>м- 53 (88,3%) | 0,712<br>0,362 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27 [24,5;31,5] | 29 [25;32] | 0,422 |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС<br>ДКМП<br>ГБ<br>Прочие | <br>22 (44,9%)<br>21 (42,85%)<br>2 (4,1%)<br>4 (8,2%) | <br>33 (55%)<br>13 (21,7%)<br>10 (16,7%)<br>4 (6,7%) | <br>**0,295**<br>**0,018**<br>**0,037**<br>0,766 |
| ФК ХСН | 3 [2;3] | 3 [2;3] | 0,250 |
| Анамнез АГ, (n/%) | 26 (53,1%) | 40 (66,7%) | 0,086 |
| Сахарный диабет 2 типа, (n/%) | 16 (32,7%) | 18 (30%) | 0,614 |
| Перенесенный инфаркт миокарда, (n/%) | 20 (40,8%) | 25 (41,7%) | 0,394 |
| ЧСС/ЧСЖ, уд/мин | 70 [64,5;79,5] | 80 [70;96,5] | **0,001** |
| САД, мм рт.ст. | 110 [100;120] | 110 [120;130] | **0,002** |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 [64,5;73] | 72,5 [70;80] | **0,002** |
| BNP, пг/мл | 700,8 [402,1;1993,92] | 980,2[380,7;1415,6] | 0,933 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n- абсолютного числа больных (%).*- ЧСС синусового ритма вне пароксизма ФП.

Анализ ЭхоКГ параметров у пациентов с узким комплексом QRS в зависимости от формы ФП показал, что размер и объем ЛП было достоверно выше при постоянной ФП, другие показатели значимо не различались. Анализ ЭхоКГ параметров у пациентов с широким комплексом QRS в зависимости от формы ФП показал, что размер и объем ЛП так же как и в группе узкого комплекса QRS было достоверно выше при постоянной ФП (p=0,001). СДЛА имело тенденцию к повышению в группе при постоянной форме ФП, не достигая достоверного значения (p=0,057), другие показатели статистически значимо не различались (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение эхокардиографических показателей в группе узкого и широкого комплекса QRS в зависимости от формы ФП

| Показатель | Группа пациентов с «узким» комплексом QRS≤130 (n=176) | | | Группа пациентов с «широким» комплексом QRS>130 (n=109) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Пароксизмальная форма ФП (n=62) | Постоянная форма ФП (n=114) | p | Пароксизмальная форма ФП (n=49) | Постоянная форма ФП (n=60) | p |
| ЛП, см | 4,55 [4,2;5,02] | 5 [4,7;5,45] | **0,001** | 4,8 [4,5;5,1] | 5,2 [4,9;5,7] | **0,001** |
| vЛП, мл | 92 [77,8;118,8] | 120 [95;155] | **0,001** | 107 [80;136,5] | 127 [112,8;155] | **0,001** |
| ФВ ЛЖ, % | 33 [24,8;38] | 30 [27;36] | 0,682 | 29 [23,5;33] | 26,5 [25;33] | 0,944 |
| КДР, см | 6,4 [6,0;7,0] | 6,55 [6,1;7,1] | 0,302 | 6,8 [6,2;7,45] | 6,8 [6,2;7,45] | 0,824 |
| КСР, см | 5,4 [4,7;6,0] | 5,5 [4,9;6,0] | 0,790 | 5,85 [4,9;6,6] | 5,7 [5,2;6,4] | 0,833 |
| КДО, мл | 180 [154;249,5] | 185 [158,5;219,5] | 0,993 | 235 [207;302] | 245 [200;297,5] | 0,737 |
| КСО, мл | 128,5 [105,0;164,5] | 127 [105,0;154] | 0,844 | 157 [135;210] | 180 [145;225] | 0,528 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 40 [28;52,5] | 40 [35;50,25] | 0,619 | 38 [30;52,75] | 45,5 [38,3;54,75] | 0,057 |

Примечания: ЛП- левое предсердие, vЛП- volume, объем левого предсердия, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, КДР- конечно-диастолический размер, КСР- конечно-систолический размер, КДО- конечно-диастолический объём, КСО- конечно-систолический объем, СДЛА- систолическое давление в легочной артерии. Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq].

### 3.1.3. Анализ прогностического значения ширины комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

**Оценка частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности**

Случаи повторной госпитализации были оценены с момента выписки из стационара в течение 12 месяцев. Повторной госпитализацией считались случаи, когда основной причиной следующей госпитализации стала декомпенсация сердечной недостаточности. В течение года наблюдения после исходной госпитализации из 514 пациентов были повторно госпитализированы в стационар 189 (36,8%) пациентов. Более половины из них - 127 (67,2%) человек -1 раз, почти четверть из них – 40 (23,8%) были дважды госпитализированы повторно (рисунок 26).

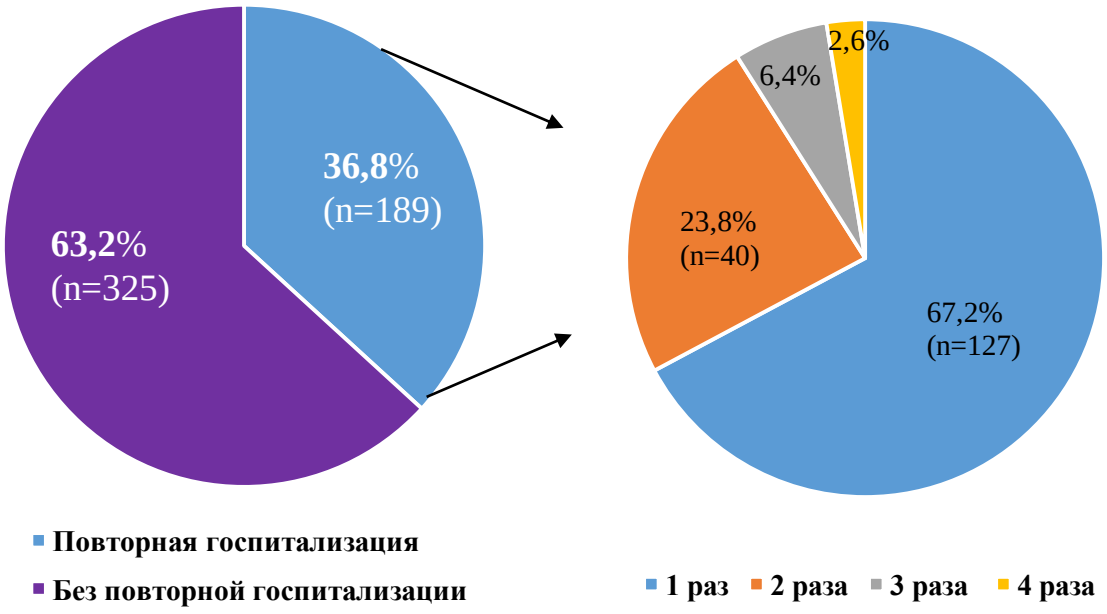


Рисунок 26 – Структура и частота повторной госпитализации

При сравнительном анализе, исходя из длительности комплекса QRS выявлены более частые случаи повторной госпитализации в группе широкого комплекса QRS, но разница не достигавшее статистической значимости – 110 человек (35,2%) в группе с узким комплексом QRS против 79 (39,1%) в группе

широкого комплекса (p=0,377). При оценке прогностических показателей в зависимости от ритма, у пациентов с ХСН в сочетании с ФП статистически значимо чаще наблюдались случаи повторной госпитализации по сравнению с СР (при ФП - 135 (47,3%), при СР - 54 (23,5%), p=0,001.

Повторная госпитализация по причине ХСН при наличии СР статистически значимо чаще происходила у пациентов с широким комплексом QRS по сравнению с узким- 29% (n=39) и 16% (n=15), соответственно (p=0,004). Частота госпитализаций у пациентов с ФП была высокой независимо от длительности комплекса QRS: 47% - при узком комплексе, 48%- при широком (p=0,929) (рисунок 27).

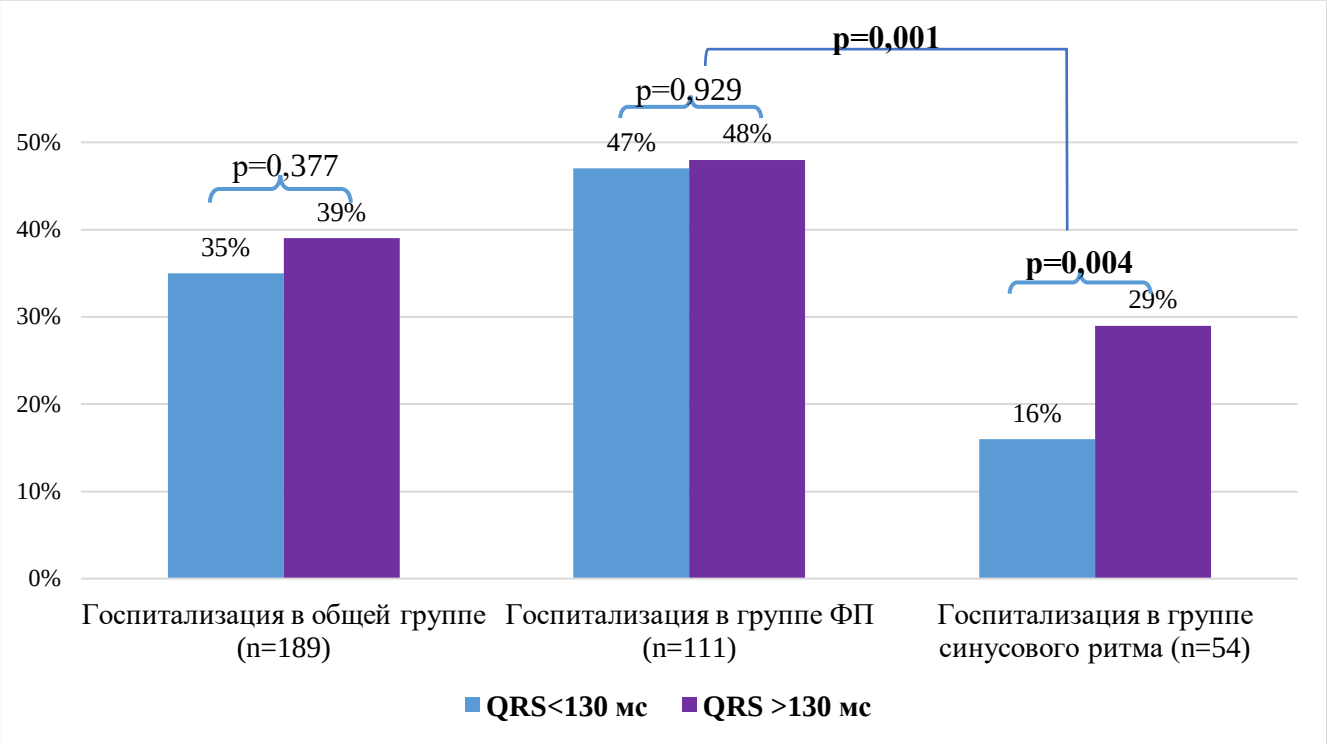


Рисунок 27 – Частота повторной госпитализации в группах в зависимости от основного ритма и продолжительности комплекса QRS

**Выживаемость**

В течение 12 месяцев наблюдения количество смертей среди всех пациентов составило 19,5% (n=100). При проведении сравнительного анализа частота летальных исходов в группах в зависимости от продолжительности QRS

достоверно значимо не различалась: в группе широкого комплекса QRS – 34 (17%), группе узкого комплекса – 66 (21%) случаев смертельного исхода (p=0,227) (рисунок 28).

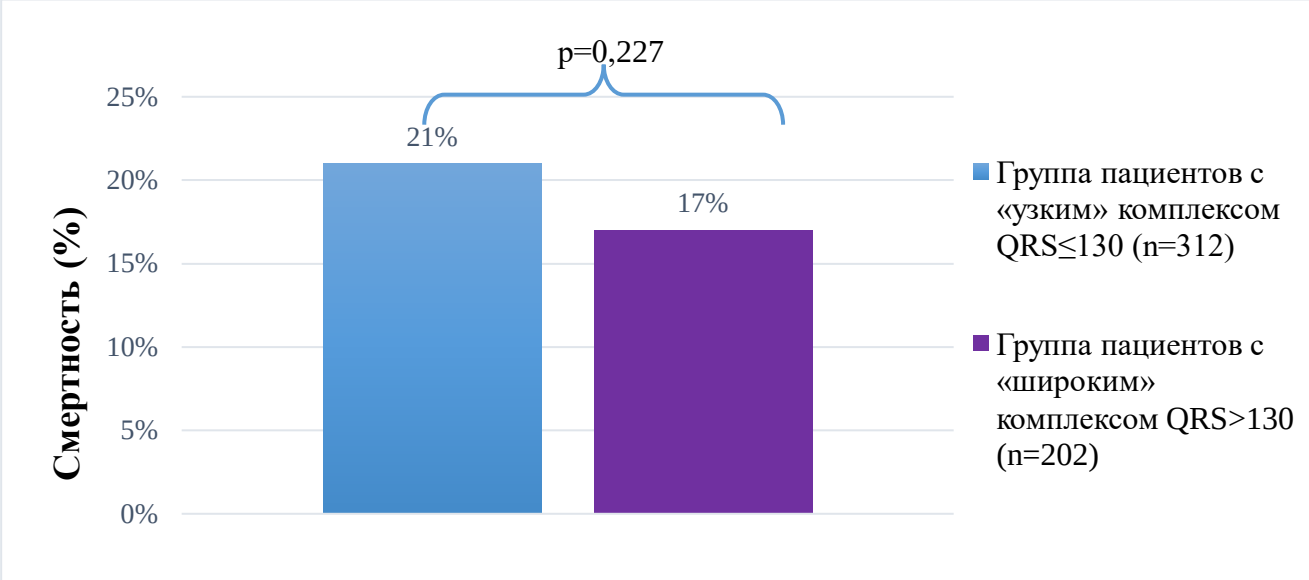


Рисунок 28 – Соотношение летального исхода в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS

Число смертей в группах в зависимости от наличия или отсутствия ФП и ширины комплекса QRS представлено в таблице 13. Смертность у пациентов с ФП статистически значимо превышала смертность у пациентов с СР (p=0,003).

Таблица 13 – Частота летальных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от ритма и ширины комплекса QRS

| Параметры | Пациенты с СР (n=229) | | | Пациенты с ФП (n=285) | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Летальный исход, n (%) | 31 (13,5%) | | | 69 (24,2%) | | **0,003** |
| | Пациенты с QRS≤130 (n=136) | Пациенты с QRS>130 (n=93) | p | Пациенты с QRS≤130 (n=176) | Пациенты с QRS>130 (n=109) | p |
| | 22 (16%) | 9 (10%) | 0,225 | 44 (25%) | 25 (23%) | 0,801 |

В течение 12 месяцев наблюдения количество смертей среди всех пациентов с ФП составило 24,2% (n=69). При анализе частоты летальных исходов у пациентов с ФП в группах зависимо от ширины комплекса QRS значимых

различий не отмечалось (p=0,801). Продолжительность комплекса QRS не влияла на частоту летальных исходов ни в группе СР, ни в группе ФП (таблица 13).

На основании статистического анализа выживаемости у пациентов в зависимости от наличия ФП и ширины QRS выявлено, что выживаемость в группе узкого и широкого комплекса QRS статистически не различается (рисунок 29).

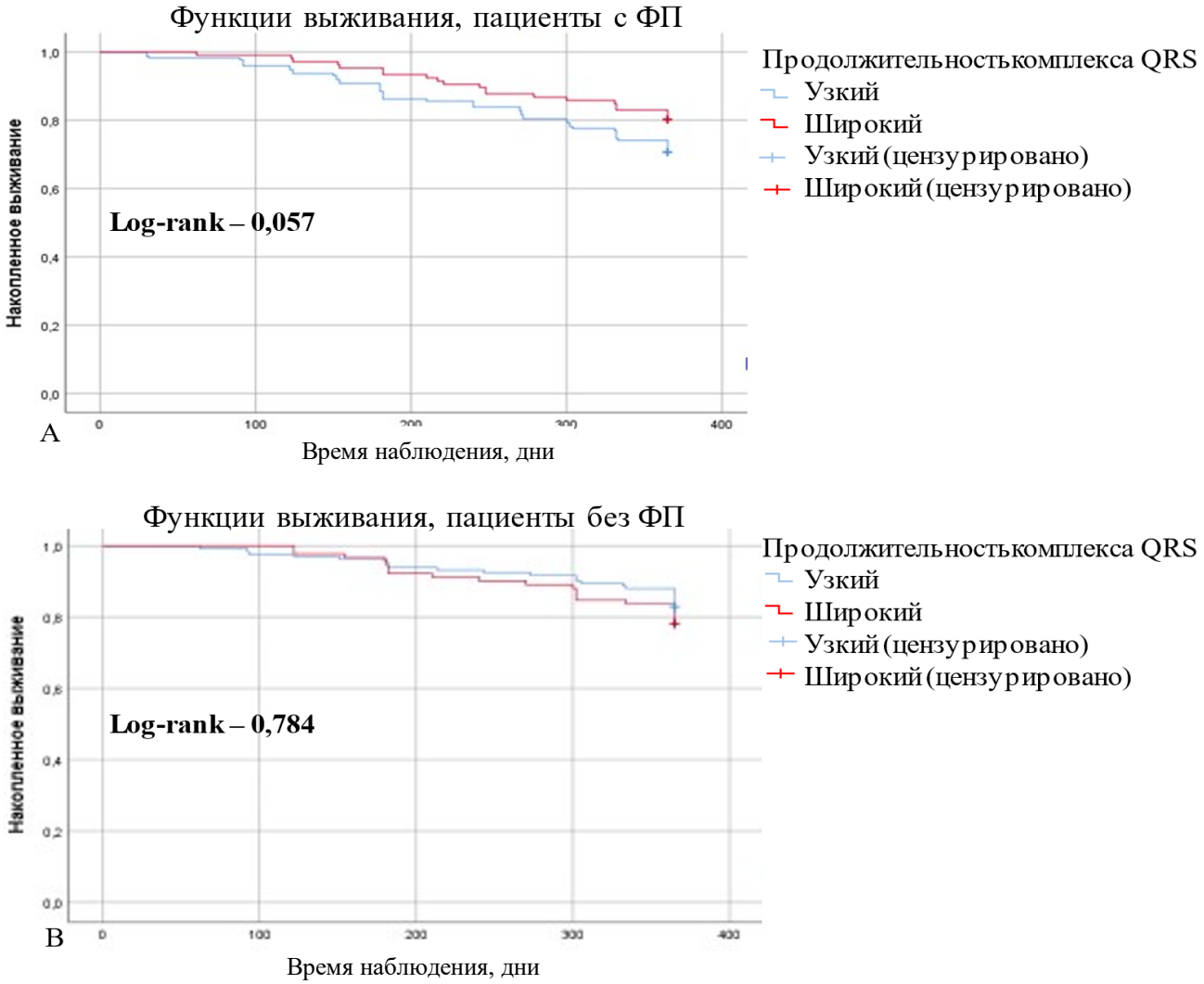


Рисунок 29 – Выживаемость пациентов (кривые Каплана- Майера) с ХСН в зависимости от ширины комплекса QRS: (A) у пациентов с ФП, (B) у пациентов с синусовым ритмом

*Данные опубликованы в статье «Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Зиновьева Е.В., Терещенко С.Н. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(4)» [8].*

Известно, что сопутствующий сахарный диабет ассоциируется с более тяжелым течением СН. У пациентов с широким комплексом QRS и сахарным диабетом случаи летального исхода чаще отмечалось, однако статистической значимости не достигнуто (рисунок 30).

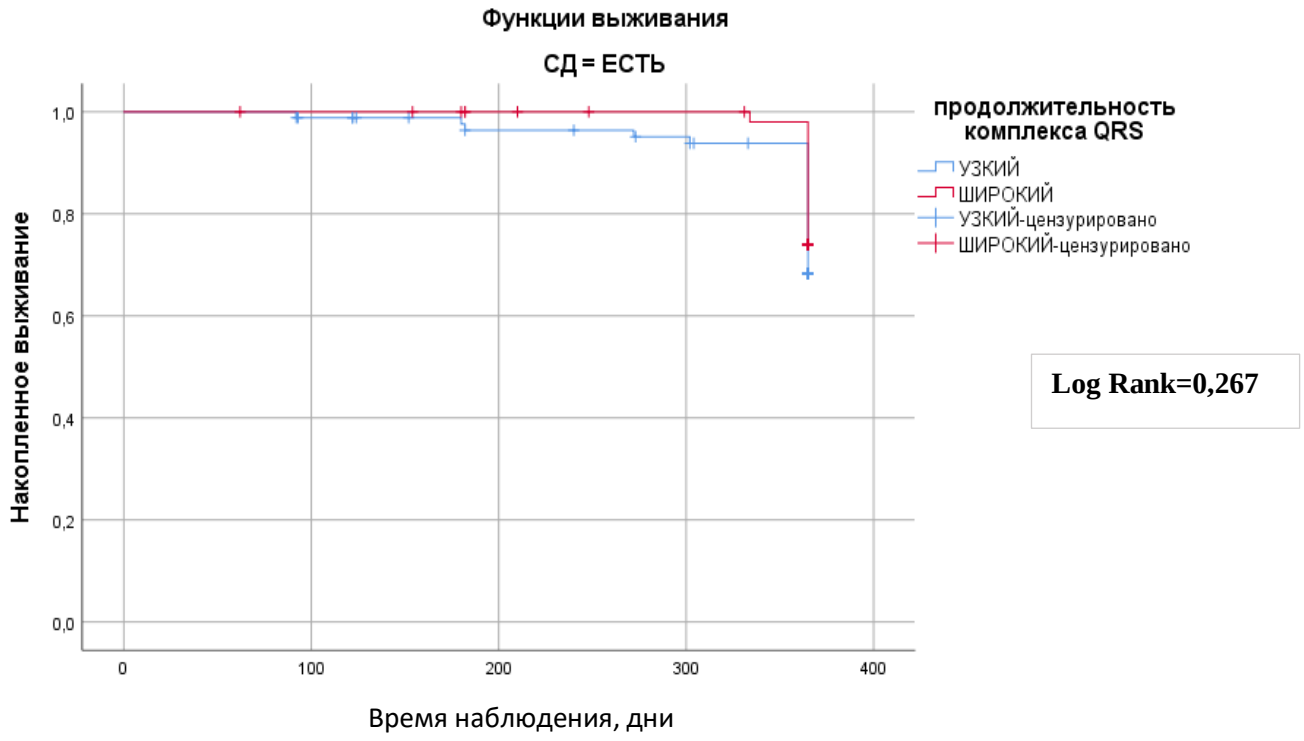


Рисунок 30 – Выживаемость пациентов (кривые Каплана- Майера) с ХСН и СД в зависимости от длительности комплекса QRS

Нами было проанализировано группа пациентов с продолжительностью QRS ≥150 мсек (n=153), так как имеют наиболее неблагоприятный прогноз. В таблице 14 представлены основные характеристики данной группы пациентов.

Таблица 14 – Характеристика клинических, лабораторно-инструментальных показателей пациентов с продолжительностью комплекса QRS ≥150 мсек (n=153)

| Параметр | Значение |
|---|---|
| Возраст, лет | 63,8 ± 12,3 |
| ИМТ, кг/м2 | 28,6 ± 4,6 |
| Этиология ХСН, (n/%)<br>ИБС/ДКМП/ГБ/прочие | 61(39,8%)/ 67(43,7%)/<br>16(10,5%)/ 9(5,9%) |
| ФК ХСН (NYHA), (n/%)<br>II/III/IV | 57(37,2%)/83(54,3%)/13(8,5%) |
| Фибрилляция предсердий, n (%): | 85 (55%) |
| ЧСС, уд/мин | 75,6 ± 14 |
| САД, мм рт. ст. | 116 ± 15,7 |
| ДАД, мм рт. ст. | 73 ± 11 |
| Параметры ЭхоКГ: | |
| ЛП, см | 4,9 ± 0,8 |
| vЛП, мл | 114 ± 56 |
| ФВ ЛЖ (%) | 28,4 ± 5,6 |
| КДР ЛЖ, см | 7,1 ± 1,9 |
| КСР ЛЖ, см | 6,8 ± 0,8 |
| КДО ЛЖ, мл | 256 ± 83 |
| КСО ЛЖ, мл | 183 ± 68 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 44 ± 15 |
| Продолжительность QRS, мсек | 177 ± 34 |
| BNP, пг/мл | 1242 ± 1069 |
| СРТ | 44 (29%) |

Среди пациентов с комплексом QRS ≥150 мсек повторная госпитализация наблюдалась у 61 пациентов (40%), а смерть наступила у 28 (18,3%) в течение 12 месяца. При сравнении с группой пациентов с шириной комплекса QRS менее 150 мс статистически значимых различий частоты повторной госпитализации и смертности не получено (таблица 15).

Таблица 15 – Частота повторной госпитализации и летальных исходов у пациентов с ХСНнФВ в зависимости от продолжительности комплекса QRS

| Параметры | Группа пациентов с QRS≤150 (n=361) | Группа пациентов с QRS>150 (n=153) | p |
|---|---|---|---|
| Повторная госпитализация, n (%) | 128 (35,45%) | 61 (40%) | 0,343 |
| Смертность, n (%) | 72 (20%) | 28 (18,3%) | 0,667 |

Для оценки влияния основного ритма на прогноз у пациентов с продолжительностью комплекса QRS ≥150 мсек был проведен сравнительный анализ, при котором выявлена тенденция к увеличению летального исхода у пациентов с ФП (таблица 16).

Таблица 16 – Частота повторной госпитализации и летальных исходов у пациентов с продолжительностью комплекса QRS ≥150 мсек в зависимости от ритма (n=153)

| Параметры | Пациенты с СР (n=68) | Пациенты с ФП (n=85) | p |
|---|---|---|---|
| Повторная госпитализация, n (%) | 23 (33,8%) | 38 (44,7%) | 0,172 |
| Смертность, n (%) | 8 (11,7%) | 20 (23,5%) | 0,062 |

**Заключение**

Таким образом, при ретроспективном анализе данных пациентов с ХСНнФВ в зависимости от продолжительности комплекса QRS выявлено, что расширение комплекса QRS сопровождается повышением частоты повторной госпитализации у пациентов с СР. По данным однофакторного анализа получено, что у пациентов с ХСН и ФП частота госпитализаций существенно выше, чем при СР, и не зависит от продолжительности QRS. В нашем исследовании, согласно кривым выживаемости Каплана-Майера у пациентов с ХСН не установлено значимого влияния показателя ширины комплекса QRS на смертность. Частота наступления

неблагоприятных исходов повышалась в связи с присоединением ФП, что, вероятнее всего, является более значимым фактором риска, чем продолжительность комплекса QRS. Пациенты с ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS. Это подчеркивает необходимость разработки эффективных стратегий в отношении оптимизации лечения пациентов с ХСНнФВ с комплексом QRS <130 мс и ФП.

## 3.2. Результаты проспективного исследования эффективности модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

### 3.2.1. Анализ исходных данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов в наблюдаемых группах

В проспективное исследование последовательно было включено 160 пациентов с ХСНнФВ и ФП. Из 160 пациентов, включенных в исследование, подавляющее большинство (83,1%) были мужского пола. Средний возраст был равен 60 [57;66] в группе МСС, 61[52;67] лет в группе сравнения. Основной причиной развития ХСНнФВ в обеих группах была ИБС (57,5%/55%). Исходно 40% всех пациентов имели II ФК ХСН, 60% - III ФК. Пациенты были разделены на группы в зависимости от метода терапии: «группа МСС» с имплантированным устройством для МСС на фоне ОМТ и «группа сравнения», в которой пациенты получали только ОМТ, по 80 пациентов в каждой группе.

На момент включения в исследование основные клинико-демографические показатели пациентов в группах были сопоставимы между собой и статистически значимо не различались. Критерии для отбора пар подробно представлены во второй главе. В таблице 17 представлена подробная сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим, лабораторно-инструментальным показателям.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика пациентов в группах по основным клинико-демографическим показателям

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 60 [57;66] | 61[52;67] | 0,813 |
| Муж/жен, n (%) | 67(83,75%)/13(16,25%) | 66 (82,5%)/14(17,5%) | 0,833 |
| ИМТ, кг/м2 | 29 [27;34] | 29 [26;33] | 0,300 |
| ФВ ЛЖ, % | 35 [28;37] | 32 [28;35] | 0,110 |
| Длительность ХСН, мес | 22 [18;43] | 23 [20;43] | 0,842 |
| Анамнез ФП, мес | 24 [12;48] | 18 [10;48] | 0,667 |
| Пароксизмальная форма ФП, n (%) | 39 (48,75%) | 38 (47,5%) | 0,752 |
| Постоянная форма ФП, n (%) | 41 (51,25%) | 42 (52,5%) | 0,729 |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%) | 25 (31,25%) | 22 (27,5%) | 0,676 |
| ИКД, n (%) | 23(28,75%) | 25(31,25%) | 0,862 |

Примечание: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq] и n- абсолютного числа больных (%).

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Исходные клинические показатели пациентов**

Среди включенных в исследование пациентов в группах МСС и сравнения статистически значимого отличия по этиологии ХСН выявлено не было (таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов по причине развития ХСН

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| ИБС | 46 (57,5%) | 44 (55%) | 0,750 |
| ГБ | 9 (11,25%) | 10 (12,5%) | 0,807 |
| ДКМП n (%) | 25 (31,25%) | 26 (32,5%) | 0,866 |

При оценке ФК ХСН по NYHA выявлено, что в обеих группах большинство пациентов имели III ФК. Распределение по исходному ФК ХСН в группе МСС носило следующий характер: II ФК – у 31 (38,75%) пациентов, III ФК – у 49 (61,25%). В группе сравнения у 33 (41,25%) пациентов был II ФК, у 47 (58,75%) - III ФК, соответственно (рисунок 31).

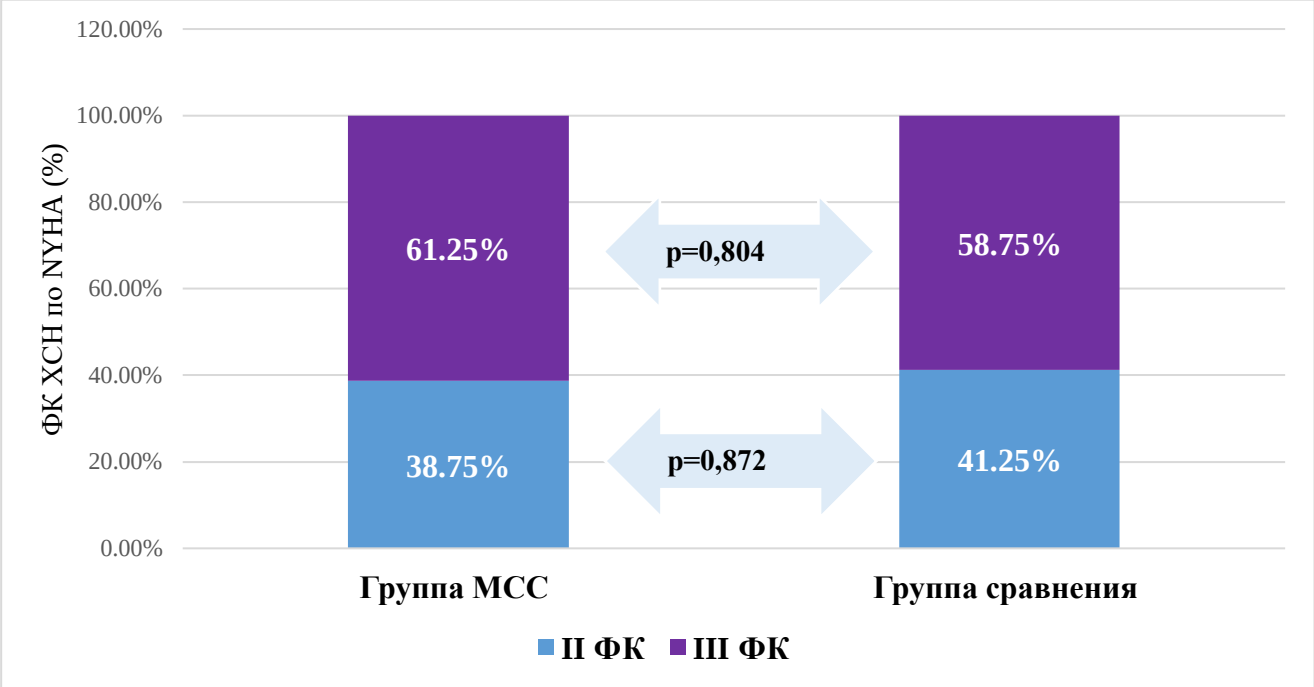


Рисунок 31 – Исходное распределение ФК ХСН по NYHA в группах наблюдения

Примечание: Данные в рисунке представлены в виде средних значений.

Всем пациентам после включения в исследование проводился ТШХ, по результатам которого в группе МСС медиана расстояния составила 335,5 м, а в группе сравнения 323 м, статистически значимой разницы не выявлено (p=0,085) (таблица 19). Оценка качества жизни пациентов с ХСН проводилась с

применением Миннесотского опросника. Исходно при суммировании полученных баллов этого опросника обе группы были сопоставимы (p=0,530).

Таблица 19 – Исходные результаты ТШХ и МО в группах наблюдения

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| ТШХ, м | 335,5 [280;381,75] | 323 [278;350] | 0,085 |
| МО, баллы | 37,5 [25,75;58] | 40 [35;52] | 0,530 |

Примечание: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

Все пациенты, получали ОМТ согласно действовавшим на момент включения клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [7,120]: иАПФ/ БРА/ АРНИ, бета-адреноблокаторы, АМКР и диуретики; все пациенты, имевшие диабет, получали SGLT2. С учетом наличия ФП все пациенты принимали антикоагулянтную терапию [63].

Пациенты, включенные в исследование, минимум за 3 месяца до имплантации МСС получали ОМТ и находились в состоянии компенсации явлений ХСН как минимум 30 дней. Достоверных отличий по составу ОМТ между обеими группами не наблюдалось, данные детально представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Медикаментозная терапия пациентов при включении в исследование

| Препарат | Процент назначения, % | | p |
|---|---|---|---|
| | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | |
| **Ингибиторы АПФ** | 42 | 43 | 0,813 |
| Периндоприл | 33,5 | 32 | 0,838 |
| Эналаприл | 8,5 | 11 | 0,751 |
| **БРА** | 22 | 19 | 0,340 |
| Кандесаран | 6 | 7 | 0,667 |
| Лозартан | 15 | 10 | 0,235 |
| Валсартан | 1 | 2 | 0,098 |
| **АРНИ** | | | |
| Сакубитрил/валсартан | 35 | 38 | 0,678 |
| **Бета-адреноблокаторы** | 100 | 99 | 0,885 |
| Бисопролол | 87 | 86 | 0,718 |
| Карведилол | 4 | 6 | 0,689 |
| Метопролол | 9 | 7 | 0,394 |
| **АМКР** | 100 | 100 | 0,913 |
| Спиронолактон | 80 | 77 | 0,683 |
| Эплеренон | 20 | 23 | 0,757 |
| **ИНГТ2 типа** | 31,5 | 27,5 | 0,621 |
| Эмпаглифлозин | 13 | 7,5 | 0,177 |
| Дапаглифлозин | 18,5 | 20 | 0,746 |
| **Диуретики** | 100 | 100 | 0,824 |
| Фуросемид/Торасемид | 37,5/62,5 | 40/60 | 0,634/0,587 |
| **Амиодарон** | 16,25 | 20 | 0,236 |
| **Дигоксин** | 17,5 | 15 | 0,623 |
| **Антикоагулянты** | 100 | 100 | 0,894 |
| Варфарин | 7 | 6 | 0,739 |
| Ривароксабан | 41 | 49 | 0,098 |
| Апиксабан | 35 | 30 | 0,389 |
| Дабигатран | 17 | 15 | 0,264 |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Исходные лабораторно- инструментальные данные пациентов**

Пациентам, включенным в исследование, проводилось определение уровня NTproBNP исходно. Обращала внимание высокая концентрация данного биомаркера (таблица 21).

Таблица 21 – Исходная концентрация NTproBNP в группах наблюдения

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| NTproBNP, пг/мл | 1110,5 [424,7;3301] | 1472 [728;2696] | 0,809 |

При сравнительном анализе уровня NTproBNP у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП не было получено значимых различий в обеих группах вне зависимости от формы ФП (рисунок 32).

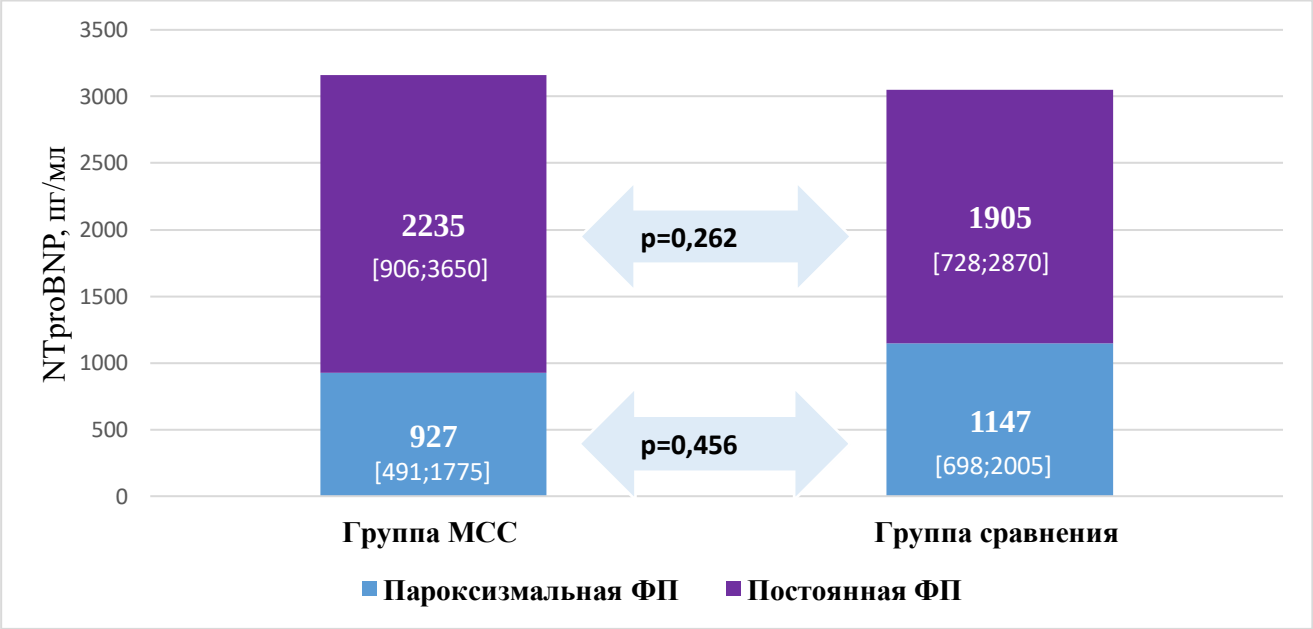


Рисунок 32 – Сравнение уровня NTproBNP в наблюдаемых группах в зависимости от формы ФП

Всем пациентам была выполнена ЭКГ покоя. При оценке продолжительности комплекса QRS статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p=0,107) (таблица 22).

Таблица 22 – Продолжительность комплекса QRS в наблюдаемых группах при включении в исследование

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| Ширина комплекса QRS, мс | 110 [102;128] | 108 [99;128] | 0,107 |

При сравнительном анализе ширины комплекса QRS у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП не было получено значимых различий в обеих группах вне зависимости от формы ФП (рисунок 33).

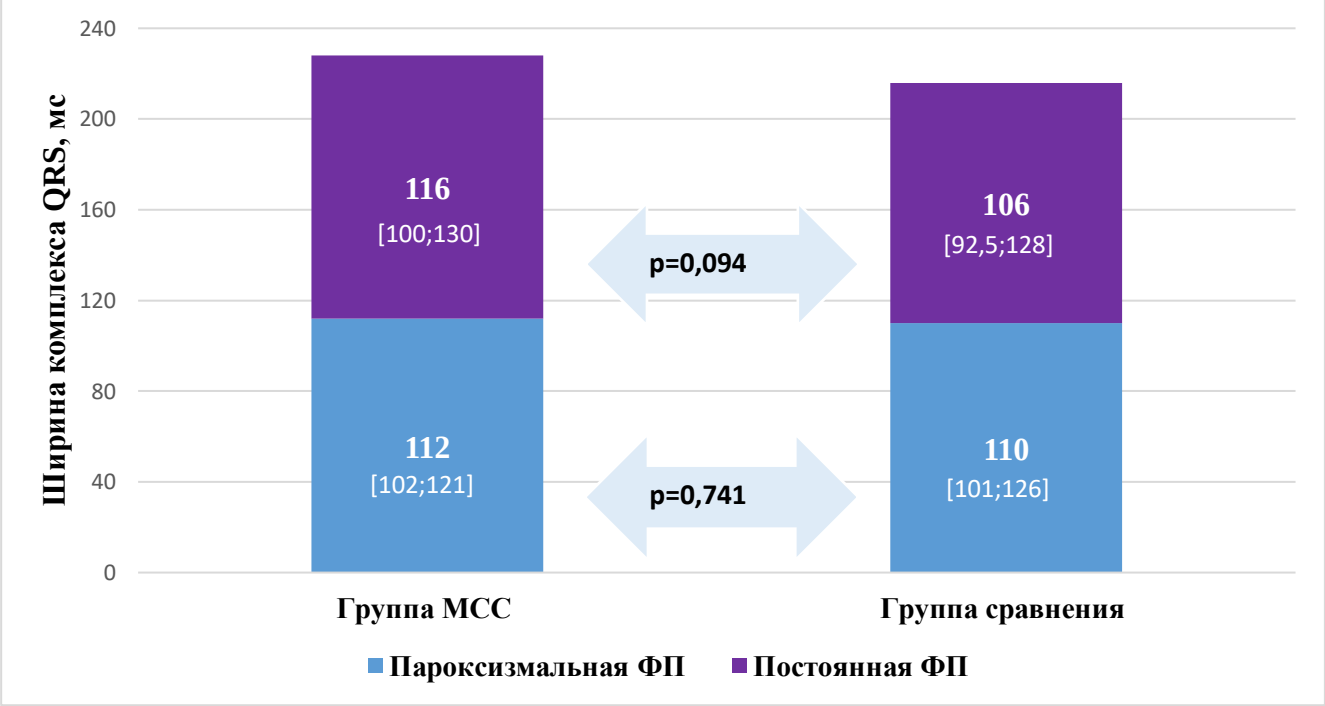


Рисунок 33 – Сравнение продолжительности комплекса QRS в наблюдаемых группах в зависимости от формы ФП при включении в исследование

Пациентам в группах МСС и сравнения до начала терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Данные оценивались в зависимости от формы ФП. Количество пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП было примерно равным в группе МСС и сравнения. Медиана основных исходных показателей нарушений ритма сердца в зависимости от формы ФП представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительный анализ исходных показателей суточного мониторирование ЭКГ в группах МСС и сравнения в зависимости от формы ФП

| Параметр | Пароксизмальная форма ФП (n=62) | | | Постоянная форма ФП (n=114) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Группа МСС (n=39) | Группа сравнения (n=38) | p | Группа МСС (n=41) | Группа сравнения (n=42) | p |
| Средняя ЧСС/ЧЖС уд/мин* | 65 [59;76] | 68 [60;78] | 0,888 | 78 [65;91] | 76 [67;85] | 0,366 |
| Макс. ЧСС/ЧЖС уд/мин | 101 [86;121] | 99 [86;107] | 0,653 | 124 [105;157] | 129 [109;143] | 0,505 |
| Мин. ЧСС/ЧЖС уд/мин | 50 [44;56] | 55 [46;58] | 0,163 | 50 [39;57] | 56 [42;67] | 0,064 |
| ЖЭС/ сутки | 166 [35;1972] | 181 [51;2081] | 0,354 | 675 [162;3145] | 572 [258;2481] | 0,684 |
| Пробежки ЖТ/сутки | 1,0 [1,0;1,75] | 1,0 [1,0;2,0] | 0,103 | 2,5 [1,0;5,75] | 2,0 [1,0;6,0] | 0,747 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq]. *- ЧСС синусового ритма вне пароксизма ФП.

По данным проведенной ЭхоКГ исходно в обеих группах статистически значимых различий между показателями выявлено не было. Данные представлены подробно в таблице 24.

Таблица 24 – Эхокардиографические параметры в группах наблюдения при включении в исследование

| Показатель | Группа МСС (n=80) | Группа сравнения (n=80) | p |
|---|---|---|---|
| ЛП, см | 5 [4,0;5,0] | 5 [5,0;5,0] | 0,053 |
| vЛП, мл | 105 [89;139] | 120 [93;135] | 0,177 |
| ФВ ЛЖ, % | 35 [28;37] | 32 [28;35] | 0,110 |
| КДР, см | 6,6 [6,2;7,2] | 6,75 [6,2;7,2] | 0,280 |
| КСР, см | 5,3 [4,8;6,15] | 5,55 [5,17;6,3] | 0,095 |
| КДО, мл | 202 [170,5;249,25] | 218,5 [170;260,25] | 0,486 |
| КСО, мл | 135 [107;182] | 148 [120;186] | 0,086 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 30 [25;38] | 35 [28;40] | 0,135 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом [Lq; Uq].

**Параметры стимуляции МСС**

При имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не было выявлено. Через сутки после операции 4 из 80 пациентов жаловались на неприятное ощущение в виде пульсации при минимальных амплитудах стимуляции. Была исключена дислокация электродов и по этой причине была необходимость отключения одного из желудочковых электрода. Двоим пациентам из четырех с одноэлектродной стимуляцией при последующих проверках прибора удалось включить второй желудочковый электрод. У остальных двух пациентов была установлена максимальная амплитуда стимуляции единственного электрода и увеличена продолжительность стимуляции более 7 часов в сутки. У одного пациента наблюдалась дислокация желудочкового электрода и потребовалась повторная госпитализация для коррекции положения.

Стандартное терапевтическое время стимуляции МСС составляет 7 часов в сутки. Амплитуда стимуляции 7,5 В является наиболее эффективной, а процент стимуляции за сутки должен быть не менее 70%. В таблице 25 приведены основные показатели стимуляции у пациентов в группе МСС на госпитальном этапе и через 12 месяцев.

Таблица 25 – Базовые параметры стимуляции модуляции сердечной сократимости на госпитальном этапе и через 12 месяцев

| Показатель | Группа МСС | |
|---|---|---|
| | Госпитальный этап (n=80) | Через 12 мес (n=74) |
| Процент стимуляции за сутки, % | 98,3 [89,5; 99,7] | 93,2 [76,8; 98,1] |
| Амплитуда стимуляции, В | 7,3 [5,6;7,5] | 7,5 [5;7,5] |
| Время терапии в сутки, ч | 7,5 [7,0;14,1] | 7,4 [7,0;14,0] |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Увеличение продолжительности воздействия МСС было обусловлено недостаточным процентом стимуляции из-за высокой ЧСС (порог срабатывания устройства ограничен ЧСС-110 уд/мин), в частности у пациентов с тахисистолической постоянной формой ФП. В таком случае проводился титрование доз препаратов для контроля частоты желудочковых сокращений.

### 3.2.2. Результаты сравнительного анализа эффективности модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляцией предсердий

**Динамика клинического состояния пациентов хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий по результатам 12 – месячного проспективного наблюдения**

При динамическом наблюдении через год на фоне МСС-терапии у пациентов зафиксировано значительное улучшение клинической симптоматики ХСН по сравнению с исходным. Так, пациенты исходно имели в среднем 2,59 [2,0;3,0] и 2,63 [2,0;3,0] ФК в обеих группах наблюдения (p=0,128). Через 12 месяцев наблюдения в группе МСС отмечалось достоверное снижение среднего ФК ХСН до 1,78 [1,0;3,0] (p=0,001). В группе сравнения через год наблюдалось статистически незначимое снижение среднего ФК до 2,49 [2,0;3,0] (p=0,929). Снижение ФК ХСН в группе МСС было статистически значимым по отношению с группой сравнения (p=0,001) (рисунок 34).

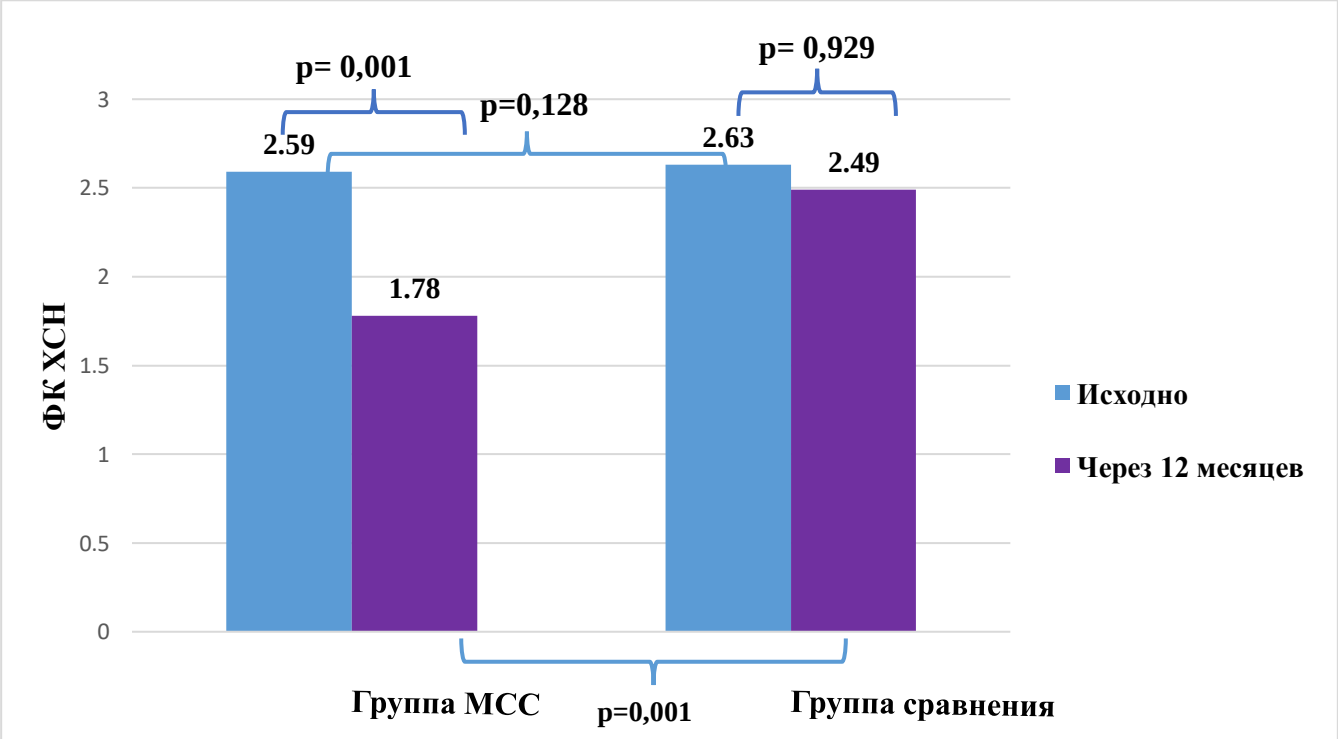


Рисунок 34 – Динамика ФК ХСН в наблюдаемых группах пациентов

Примечание: Данные в рисунке представлены в виде средних значений.

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

При проведении анализа в зависимости от формы ФП, у пациентов с имплантированными оптимайзерами наблюдалось статистически значимое снижение среднего ФК ХСН в динамике как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП. У пациентов группы сравнения достоверного снижения ФК ХСН не выявлено (рисунок 35).

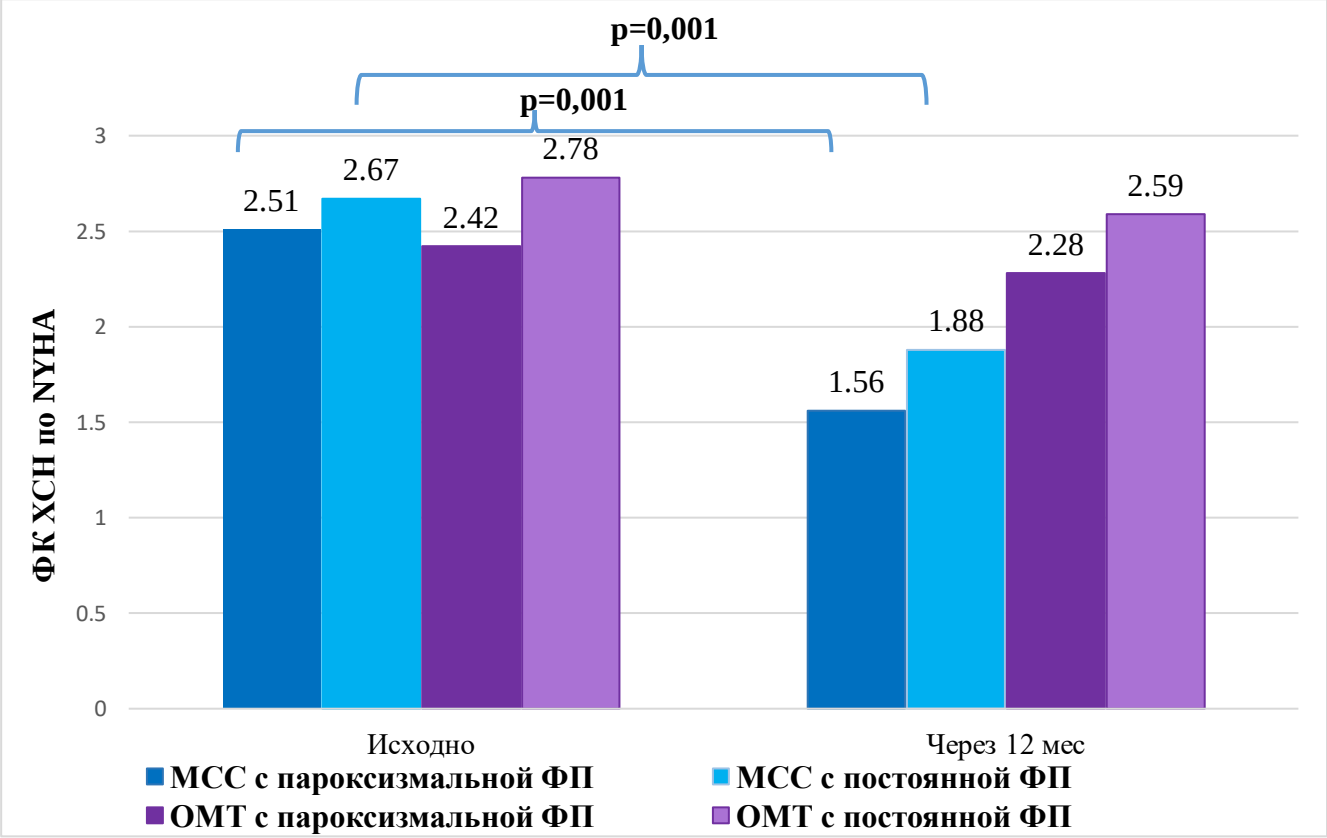


Рисунок 35 – Динамика ФК ХСН в группах наблюдения в зависимости от формы ФП

Примечание: Данные в рисунке представлены в виде средних значений.

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по данным ТШХ. Улучшение функционального статуса пациентов в группе модуляции сердечной сократимости также подтверждается статистически значимым увеличением дистанции, пройденной во время выполнения ТШХ через год. В группе сравнения

значимой динамики ТШХ через 12 месяцев наблюдения не получено. По дистанции ТШХ через 12 месяцев наблюдается статистическая разница между группами (p=0,001) (таблица 26).

Таблица 26 – Динамика ТШХ в наблюдаемых группах в течение 12 месяцев

| Показатель/ТШХ, м | Группа МСС | Группа сравнения | p |
|---|---|---|---|
| Исходно | 335,5 [280;381,75] | 323 [278;350] | 0,085 |
| 12 месяцев | 400 [359;450] | 312 [266;334] | **0,001** |
| p | **0,001** | 0,250 | - |

Примечание: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

При проведении анализа в зависимости от формы ФП, исходно пациенты группы МСС проходили в среднем 357 [268;398] м с пароксизмальной ФП, 309 [280;367] м с постоянной ФП, в группе сравнения 310 [263;350] м - пароксизмальная ФП и 324 [280;350] м - постоянная ФП. Через 12 месяцев наблюдения отмечался прирост пройденной дистанции в группе МСС терапии как при пароксизмальной (до 402 [374;450]), так и при постоянной ФП (до 395 [354;445]) м (p=0,001) (рисунок 36). У пациентов группы сравнения статистически значимой динамики ТШХ через 12 месяцев наблюдения не было.

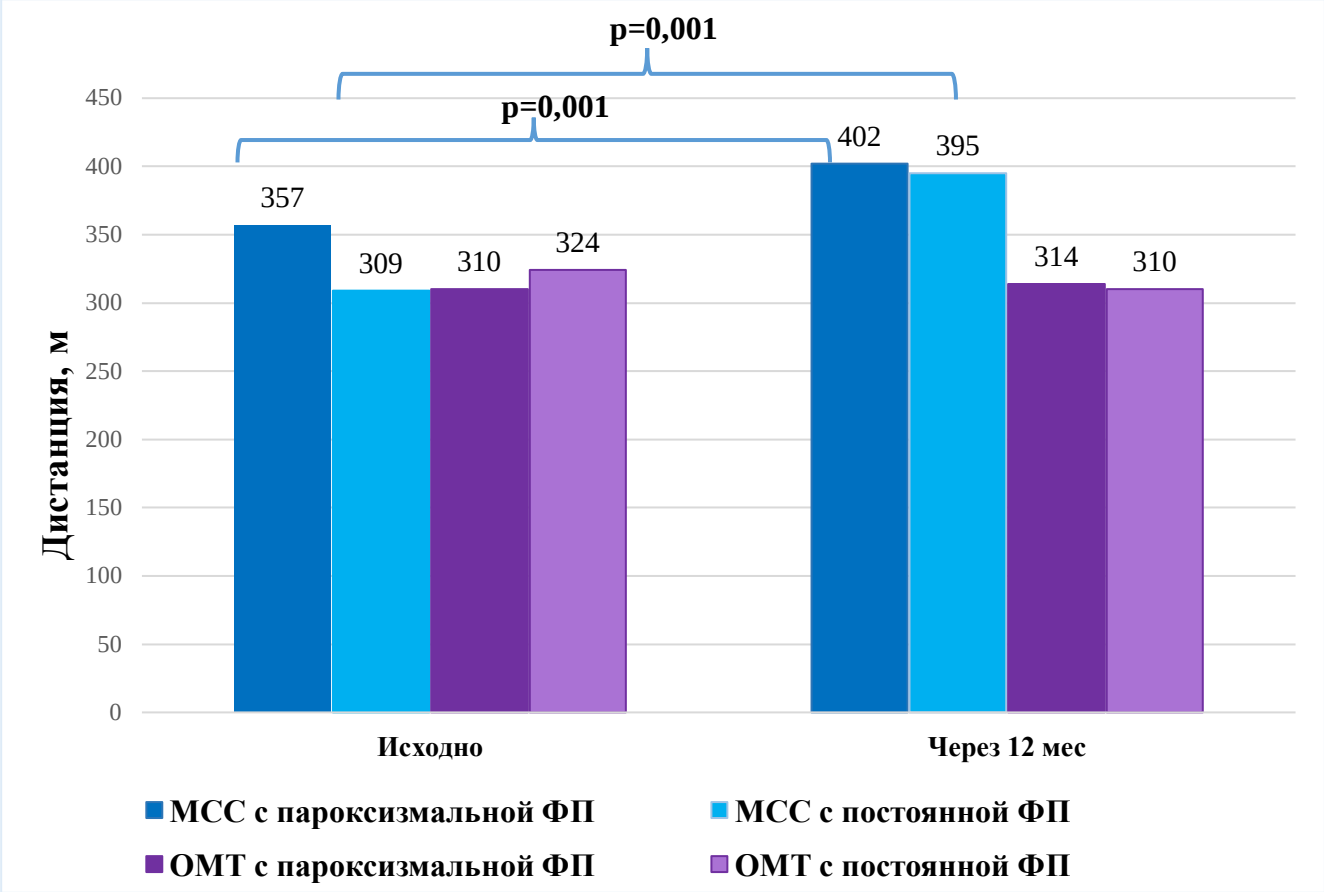


Рисунок 36 – Динамика ТШХ в группах наблюдения в зависимости от формы ФП

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Оценка качества жизни пациентов с ХСН проводилась применением Миннесотского опросника. Исходно при суммировании полученных баллов этого опросника обе группы были сопоставимы (p=0,530). Через 12 месяцев отмечалось достоверное улучшение качества жизни в группе модуляции сердечной сократимости, в группе сравнения отмечалась отрицательная динамика, однако, не достигла статистической значимости. По сумме набранных баллов через 12 месяцев наблюдается статистическая разница между группами, p=0,001 (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика показателя качества жизни пациентов с ХСН по Миннесотскому опроснику в течение 12 месяцев.

| Показатель/МО, баллы | Группа МСС | Группа сравнения | p |
|---|---|---|---|
| Исходно | 37,5 [25,75;58] | 40 [35;52] | 0,530 |
| 12 месяцев | 28,5 [18,25;36,5] | 46 [34;58] | **0,001** |
| p | **0,001** | 0,077 | - |

При анализе полученных данных по форме ФП в течение наблюдаемого периода получены следующие результаты: достигнуто достоверное улучшение качества жизни в группе МСС в виде снижения суммы набранных баллов с 36,5 [25,7;50,2] до 25 [14,2;34,7] (p=0,001) у пациентов с пароксизмальной ФП, с 42,5 [25,7;63,5] до 29 [21,5;39] (p=0,001) с постоянной ФП. В группе сравнения изменение баллов МО было статистически незначимым с отрицательной динамикой, как при пароксизмальной с 39 [31,2;53,7] до 46 [32;59] (p=0,343), так и при постоянной форме ФП с 42 [35;52] до 47 [37,5;56,5] (p=0,150) (рисунок 37).

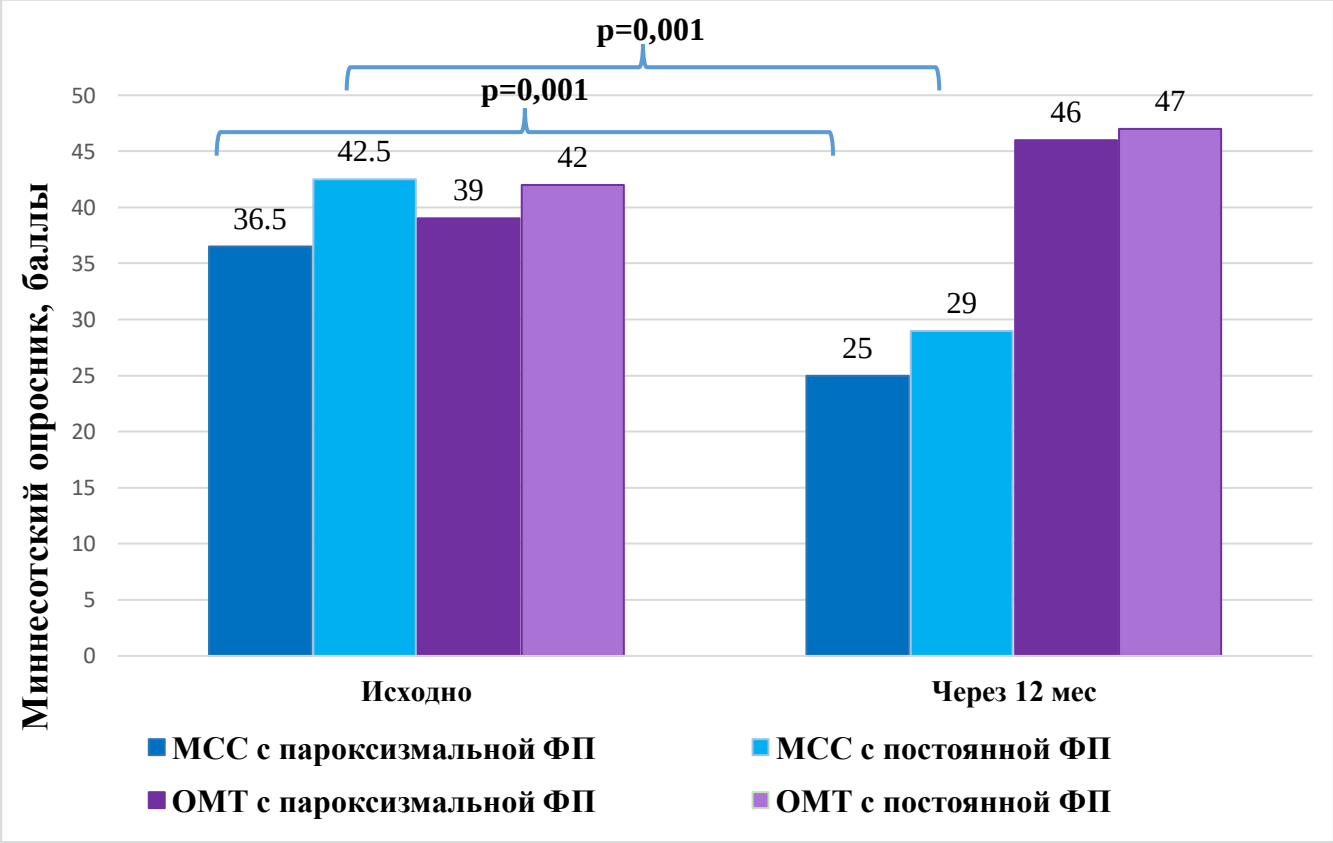


Рисунок 37 – Динамика качества жизни по данным Миннесотского опросника в группах наблюдения по формам ФП

**Динамика уровня NTproBNP в группах**

Контрольное исследование концентрации NTproBNP было выполнено через 12 месяцев. В группе МСС через 12 месяцев получено изменение уровня NTproBNP с 1110,5 [424,7;3301] до 927 [415;2145] (p=0,236), в группе сравнения с 1472 [728;2696] до 1347 [727;2138] (p=0,205), соответственно. Разница уровня биомаркера между группами через 12 мес была достоверная (p=0,045) (рисунок 38).

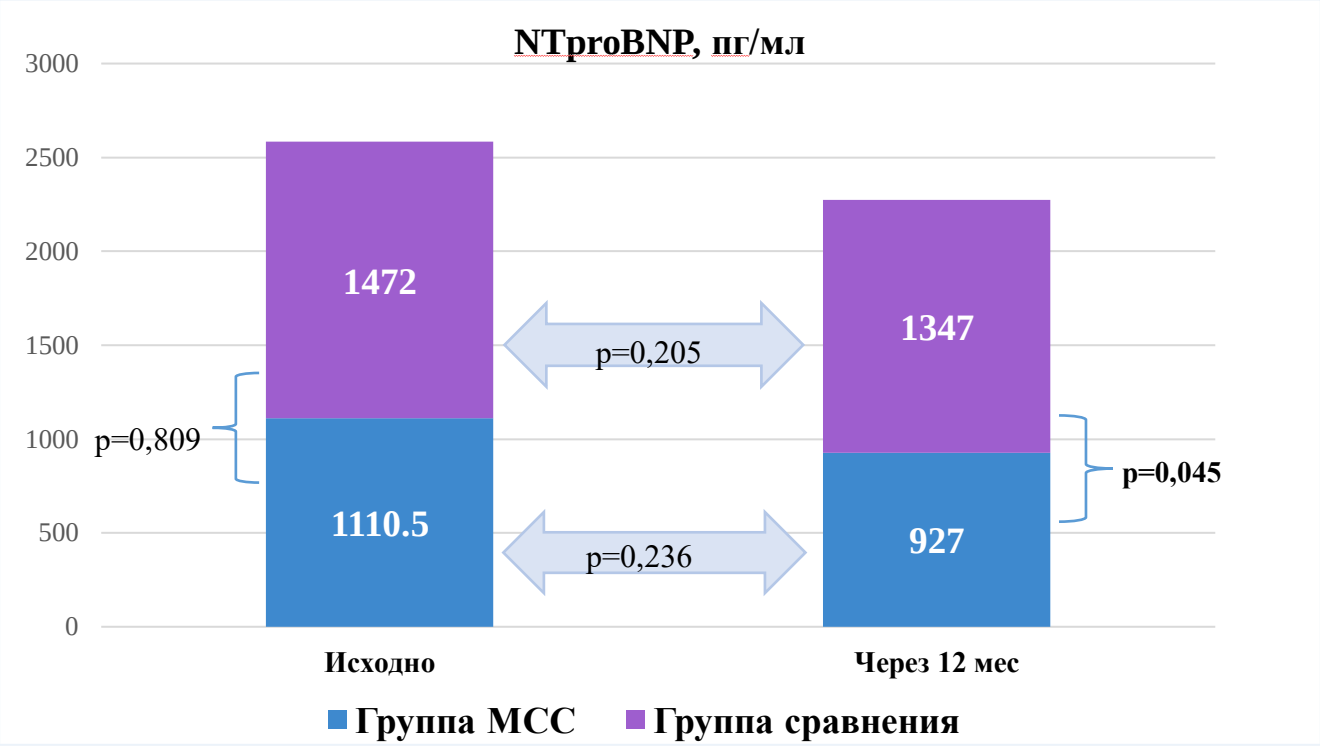


Рисунок 38 – Динамика концентрации NTproBNP в группах наблюдения

Исходно не было получено значимых различий в обеих группах вне зависимости от формы ФП. При измерении концентрации NTproBNP в сыворотке крови через 12 месяцев на фоне МСС терапии у пациентов с пароксизмальной ФП отмечалось значимое снижение концентрации биомаркера (p=0,003).

У пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС и сравнения наблюдалась тенденция к снижению, а у пациентов с пароксизмальной формой ФП в группе сравнения изменение NTproBNP было статистически незначимым (таблицы 28, 29).

Таблица 28 – Сравнение динамики уровня NTproBNP в группе модуляции сердечной сократимости исходно и через год в зависимости от формы ФП

| Показатель | NTproBNP, пг/мл | |
|---|---|---|
| | Группа МСС с пароксизмальной ФП | Группа МСС с постоянной ФП |
| Исходно | 927 [524;2300] | 2235 [906;3650] |
| Через 12 мес | 637 [331;1165] | 1789 [721;3190] |
| p | **0,003** | 0,070 |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Таблица 29 – Сравнение динамики уровня NTproBNP в группе сравнения исходно и через год в зависимости от формы ФП

| Показатель | NTproBNP, пг/мл | |
|---|---|---|
| | Группа сравнения с пароксизмальной ФП | Группа сравнения с постоянной ФП |
| Исходно | 1147 [698,5;2005] | 1905 [728;2970] |
| Через 12 мес | 1097 [554;2316] | 1695 [792;2130] |
| p | 0,306 | 0,087 |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Оценка динамики продолжительности комплекса QRS**

По данным ЭКГ была определена динамика ширины комплекса QRS при записи ЭКГ на миллиметровой бумаге со скоростью 25 и 50 мм/сек у пациентов исходно и через 12 месяцев наблюдения. При динамическом наблюдении у пациентов первой группы на фоне модуляции сердечной сократимости получено

отсутствие изменения ширины комплекса QRS в течение года – исходно продолжительность комплекса составляла 110 [102;128] мс, через 12 месяцев – 116 [102;130] (p=0,290), увеличение ширины в группе сравнения – 108 [99;128] мс и 127 [108;140] (p=0,048), соответственно (рисунок 39).

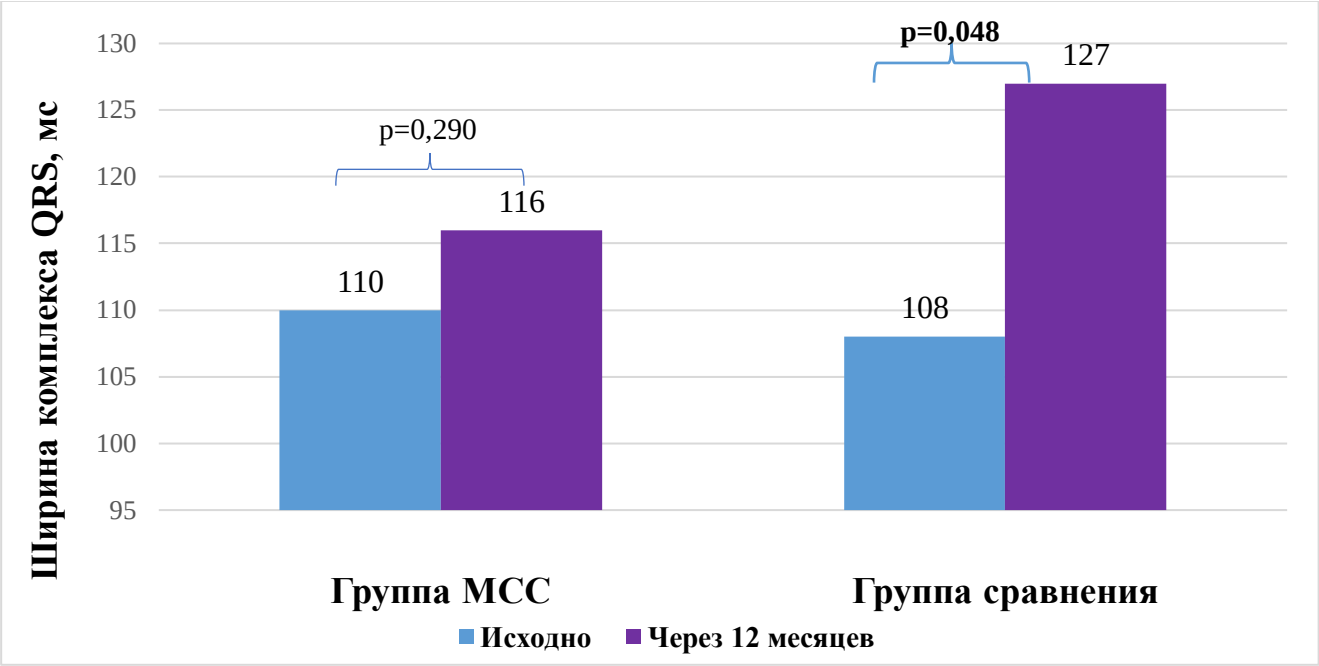


Рисунок 39 – Динамика изменений продолжительности комплекса QRS в наблюдаемых группах в течение 12 месяцев

В таблице 30 представлена динамика продолжительности комплекса QRS в группе модуляции сердечной сократимости в зависимости от формы ФП.

Таблица 30 – Динамика продолжительности комплекса QRS на фоне терапии модуляции сердечной сократимости в зависимости от формы ФП

| Показатель | Группа МСС | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | МСС с пароксизмальной ФП | | | МСС с постоянной ФП | | |
| | Исходно (n=39) | Через 12 мес (n=37) | p | Исходно (n=41) | Через 12 мес (n=37) | p |
| Ширина комплекса QRS, мс | 112 [102;121] | 120 [105;129] | 0,216 | 116 [100;133] | 110 [96;143] | 0,775 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Изменение длительности комплекса QRS в течение 12 месяцев в группе сравнения при различных формах ФП представлена в таблице 31. Выявлено статистически значимое удлинение комплекса QRS через год у пациентов с постоянной формой ФП в группе сравнения (p=0,045)

Таблица 31 – Динамика продолжительности комплекса QRS в группе сравнения в зависимости от формы ФП

| Показатель | Группа сравнения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ОМТ с пароксизмальной ФП | | | ОМТ с постоянной ФП | | |
| | Исходно (n=38) | Через 12 мес (n=34) | p | Исходно (n=42) | Через 12 мес (n=38) | p |
| Ширина комплекса QRS, мс | 110 [101; 126] | 108 [103; 116] | 0,862 | 106 [92,5; 128] | 118 [100; 136] | **0,045** |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Оценка динамики нарушений ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ**

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ в наблюдаемых группах при пароксизмальной форме ФП представлена в таблицах 32 и 33. Количество ЖЭС не увеличилось через год в группе МСС вне зависимости от формы ФП, также стоит отметить, что у пациентов с пароксизмальной ФП

выявлено достоверное снижение частоты возникновения пароксизмов ФП на фоне МСС терапии.

Таблица 32 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группе модуляции сердечной сократимости

| Показатель | Группа МСС | | p |
|---|---|---|---|
| | Исходно (n=39) | Через год (n=37) | |
| Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 65[59;76] | 68[61;75] | 0,132 |
| Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 101[86;121] | 107[96;122] | 0,066 |
| Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 50[44;56] | 51[45;55] | 0,289 |
| Количество пароксизмов ФП/сут | 2[1;2] | 0[0;1,75] | **0,038** |
| Общее количество НЖЭС/сутки | 87[25;247] | 72[24;324] | 0,787 |
| Количество пробежек НЖТ/сутки | 1,0[0;8] | 1,0[0;4] | 0,197 |
| Общее количество ЖЭС/сутки | 166[35;1972] | 54[9;712] | 0,072 |
| Количество пробежек ЖТ/сутки | 1[1,0;1,75] | 1,0[1,0;1,5] | 0,581 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Таблица 33 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группе сравнения

| Показатель | Группа сравнения | | p |
|---|---|---|---|
| | Исходно (n=38) | Через год (n=34) | |
| Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 68[60;78] | 69[59;80] | 0,770 |
| Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 99[86;107] | 101[82;111] | 0,926 |
| Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин | 55[46;58] | 52[46;60] | 0,845 |
| Количество пароксизмов ФП/сут | 2,0[1;2,5] | 2,0[1;2,0] | 0,324 |
| Общее количество НЖЭС/сутки | 90[37;258] | 36[16;755] | 0,066 |
| Количество пробежек НЖТ/сутки | 1,0[1;10] | 1,5[2,5;8,0] | 0,153 |
| Общее количество ЖЭС/сутки | 181[51;2081] | 196[68;2639] | 0,080 |
| Количество пробежек ЖТ/сутки | 1,0[1,0;2,0] | 1,5[1,5;2,0] | 0,548 |

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ в наблюдаемых группах с постоянной формой ФП представлена в таблицах 34 и 35. В группе пациентов с МСС и постоянной формой ФП отмечалось статистически значимое уменьшение количества пробежек ЖТ (p=0,011). У пациентов с постоянной формой ФП в группе сравнение через 12 месяцев достоверно увеличилась ЧЖС (p=0,005).

Таблица 34 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группе модуляции сердечной сократимости

| Показатель | Группа МСС | | p |
|---|---|---|---|
| | Исходно (n=41) | Через год (n=37) | |
| Средняя ЧЖС уд/мин | 78[65;91] | 78[64;87] | 0,306 |
| Макс ЧЖС уд/мин | 124[105;157] | 134[118;146] | 0,948 |
| Мин ЧЖС уд/мин | 50[39;57] | 45[39;51] | 0,171 |
| Общее количество ЖЭС/сутки | 675[162;3145] | 669[111;1522] | 0,326 |
| Количество пробежек ЖТ/сутки | 2,5[1,0;5,75] | 1,0[0;4,25] | **0,011** |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

Таблица 35 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группе сравнения

| Показатель | Группа сравнение | | p |
|---|---|---|---|
| | Исходно (n=42) | Через год (n=38) | |
| Средняя ЧЖС уд/мин | 76 [67;85] | 82 [74;95] | **0,005** |
| Макс ЧЖС уд/мин | 129 [109;143] | 126 [98;143] | 0,110 |
| Мин ЧЖС уд/мин | 56 [42;67] | 49 [43;58] | 0,820 |
| Общее количество ЖЭС/сутки | 572 [258;2481] | 744 [137;1563] | 0,078 |
| Количество пробежек ЖТ/сутки | 2,0 [1,0;6,0] | 2,0 [1,0;5,0] | 0,452 |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Оценка динамики показателей ЭхоКГ**

В течение 12 месяцев наблюдения выявлена отчетливое улучшение многих показателей ЭхоКГ в группе МСС терапии: положительная динамика объемных и линейных параметров ЛЖ, ЛП, и прирост ФВ ЛЖ (рисунок 40).

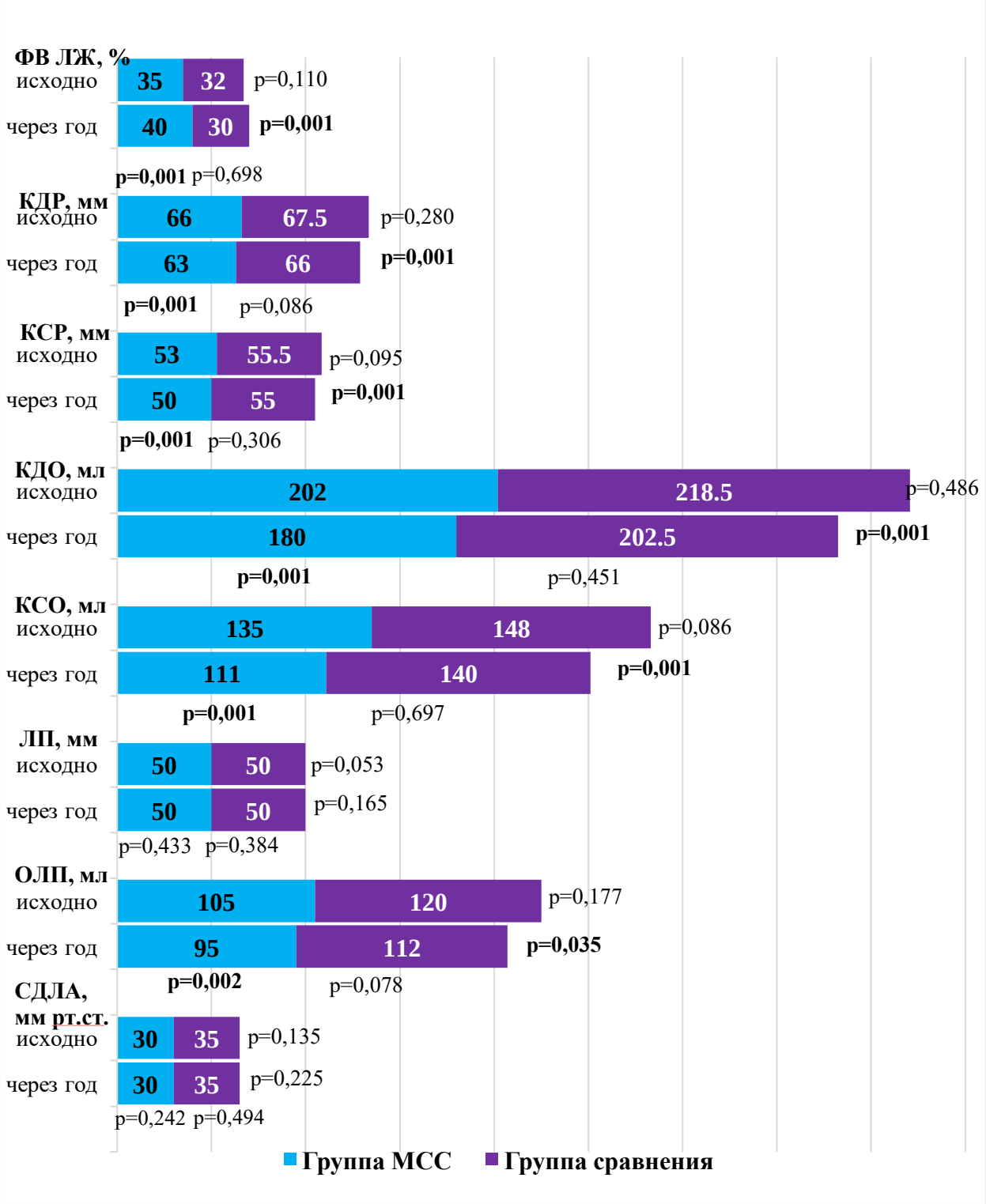


Рисунок 40 – Динамика эхокардиографических параметров в группе модуляции сердечной сократимости

При изучении исходных показателей ЭхоКГ в зависимости от формы ФП в группах наблюдения выявлена дилатация левого предсердия, средний объем которого был равен 90 [74;100] в группе МСС с пароксизмальной ФП и 131 [108;165] мл с постоянной формой, в группе сравнение 98 [86;125] и 125 [100;150] мл, соответственно. Через год на фоне МСС терапии отмечалось достоверное уменьшение объема ЛП у пациентов с постоянной ФП (p=0,004). При пароксизмальной ФП в группе МСС, а также в группе сравнения вне зависимости о формы ФП не было выявлено статистически значимых изменений объема ЛП (таблица 36).

Медианы ФВ ЛЖ в обеих группах исходно были сопоставимы: в группе МСС ФВ ЛЖ была равна 36 [28;38] при пароксизмальной ФП, 32 [27;36] % при постоянной ФП, в группе сравнения 34 [29;37] и 30 [26;35] %, соответственно. В группе МСС терапии через год ФВ ЛЖ статистически значимо увеличилась у пациентов с пароксизмальной ФП - до 40 [35;45] (p=0,001) и до 40 [35;45] (p=0,001) - у пациентов с постоянной ФП. В группе сравнения достоверного улучшения ФВ ЛЖ не наблюдалось вне зависимости от формы ФП. На этапе включения в исследования в обеих группах наблюдалась дилатация полости ЛЖ, при динамическом наблюдении через год в группе пациентов с имплантированными МСС-устройствами, статистически значимо отмечено обратное ремоделирование ЛЖ в виде уменьшения объемов – КДО и КСО при пароксизмальной и постоянной ФП. Достоверное улучшение сократительной функции миокарда не выявлено в группе сравнения через год независимо от формы ФП (таблица 36).

Таблица 36 – Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии МСС и в группе сравнение в зависимости формы ФП

| Показатель | Группа МСС | | | | | | Группа сравнения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | МСС с пароксизмальной ФП | | | МСС с постоянной ФП | | | ОМТ с пароксизмальной ФП | | | ОМТ с постоянной ФП | | |
| | Исходно (n=39) | Через 12 мес (n=37) | p | Исходно (n=41) | Через 12 мес (n=37) | p | Исходно (n=38) | Через 12 мес (n=34) | p | Исходно (n=42) | Через 12 мес (n=38) | p |
| ФВ ЛЖ, % | 36 [28;38] | 40 [35;45] | **0,001** | 32 [27;36] | 40 [35;45] | **0,001** | 34 [29;37] | 31 [28;37] | 0,640 | 30 [26;35] | 29 [25;35] | 0,904 |
| КДР, см | 6,4 [6,1;6,9] | 6,3 [5,8;6,67] | 0,094 | 6,9 [6,2;7,3] | 6,3 [5,8;7,12] | **0,001** | 6,8[6,2; 7,27] | 6,8 [6,2;7,32] | 0,639 | 6,75[6,22 ;7,1] | 6,6 [6,25;7,1] | 0,070 |
| КСР, см | 5,2 [4,7;5,8] | 5,1 [4,5;5,47] | **0,048** | 5,6[4,97; 6,4] | 4,8 [4,4;5,7] | **0,001** | 5,6 [5,1;6,4] | 5,3 [5,0;6,15] | 0,154 | 5,5 [5,2;6,1] | 5,5 [4,9;6,1] | 0,959 |
| КДО,мл | 193 [160;250] | 180 [150;216] | **0,009** | 204[178; 250] | 184 [139;221] | **0,026** | 207[165; 279] | 202 [168;252] | 0,486 | 212 [175; 260] | 205 [170;259] | 0,576 |
| КСО,мл | 127[104,5; 153] | 112 [83;127] | **0,001** | 142[118; 184] | 110 [85;150] | **0,001** | 133[123 ;181] | 138 [123;187] | 0,173 | 148[120; 187] | 138 [129; 185] | 0,427 |
| ЛП, см | 4,0 [4,0;5,0] | 4,0 [4,0;5,0] | 0,527 | 5,0 [5,0;5,0] | 5,0 [5,0;5,0] | 0,617 | 5,0 [4,8;5,0] | 5,0 [4,0;5,0] | 0,070 | 5,0 [5,0;5,0] | 5,0 [5,0;5,0] | 0,317 |
| vЛП, мл | 90 [74;100] | 78 [61;99] | 0,176 | 131[108; 165] | 120 [95;155] | **0,004** | 98 [86;125] | 98 [74;125] | 0,198 | 125[100; 150] | 128 [95;155] | 0,254 |

*Данные опубликованы в статье «Шарапова Ю.Ш., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В., Акчурин Р.С., Терещенко С.Н. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиологический вестник. 2022;17(1):42–51» [10].*

**Оценка динамики медикаментозной терапии**

На годовом этапе при анализе медикаментозной терапии выявлено статистически значимое различие в изменении дозы мочегонных препаратов в группах наблюдения, касаемо остальных групп лекарств межгрупповых различий терапии не выявлено. При сопоставлении доз исходной диуретической терапии и через 12 месяцев в группе модуляции сердечной сократимости отмечалось увеличение дозы у 7 пациентов (9,45%), статистически значимое снижение у 16 (21,6%) пациентов по сравнению с группой только ОМТ (p=0,043). В группе сравнения наблюдалось достоверное увеличение дозы приема диуретиков у 24 (33,3%) пациентов по сравнению с МСС (p=0,022), снижение у 6 (8,3%) (рисунок 41).

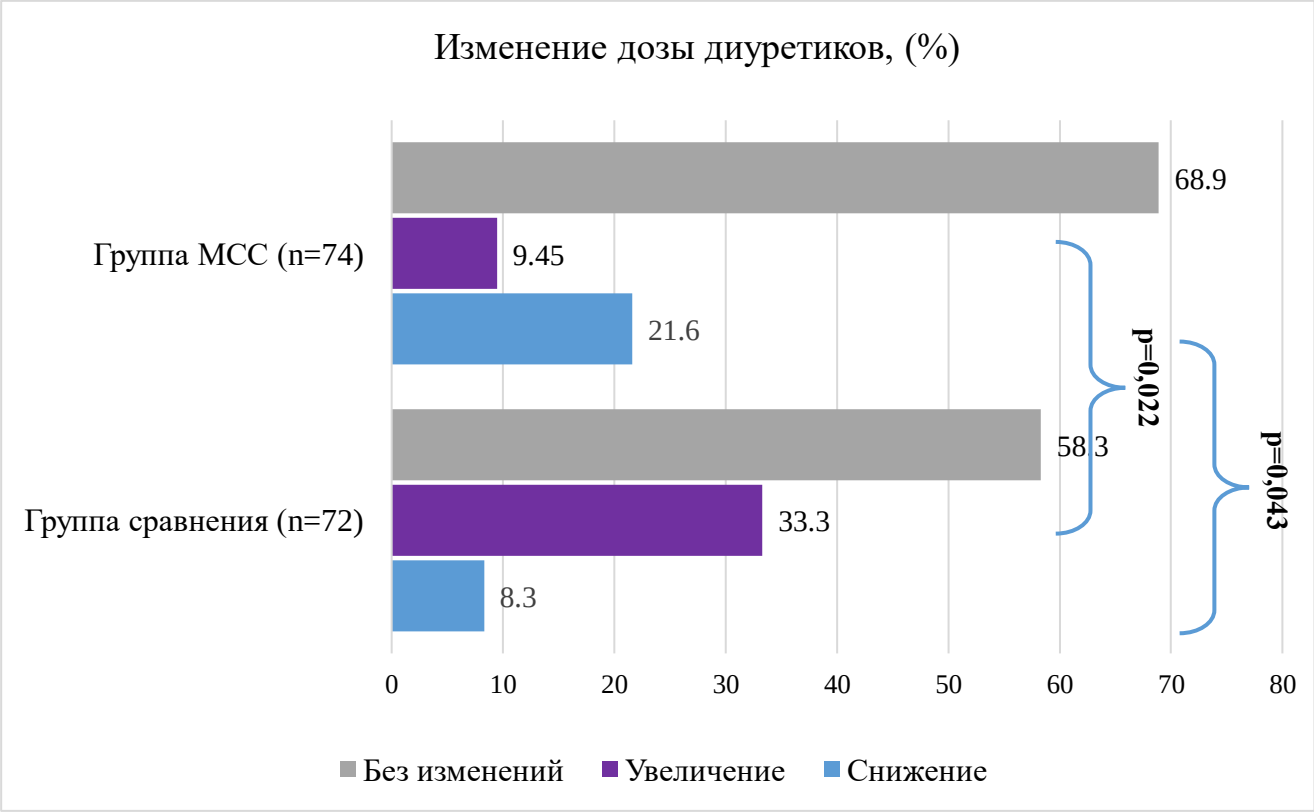


Рисунок 41 – Изменение доз диуретической терапии через 12 месяцев в группах наблюдения

В группах наблюдения доза АРНИ была снижена ввиду гипотонии: в 2,7% случаев в группе МСС, 4,1% в группе сравнения. У пациентов на фоне МСС терапии снижение дозировки бета-адреноблокаторов наблюдалось в 4% случаев

из-за развития гипотонии и брадикардии, также выявлено снижение частоты приема сердечных гликозидов, в группе сравнения наблюдалось уменьшение дозы бета-блокаторов – 3,8% случаев. Приверженность пациентов к медикаментозной терапии была высокой (более 90%) в обеих группах в течение года наблюдения.

### 3.2.3. Прогностические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий по результатам 12-месячного проспективного наблюдения

**Оценка выживаемости в группах МСС и сравнения**

За 12 месяцев наблюдения в группе МСС от различных причин было зарегистрировано 6 (7,5%) летальных исходов - у 3 пациентов зафиксирована ВСС, в остальных 3 случаях причины следующие: внутричерепная гематома – 1, пневмония – 1 и желудочно-кишечное кровотечение – 1. В группе сравнения на момент окончания годового наблюдения летальный исход зарегистрирован у 8 (10%) пациентов – 6 из них из-за ВСС, остальные- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) -1 и новая коронавирусная инфекция тяжелого течения – 1 (рисунок 42). Статистической разницы по количеству смертей в группах не достигнуто (p=0,563).

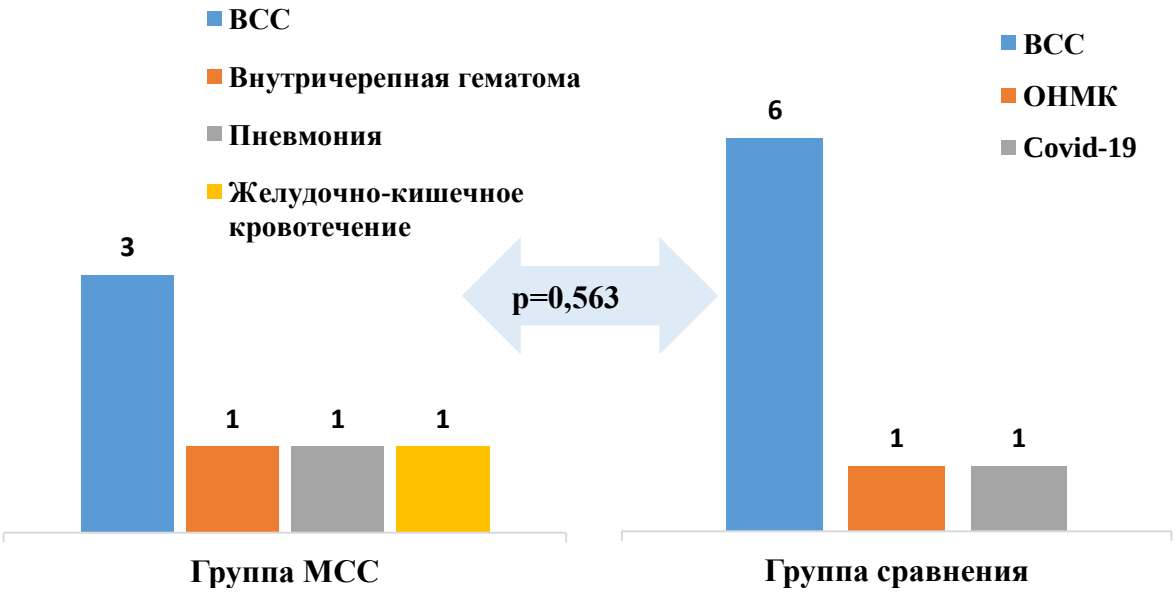


Рисунок 42 – Причины смерти пациентов в группах

Общая выживаемость к концу года наблюдения для группы пациентов получавших МСС терапию составила 92,5%, для группы сравнения – 90%, что не имело статистически значимого отличия (logranktest: p=0,568, χ2=0,325) (рисунок 43). Таким образом, при 12-месячном наблюдении значимого преимущества на выживаемость терапии модуляцией сердечной сократимости перед ОМТ не выявлено.

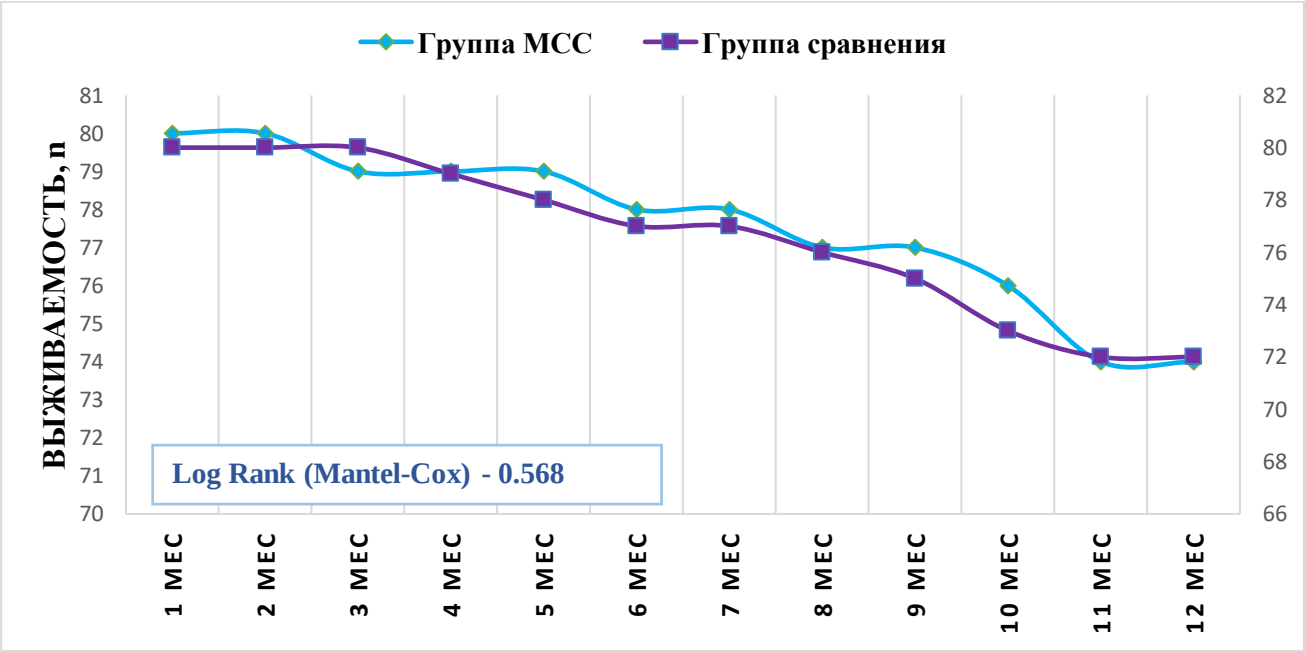


Рисунок 43 – Выживаемость в течение 12 месяцев в группе модуляции сердечной сократимости и в группе сравнения

До включения в исследования КВД был имплантирован у 23 (28,75%) пациентов в группе МСС и 25 (31,25%) в группе сравнения. За 12 месяцев наблюдения КВД были имплантированы еще у 3 (4%) в группе МСС и 6 (7,5%) пациентов в группе сравнения.

**Оценка повторной госпитализации**

В течение 12 месяцев наблюдения частота повторной госпитализации статистически значимо была ниже в группе МСС. Так, в группе модуляции сердечной сократимости имело место 15 (18,75%) эпизодов повторных госпитализаций по причине развития декомпенсации сердечной недостаточности, в группе сравнения – 31 (38,75%) эпизодов (p=0,003). На рисунке 44 представлена

частота повторной госпитализации в течение периода наблюдения в группе МСС и сравнения.

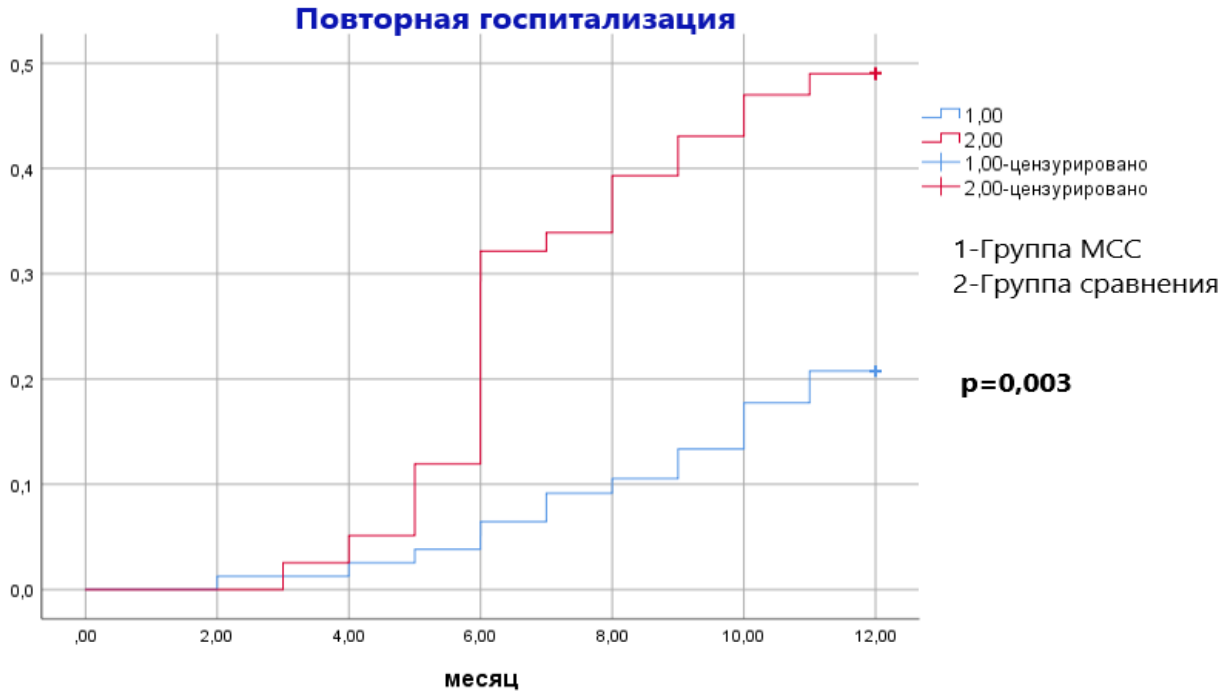


Рисунок 44 – Частота повторной госпитализации из-за декомпенсации ХСН в группе МСС и сравнения

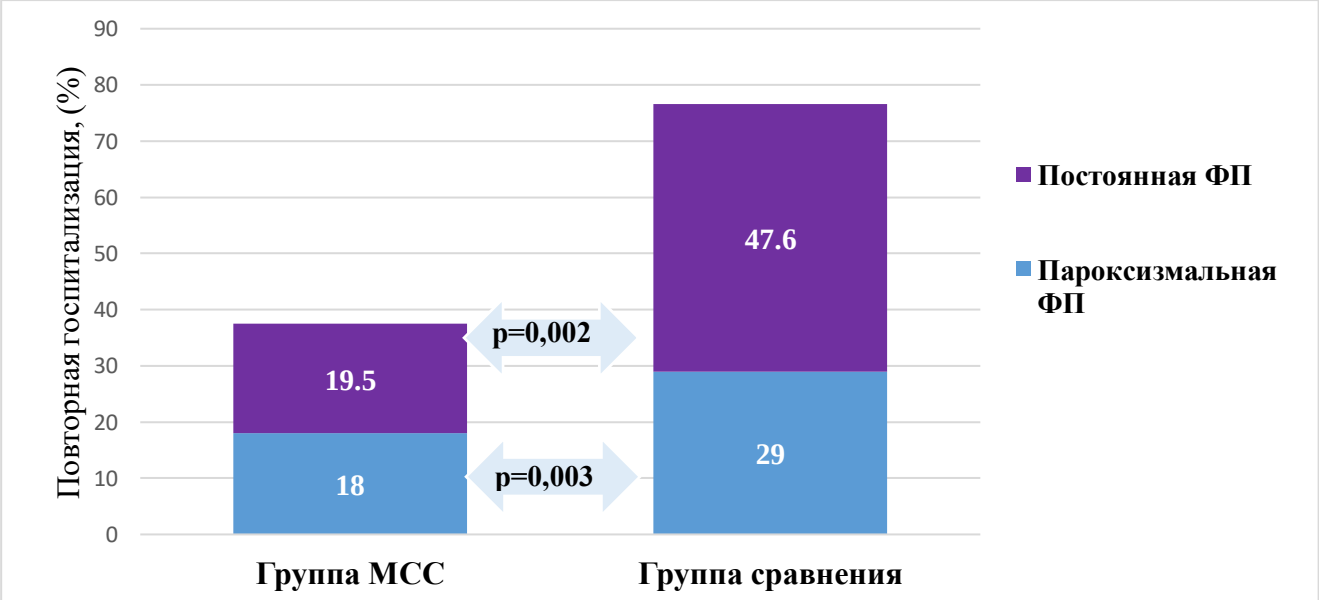


Рисунок 45 – Частота повторной госпитализации в группах наблюдения при пароксизмальной и постоянной формах ФП

При анализе частоты госпитализации в зависимости от формы ФП (рисунок 45) выявлено достоверное снижение повторной госпитализации в группе применения МСС как при пароксизмальной (p=0,003), так и при постоянной

форме ФП (p=0,002) по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные нашего исследования демонстрируют улучшение клинического течения ХСН, качества жизни и положительную динамику показателей на фоне модуляции сердечной сократимости в сочетании с ОМТ у пациентов различными формами ФП. Наблюдалось статистически значимое снижение ФК ХСН, улучшение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с различными формами ФП в виде достоверного увеличения дистанции ТШХ. В группе МСС-терапии у пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено достоверное снижение концентрации NTproBNP, а в группе пациентов МСС с постоянной формой ФП и в группе сравнения вне зависимости от формы ФП выявлено статистически незначимое его снижение через год. Наше исследование показывает безопасность МСС терапии в отношении развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ухудшения течения существующих аритмий у пациентов с ХСН и ФП. В течение наблюдаемого периода отмечалось регресс частоты развития пароксизмов ФП, у пациентов в группе МСС терапии с пароксизмальной формой ФП по сравнению с пациентами получавшими только ОМТ. По результатам анализа наших данных, МСС-терапия была ассоциирована с улучшением сократительной способности миокарда ЛЖ. Отмечается достоверный прирост ФВ ЛЖ в группе МСС как у пациентов с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП по сравнению с группой пациентов получивших только ОМТ. МСС терапия способствовала снижению частоты повторной госпитализации по причине декомпенсации СН.

# ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сочетание ХСН и ФП является актуальной проблемой, несмотря на разработанные эффективные методы терапии, как медикаментозной, так и немедикаментозной вследствие широкой распространенности и высоких показателей летальности [63,135, 152]. При ХСН увеличение ширины комплекса QRS на электрокардиограмме является маркером электрического ремоделирования [38]. Увеличение продолжительности комплекса QRS более 130 мс в сочетании с ФП приводит к диссинхронии и снижению сердечного выброса, что способствует дисфункции и ремоделированию миокарда [131]. Ведение пациентов с широким комплексом QRS и ХСНнФВ достаточно хорошо изучено, в связи с применением сердечной ресинхронизирующей терапии. Однако, в реальной клинической практике пациенты с ХСНнФВ значительно чаще (более 60%) имеют узкий комплекс QRS [94]. Особенностям ведения пациентов с ХСНнФВ и узким комплексом QRS при наличии ФП посвящена ретроспективная часть данной работы.

В нашем ретроспективном исследовании у пациентов, госпитализированных по поводу ХСНнФВ, отмечалось преобладание продолжительности комплекса QRS менее 130 мс в двух третях случаев - 60,7%. Согласно результатам крупного регистра, включившего 25171 участника (возраст 74,6±12,0 лет, 39,9% женщин) [94], среди всех пациентов с ХСН комплекс QRS с продолжительностью более 120 мс наблюдался у 31% больных, в то время как пациенты с комплексом QRS до 120 мс составили 69%. Необходимо отметить, что в этом исследовании только 30% имели сниженную ФВ ЛЖ. Можно констатировать, что в целом, при ХСН превалируют пациенты с узким комплексом QRS. Необходимо уточнить, что в популяции частота широкого комплекса QRS при ХСН ниже, чем в нашем исследовании, где преобладают пациенты с более длительным анамнезом ХСН, учитывая специализацию учреждения.

При анализе наших результатов обращало внимание преобладающее количество пациентов мужского пола (78%), что вполне сопоставимо с данными из крупных регистров. Популяционные исследования показывают, что заболеваемость ХСН выше среди мужчин, чем среди женщин, и резко увеличивается с возрастом [9,23]. Следует отметить, что в российском регистре РИФ–ХСН (Россия, n=1003) [3,6], включающем пациентов с ХСН и ФП, преобладал мужской пол (56,8%), средний возраст которых составил 67,2±11,3 года. В то же время, крупные регистры, такие как, EHFS-II, ESC-HF Pilot и ALARM-HF демонстрируют преобладание пациентов женского пола[48,95,108].

При анализе причин ХСН в нашем ретроспективном исследовании преобладали пациенты с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда (45%). Обращало внимание, что также причиной развития ХСН у значительной доли пациентов была ДКМП- 40,3%, АГ как причина развития ХСН явилась в 9,7%. Такой большой процент пациентов с ДКМП можно объяснить наличием специализированного отделения по изучению данной проблемы и, соответственно, госпитализацией больных с подозрением на ДКМП для верификации диагноза. По данным отечественного регистра больных с ХСН и ФП (РИФ-ХСН) основными причинами ХСН в популяции участников были ИБС (48,7%) и АГ (30,2%) [3,6]. В зависимости от этиологии ХСН продолжительность комплекса QRS <130 мс чаще наблюдалось при ДКМП, чем при ИБС. Это можно объяснить взаимосвязью возраста и продолжительности комплекса QRS, ДКМП встречается больше в молодом возрасте, тогда как ИБС чаще наблюдается в более старших возрастных группах [19,71].

Концентрация мозгового натрийуретического гормона (BNP) составила в среднем 1190 пг/мл в общей группе пациентов независимо от ширины комплекса QRS (n=514), и статистически значимых различий в зависимости от продолжительности комплекса QRS не было выявлено. В крупных клинических исследованиях TIME-CHF [116], CHARGE-AF [137] и в мета-анализе [24] было показано, что высокий уровень мозгового натрийуретического пептида

свидетельствует о тяжести состояния, выраженности симптомов сердечной недостаточности и является прогностическим маркером у пациентов с ХСН и ФП.

По результатам нашего ретроспективного анализа ФП выявлена у более половины (55%) пациентов. Известно, что ФП является самым частым нарушением ритма сердца у пациентов с ХСН [28, 88]. Согласно результатам двух крупных исследований PARADIGM-HF и ATMOSPHERE у 35,1% и 35,6% пациентов с ХСНнФВ зафиксированы различные формы ФП [81,138]. Полученные нами данные демонстрируют, что пациенты с ХСН с узким и широким комплексами QRS в сочетании с ФП отличаются более высоким функциональным классом ХСН. В исследовании CONSENSUS 50% пациентов с IV ФК по NYHA имели ФП [44].

Частота повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности в течение года составила 36,8%. Согласно данным крупного европейского регистра ESC-HF-LT, включавшем 9134 пациента с ХСН, в течение 12 месяцев были повторно госпитализированы 31,9% больных [31]. Исходя из ширины комплекса QRS, выявлены более частые случаи повторной госпитализации в группе широкого комплекса QRS, но не достигавшее статистической значимости. Сочетание ХСН и ФП в нашей работе статистически значимо повышало частоту госпитализаций по сравнению с синусовым ритмом (p=0,001). Частота госпитализаций у пациентов с СР и широким комплексом QRS было статистически значимо выше (p=0,004), чем при узком комплексе. Однако при анализе группы пациентов с ФП, частота госпитализаций в зависимости от данного показателя не различалась. Таким образом, на частоту госпитализаций оказывает существенное влияние наличие у пациентов ФП, нежели продолжительность комплекса QRS. При синусовом ритме госпитализации чаще происходят у пациентов с широкими комплексами QRS.

За 12 месяцев по данным нашего ретроспективного анализа частота летального исхода среди всех пациентов составила 19,5%. Наш результат согласуется с результатом Олмстедского регистра, годичная смертность у пациентов с ХСН составила 20,2% [52]. В крупном регистре ESC-HF LT,

включавшем 14964 пациента, годичная смерть от всех причин составила 8,8%, из них смерть от ССЗ- 53,5% [152]. В исследовании EVEREST (n=2962) годичная комбинация сердечно-сосудистых смертей или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности составила 32,4% для пациентов с исходной продолжительностью комплекса QRS менее 120 мс и 41,6% для пациентов с исходной продолжительностью комплекса QRS 120 мс или более (ОР-1,40; 95% ДИ 1,24-1.58) [146]. Выживаемость в нашем исследовании зависела от наличия у пациентов ФП, в то время как связь выживаемости с шириной комплекса QRS была статистически не значима. Пациенты с ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS и требуют пристального внимания кардиологов.

Количество пациентов с ХСН с узким комплексом QRS и ФП имеет тенденцию к росту, это подчеркивает необходимость разработки эффективных стратегий оптимизации лечения у пациентов ХСНнФВ с комплексом QRS менее 130 мс и ФП. В качестве решения задачи оптимизации терапии пациентов с симптомной ХСН, ФП и узким комплексом QRS применение модуляции сердечной сократимости является перспективным методом терапии.

МСС является относительно новым методом терапии ХСН, который заполняет пробел для многих пациентов, которым не показана СРТ, и демонстрирует в исследованиях улучшение клинического течения сердечной недостаточности [13,85,128,148]. Применение МСС для лечения ХСН должно начинаться только на фоне максимально активной терапии при ее недостаточной эффективности. Это не альтернатива, а дополнение к максимально активной терапии больных [144]. И в нашем исследовании пациенты принимали оптимальную медикаментозную терапию в течение не менее 3 месяцев до имплантации оптимайзера.

К настоящему времени недостаточно крупных исследований о влиянии МСС на клиническое течение и прогноз пациентов с ХСН и ФП. Изначально пациенты с сопутствующей ФП исключались из исследований, так как Optimizer с тремя отведениями требовал обнаружения зубца Р [64,68]. В последующем

разработанная новая конфигурация Optimizer Smart (без ввода предсердного электрода) имеет дополнительное преимущество, заключающееся в уменьшении последствий, таких как системная инфекция и тромбоз верхней полой вены, риск которых кумулятивно увеличивается в зависимости от количества имплантированных сердечных электродов [85,139 ]. Все включенные пациенты (n=160) имели различные формы ФП, 80 пациентам был имплантирован Optimizer Smart.

Из 160 пациентов, включенных в исследование, подавляющее большинство (83,1%) были мужского пола. Средний возраст был равен 60 [57;66] лет в группе МСС, 61[52;67] лет в группе сравнения. Основной причиной развития ХСНнФВ в обеих группах была ИБС (57,5%/55%). Проведены работы, изучавшие взаимосвязь этиологии ХСН и эффективности МСС терапии, так как однозначного мнения не существует. Так, в исследовании MAINTAINED при 5-летнем наблюдении за пациентами с имплантированными МСС наибольший терапевтический эффект проявляется у пациентов с неишемическим генезом ХСН [47]. В отечественном исследовании по МСС у пациентов с ХСН неишемического генеза на фоне кардиомодулирующей терапии отмечалось более выраженное уменьшение объемов и увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с пациентами с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом [2].

Полученные данные нашего исследования демонстрируют улучшение клинического течения ХСН, качества жизни и положительную динамику показателей на фоне МСС терапии в сочетании с ОМТ у пациентов различными формами ФП. Исходно 40% всех пациентов имели II ФК ХСН, 60% - III ФК. Наблюдалось статистически значимое снижение ФК ХСН по сравнению с группой пациентов, получавших только ОМТ (p=0,001), улучшение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП в виде достоверного увеличения дистанции ТШХ. Надо отметить, что положительные эффекты МСС терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом были продемонстрированы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях серии FIX-HF, которые показали улучшение

толерантности к физической нагрузке, качества жизни и функционального статуса [13,20,85,128,148]. В исследование FIX-HF-5C [14] были включены пациенты с III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ 25-45%, по сравнению с контрольной группой в группе МСС наблюдалось значимое улучшение ФК по NYHA - через 24 недели у 57 пациентов (81%) в группе МСС-терапии наблюдалось улучшение как минимум на 1 класс по NYHA по сравнению с 32 пациентами (42%) в контрольной группе (p=0,001), качество жизни (95%ДИ: от -17,6 до -5,9 балла, p<0,001), ТШХ – в контрольной группе увеличилось на 9,3±87,4 м по сравнению с улучшением на 43,0±80,7 м в группе МСС-терапии (p=0,0093). В работе отечественных исследователей также было показано значимое уменьшение ФК ХСН через 12 месяцев по сравнению с исходными данными на фоне МСС терапии (p <0,001, n=51) [1,2].

В 2020 году F. Giallauria и соавторы провели мета-анализ 4-х рандомизированных исследований по применению МСС, включающий 861 пациента [53]. Объединенный анализ показал, что по сравнению с контролем МСС терапия статистически значимо улучшает результаты ТШХ и качества жизни пациентов по данным Миннесотского опросника (-7,85, 95% ДИ от -10,76 до -4,94, p<0,00001), также наблюдалось увеличение пикового потребления кислорода (+0,93, 95% ДИ от 0,56 до 1,30 мл/кг/мин, p<0,00001) у пациентов ХСН II-IV ФК по NYHA на фоне МСС терапии [53].

Для установления тяжести течения сердечной недостаточности и оценки эффективности проводимых методов терапии мы исследовали динамику NTproBNP в наблюдаемых группах. По данным нашего исследования исходно получены высокие цифры NTproBNP, которое подтверждало тяжесть ХСНнФВ. Применение МСС пациентам с пароксизмальной ФП способствовало достоверному снижению концентрации NTproBNP (p=0,003). У пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС наблюдалась тенденция к снижению (p=0,070), возможно, увеличение количество наблюдаемых пациентов привело бы к достижению статистической значимости. В группе сравнения вне зависимости от формы ФП изменение NTproBNP было статистически незначимым, p=0,306 и

p=0,087, соответственно. Полученные результаты указывают на положительную динамику изменений концентрации NTproBNP при применении МСС. Аналогичные результаты были получены в исследовании Kuschyk J. и соавт., у пациентов с синусовым ритмом на фоне МСС-терапии отмечалось улучшение клинических показателей с достоверным снижением уровня NTproBNP (средний уровень снизился с 4395±3818 до 2762±3490 пг/л (p<0,05) [84]. Вандер М.А. и соавт., у 50 пациентов с ХСН и синусовым ритмом на фоне МСС выявили снижение уровня NTproBNP в течение 1 года (p=0,018) по сравнению с исходным показателем [2].

По результатам анализа наших данных, МСС-терапия была ассоциирована с улучшением сократительной способности миокарда ЛЖ. Отмечается достоверный прирост ФВ ЛЖ в группе МСС как у пациентов с пароксизмальной (с 36 [28;38] до 40 [35;45], p=0,001), так и с постоянной формой ФП (с 32 [27;36] до 40 [35;45], p=0,001). В группе сравнения достоверного улучшения ФВ ЛЖ не наблюдалось вне зависимости от формы ФП. Крупнейшим многоцентровым регистром, посвященным долгосрочным результатам применения Optimizer Smart, является регистр CCM-REG$_{25\text{-}45.}$ В общую когорту было включено 503 человек, из них 154 пациента были с ФП. Результаты показывают, через 24 месяца среднее улучшение ФВ ЛЖ составило 5,6±8,4% (p <0,001) в общей когорте пациентов, в подгруппе ФП также наблюдалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ (с 30,62 (8.60) до 37,21 (7.89) %, p=0,0015) [85]. Однако этот регистр был основан на сравнении исторических показателей пациентов ХСН с ФП и синусовым ритмом, а не на параллельной группе сравнения с ФП. В нашем исследовании впервые проведено сравнение эффекта МСС терапии при ХСН и ФП с группой сравнения.

Как известно, с прогрессированием ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом [64]. В нашем исследовании ширина комплекса QRS на фоне МСС-терапии как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП статистически значимо не изменилась. В группе сравнения у пациентов с пароксизмальной ФП отмечалось статистически незначимое

увеличение продолжительности комплекса QRS, тогда как при постоянной форме ФП расширение комплекса QRS было достоверным (с 106 [92,5; 128] до 118 [100; 136], p=0,045). Похожий результат был получен в исследовании немецких ученых, где продемонстрировано, что МСС предотвращает удлинение деполяризации желудочков, тем самым воздействуя на эти процессы способствует обратному ремоделированию сердца у пациентов с ХСН – средняя ширина QRS практически не изменилась с 112,0 ±19,3 до 112,9±20,3 мс [129].

Развитие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца вызывает особую озабоченность при сердечной недостаточности, поскольку на них приходится большой процент смертей [45,60]. Влияние МСС на развитие и течение желудочковых аритмий при ХСНнФВ и ФП непосредственно не изучалось. Наше исследование показывает безопасность МСС-терапии в отношении развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ухудшения существующих аритмий у пациентов с ХСН и ФП. Количество желудочковых экстрасистол не увеличивалось на фоне МСС терапии вне зависимости от формы ФП. Наблюдалось уменьшение количество пробежек ЖТ у пациентов с постоянной формой ФП при применении МСС (p=0,011) по данным СМ ЭКГ. У пациентов с постоянной формой ФП, получавших только ОМТ, отмечалось увеличение ЧЖС (p=0,005). В течение наблюдаемого периода отмечался регресс частоты развития пароксизмов ФП, у пациентов в группе МСС терапии с пароксизмальной формой ФП (p=0,038) по сравнению с группой пациентов, получавших только ОМТ. Следует отметить, что в настоящее время в опубликованных исследованиях, регистрах и клинических наблюдениях результаты суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с имплантированными МСС и различными формами ФП подробно не анализировались по сравнению с группой ОМТ. Известно, что применение подпорогового тока во время рефрактерного периода может уменьшать или прекратить желудочковую тахикардию [132]. Вызывает ли МСС подобное действие, систематически не изучалось, хотя дополнительный анализ клинического исследования показал, что МСС не влияет на ЖЭ или продолжительность ЖТ [87]. В другом отчете Pappone C. и др. соавт. из 13

пациентов, наблюдаемых в течение 8 недель, МСС был связан с меньшим количеством ежедневных эпизодов наджелудочковой тахикардии и тенденцией к уменьшению ЖЭС [114]. Немаловажным фактором для достижения такого эффекта является улучшение кальциевого обмена в кардиомиоцитах и обратное ремоделирование миокарда [35,79,92,139].

В нашей работе выявлено статистически значимое снижение частоты повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов с имплантированным оптимайзером по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную терапию (18,75% против 38,75, p=0,003). Годичная выживаемость пациентов на фоне модуляции сердечной сократимости соответствует таковой у пациентов, получавших только медикаментозную терапию (92,5% против 90%, logranktest: p=0,568, $\chi 2$=0,325). Статистически значимой разницы летального исхода группе МСС и сравнения в течение 12 месяцев не отмечено. Тем не менее совокупность сердечно-сосудистых смертей и госпитализаций с ХСН уменьшилась.

В исследование FIX-HF-5C наблюдалось снижение частоты госпитализации, обусловленной ХСНнФВ и сердечно-сосудистой смертности от 10,8 до 2,9 % [14]. Предыдущие исследования предоставили доказательства благотворного влияния МСС на выживаемость и госпитализацию [13,85,105]. Müller D и соавт. в своей работе показали, что смерть по любой причине произошла у 18 пациентов из 143 в течение 24-месячного периода наблюдения. Из 18 умерших 7 смертей были классифицированы как сердечно-сосудистые, 8 были несердечно-сосудистыми, а в трех случаях причина смерти не было известно. Ни одна из смертей не была классифицирована исследователями как связанная с устройством или процедурой. Анализ Каплана-Мейера оценки выживаемости для всех пациентов в этом исследовании через 2 года составил 94,2% (88,8, 97,1%) за 1 год и 86,4% (79,3, 91,2%) за 2 года [105].

Результаты проспективного многоцентрового исследования (FIX-HF-5C2) показали эффективность и безопасность устройств с двумя электродами (Optimizer Smart System), контрольную группу составили те же пациенты,

принимавшие только ОМТ из предыдущего исследования FIX-HF-5C. Было продемонстрировано увеличение пикового потребления кислорода, ФК по NYHA, также в течение 6 месячного наблюдения не было смертей в группе МСС, в то время как в контрольной группе 4 смертей [148].

По данным CCM-REG, где оценивались долгосрочные эффекты модуляции сократимости сердца, устройством Optimizer Smart было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистых госпитализаций с 1,04 (95% ДИ 0,95–1,13) случаев на одного пациента за год до регистрации до 0,39 (95% ДИ 0,35–0,44) в течение 2-летнего наблюдения (p<0,0001). Кроме того, оценочная выживаемость для всех пациентов, включенных в этот анализ, была значительно лучше через 1 и 3 года, чем прогнозировалось по оценке MAGGIC [85].

Необходимо отметить, что в настоящее время CCM-REG является исследованием, где обобщены клинические эффекты у наибольшего числа пациентов с ФП на фоне МСС системой Optimizer Smart. Улучшение клинического состояния и снижение показателей госпитализации, наблюдаемые в этой когорте в отсутствие явного влияния на смертность, свидетельствуют о том, что МСС безопасна и эффективна в том числе и при ФП. Влияние МСС на показатели госпитализации было основано на сравнении анамнестических показателей пациентов, а не на параллельном сравнении с контрольной группой. В нашем исследовании получено достоверное снижение частоты госпитализации в группе МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП, как с пароксизмальной, так постоянной формой по сравнению с группой пациентов, принимавших только ОМТ.

Эффективность модуляции сердечной сократимости также изучалась отечественными исследователями [1,2]. В работе Вандер М.А. и соавт. в течение 2-годичного наблюдения за пациентами с ХСНнФВ на фоне МСС (n=55) показана положительная динамика в виде уменьшение ФК ХСН NYHA (p=0,001), количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН (p=0,001), уменьшение концентрации NTproBNP в крови (p=0,018), увеличение пикового потребления кислорода в течение первого года наблюдения (p=0,01), а также

уменьшение объемов и повышение ФВ ЛЖ (p=0,001) [2]. Работа была проведена у пациентов с СР. Результаты по улучшению клинического состояния и сократительной способности ЛЖ согласуются с данными нашего исследования у пациентов с ХСН и ФП.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показывают, что у пациентов с ХСНнФВ и ФП ширина комплекса QRS ≤130 мс наблюдается чаще, чем широкий комплекс QRS>130 мс. Эти пациенты имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS, и наличие сопутствующей ФП оказывает более значимое влияние на выживаемость, чем ширина комплекса QRS.

Применение МСС безопасно и улучшает толерантность к физической нагрузке, качество жизни у пациентов с ХСНнФВ, ФП и продолжительностью комплекса QRS менее 130 мс. На фоне МСС терапии наблюдается снижение уровня NTproBNP у пациентов с пароксизмальной ФП. МСС способствует улучшению сократительной функции миокарда и обратному ремоделированию, отмечается достоверное увеличение ФВ ЛЖ. В течение 12 месяцев наблюдения на фоне МСС терапии не выявлено статистически значимого изменения ширины комплекса QRS как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, в то время как на фоне только медикаментозной терапии происходит расширение комплекса QRS при постоянной ФП. МСС не увеличивает частоту желудочковых нарушений ритма вне зависимости от формы ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП МСС приводит к снижению частоты возникновения пароксизмов ФП по данным СМ ЭКГ.

У пациентов с ХСНнФВ и ФП применение МСС способствовало статистически значимому снижению частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП.

# ВЫВОДЫ

1. Распространенность узкого комплекса QRS (менее 130мс) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий составляет 61,8%. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и пациенты с широким комплексом QRS (>130мс): различий по частоте повторной госпитализации (47% при QRS <130мс против 48% при QRS>130мс p=0,929) и смертности (25% против 23%, p=0,801) в течение года не выявлено.

2. Модуляция сердечной сократимости приводит к улучшению клинического течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании фибрилляцией предсердий по сравнению с применением только медикаментозной терапии: снижению среднего функционального класса сердечной недостаточности (p=0,001), увеличению толерантности к физической нагрузке (p=0,001), улучшению качества жизни (p=0,001) и повышению сократимости миокарда (p=0,001). Модуляция сердечной сократимости эффективна как при пароксизмальной, так и при постоянной фибрилляции предсердий.

3. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий сопровождается снижением концентрации уровня мозгового натрийуретического про-пептида по сравнению с применением только медикаментозной терапии, более значимым при пароксизмальной фибрилляции предсердий (p=0,003), чем при постоянной форме (p=0,070).

4. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий не влияет на изменение продолжительности комплекса QRS и не увеличивает частоту желудочковых нарушений ритма как при пароксизмальной, так и при постоянной фибрилляции предсердий. Модуляция сердечной сократимости способствует снижению

частоты возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с с хронической сердечной недостаточностью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (p=0,038).

5. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий применение модуляции сердечной сократимости снижает частоту повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности по сравнению с только медикаментозной терапией (18,75% против 38,75, p=0,003) и не влияет на число летальных исходов в течение года (p=0,563).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и узким комплексом QRS должны быть рассмотрены как категория пациентов с таким же риском неблагоприятных исходов, как и при расширении комплекса QRS.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий модуляция сердечной сократимости может быть рекомендована для улучшения клинического течения заболевания, как при пароксизмальной, так и при постоянной формах фибрилляции предсердий.

3. Модуляция сердечной сократимости рекомендуется для снижения частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Применение модуляции сердечной сократимости рекомендуется у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий для снижения частоты развития приступов.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленное клиническое исследование служит значимым начальным шагом в установлении эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП. Для окончательного определения влияния на прогноз и расширения потенциальных возможностей метода необходимы более крупные рандомизированные исследования.

Дальнейшая разработка темы диссертационного исследования может быть связана с изучением влияния МСС на развитие и прогрессирование нарушений ритма сердца при помощи устройств для длительного непрерывного мониторинга аритмий.

Наряду с вышеуказанным, актуальными являются разработка комбинированных устройств (МСС+ИКД, МСС+СРТ) и исследования их применения в реальной клинической практике.

Учитывая растущий интерес к диагностике и лечению сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ также перспективным представляется подтверждение успешного применения МСС и у этой группы пациентов.

Важнейшей перспективой изучения МСС является продолжение наблюдения за пациентами с имплантированными устройствами в течение длительного периода и оценка долгосрочного прогноза.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД- диастолическое артериальное давление

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор

ИМТ- индекс массы тела

иНГТ2-ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа

КВД – кардиовертер-дефибриллятор

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КЖ – качество жизни

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МО- миннесотский опросник

МСС – модуляция сердечной сократимости

НЖТ-наджелудочковая тахикардия

НЖЭС- наджелудочковая экстрасистолия

НРС – нарушение ритма сердца

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СН – сердечная недостаточность

СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

СР – синусовый ритм

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХСНунФВ - хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

ЧЖС- частота желудочковых сокращений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС- электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – мозговой натрийуретический пептид

NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

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

Peak $VO_2$ – пиковое потребление кислорода

vЛП- volume, объем левого предсердия

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Амирасланов А. Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с помощью имплантации кардиомодулирующих устройств / А.Ю. Амирасланов, В.А. Васковский, Е.А. Артюхина и др. // Вестник аритмологии. – 2022. - №29 (1). – С.17-23.
2. Вандер М.А. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости / М.А. Вандер, Е.А. Лясникова, Л.А. Белякова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26 (1). – С. 4035.
3. Жиров И.В. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН / И.В. Жиров, Н.В., Сафронова, Ю.Ф. Осмоловская, С.Н. Терещенко// Российский кардиологический журнал. – 2021. – №1. – С. 44-57.
4. Поляков Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков и др. // Кардиология. – 2021. – №61(4). – С. 4-14.
5. Сафиуллина А.А. Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, Ю.Ш. Шарапова и др. // Терапевтический архив. – 2021. - №93(9). – С. 1044–1051.
6. Терещенко С.Н. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр / С.Н. Терещенко, Н.В. Романова, И.В. Жиров и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. . – 2016. – №17 (6). – С. 418-426.

7. Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 /С.Н. Терещенко, А.С. Галявич А.С., Т.М. Ускач, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №11. – С. 311-374.
8. Ускач Т.М. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование / Т.М. Ускач, Ю.Ш. Шарапова, А.А. Сафиуллина и др. // Терапевтический архив. – 2022. – №94 (4). – С. 503-510.
9. Фомин И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА–ХСН. / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и др // Сердечная Недостаточность. – 2006. – №7. – С. 4-7.
10. Шарапова Ю.Ш. Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Ш. Шарапова, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач и др. // Кардиологический вестник. – 2022. №17. – С. 42-51.
11. Шарапова Ю.Ш. Опыт комплексного применения модуляции сердечной сократимости устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкции митрального клапана системой MitraClip в лечении сердечной недостаточности / Ю.Ш. Шарапова, Т.М. Ускач, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиология. – 2022. – №62. – С. 98-105.
12. Abdelrahman M. Clinical outcomes of his bundle pacing compared to right ventricular pacing / Abdelrahman M., Subzposh F.A., Beer D. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71 (20). – P. 2319-2330.
13. Abraham W.T. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with systolic heart failure: rationale, design, and baseline patient characteristics / Abraham W.T., Burkhoff D., Nademanee K. et al. // American heart journal. – 2008. - Vol. – 156 (4). – P. 641–648.

14. Abraham W.T. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation / W.T. Abraham, K.H. Kuck, R.L. Goldsmith et al. // JACC: Heart Failure. – 2018. – №10. – P. 874-883.
15. Abraham W.T. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure / Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K. et al. // Journal of cardiac failure. – 2011. – Vol. 17 (9). – P. 710-717.
16. Abraham W.T. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial / Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 377 (9766). – P. 658–666.
17. Asch F.M. Echocardiographic Outcomes After Transcatheter Leaflet Approximation in Patients With Secondary Mitral Regurgitation: The COAPT Trial / Asch F.M., Grayburn P.A., Siegel R.J. ET AL. // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. – 74 (24). - . P. 2969–2979.
18. Bittner V. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators / Bittner V., Weiner D.H., Yusuf S. et al. // JAMA. – 1993. – Vol. 270 (14):1702-1707.
19. Bleeker G.B. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy / Bleeker G.B., Yu C.M., Nihoyannopoulos P. et al. // Heart. – 2007. – Vol. 93 (11). – P. 1339-1350.
20. Borggrefe M.M. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure / Borggrefe M.M., Lawo T., Butter C. et al. // European journal of heart failure. – 2008. – Vol. 29 (8). – P. 1019-1028.
21. Boriani G. Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy / Boriani G., Gasparini M., Landolina M. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13 (8). – P. 868-876.
22. Bozkurt B. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). / Bozkurt B., Hershberger R.E., Butler J. [et al.]// Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77 (16) – P. 2053-2150.

23. Braunwald E. Heart failure / E. Braunwald // JACC: Heart Failure. – 2013. №1. – P. 1-20.
24. Brunner-La Rocca H.P. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials / Brunner-La Rocca H.P., Eurlings L., Richards A.M. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1252-61.
25. Butter C. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure / Butter C., Rastogi S., Minden H.H. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. – 51 (18). – P. 1784-1789.
26. Campbell C.M. Optimizer Smart in the treatment of moderate-to-severe chronic heart failure / Campbell C.M., Kahwash R., Abraham W.T. // Future Cardiology. – 2020. – Vol. 16 (1). – P. 13-25.
27. Caraballo C. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification / C. Caraballo, N.R. Desai, H. Mulder et al. // Journal of the American Heart Association. – 2019. – №23. – P. 1-6.
28. Carlisle M.A. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury / M.A. Carlisle, M. Fudim, A.D. DeVore et al. // JACC Heart Failure. – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 447-456.
29. Chatterjee N.A. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation / N.A. Chatterjee, C.U. Chae, E. Kim, et al. // JACC: Heart Failure. – 2017. – Vol. 5. – P. 552-560.
30. Chen L.Y. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death / Chen L.Y., Benditt D.G., Alonso A. // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2014. – Vol. 78 (11). – P. 2588-2593.

31. Chioncel O. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. // European Journal of Heart Failure / O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic et al. – 2017. – №12. – P. 1574-1585.
32. Cleland J.G. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. // The New England journal of medicine. – 2005. – Vol. 352 (15). – P. 1539-1549.
33. Cohn J. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J. Cohn, G. Tognoni // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
34. Conrad N. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. / N. Conrad, A. Judge, J. Tran et al. // Lancet. – 2018. – №391. – P. 572-580.
35. Currie S. Two candidates at the heart of dysfunction: the ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective / Currie S., Elliott E.B., Smith G.L. et al. // Pharmacology and therapeutics. – 2011. – Vol. 131 (2) – P. 204-220.
36. Darkner S. Natriuretic Propeptides as Markers of Atrial Fibrillation Burden and Recurrence (from the AMIO-CAT Trial) / Darkner S., Goetze J.P., Chen X. et al. // American journal of Cardiology. 2017. – Vol. 120 (8). – P. 1309-1315.
37. De Vecchis R. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis / De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. et al. // Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.). – 2014. Vol. 15 (2) – P. 122-134.
38. Dhingra R. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions: the Framingham Heart Study / Dhingra R., Ho Nam B., Benjamin E.J. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45 (5). – P. 685-689.
39. Di Biase L. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device:

Results from the AATAC Multicenter Randomized Trial / Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S. et al. // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – P. 1637–1644.

40. Diaz-Infante E. Predictors of lack of response to resynchronization therapy / E. Diaz-Infante, L. Mont, J. Leal et al. // American journal of Cardiology. 2005. – Vol. 95. – P .1436-1440.
41. Donnellan E. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation / Donnellan E., Aagaard P., Kanj M. et al. // JACC: Clinical electrophysiology. – 2019. – Vol. 5 (8). – P. 897–903.
42. Dries D.L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction / Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol.32. – P. 695–703.
43. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / SOLVD Investigators et al // The New England journal of medicine. – 1991. – Vol. 325 (5). – P. 293-302.
44. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / CONSENSUS Trial Study Group // The New England journal of medicine. – 1987. – Vol. 316 (23). – P. 1429-1435.
45. Eisen A. Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AFTIMI 48 trial / Eisen A., Ruff C.T., Braunwald E. et al // Journal of the American Heart Association. - 2016. – Vol. 5 (7). – P. e003735.
46. El-Chami M.F. QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / El-Chami M.F., Brancato C., Langberg J. et al. // Clinal Cardiology. – 2010. – Vol. 33 (3). – P. 132-138.
47. Fastner C. Cardiac Contractility Modulation in Patients with Ischemic versus Non-ischemic Cardiomyopathy: Results from the MAINTAINED Observational

Study / C. Fastner, G. Yuecel, B. Rudic et al. // International Journal of Cardiology. – 2021. – №342. – P. 49-55.

48. Follath F. Clinical presentation, management, and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF) / Follath F., Yilmaz M.B., Delgado J.F. et al. // Intensive care medicine. – 2011. – Vol. 37 (4). – P. 619-626.
49. Fox H. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea / Fox H., Oldenburg O., Javaheri S. et al. // Sleep. – 2019. – Vol. 42 (11). – P. 158.
50. Ganesan A.N. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review / Ganesan A.N., Brooks A.G., Roberts-Thomson K.C. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59. – P. 719-726.
51. Gasparini M. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry) / Gasparini M., Leclercq C., Lunati M. et al. // JACC: Heart Failure. – 2013. Vol. 1. – P. 500–507.
52. Gerber Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield et al. // JAMA Intern Med. – 2015. Vol 175 (6). – P. 996-1004.
53. Giallauria F. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life / Giallauria F., Cuomo G., Parlato A. et al. // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol.7 (5). – P. 2922-2932.
54. Giustino G. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: The COAPT Trial / Giustino G., Lindenfeld J., Abraham W.T. et al. // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2020. – Vol. 13 (20). – P. 2317–2328.
55. Goette A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication / Goette

A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. // Heart Rhythm. – 2017. – vol. 14 (1). – P. e3-e40.

56. Goetze J.P. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction / Goetze J.P., Mogelvang R., Maage L. et al. // European heart journal. – 2006. – Vol. 24. – P. 3004-3010.
57. Gómez-Outes A. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation / Gómez-Outes A., Lagunar-Ruíz J., Terleira-Fernández A.I. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 68. – P. 2508–2521.
58. Gopinathannair R. Managing Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association / Gopinathannair R., Chen L.Y., Chung M.K. et al. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2021. – Vol. 14 (6). – P. HAE0000000000000078.
59. Grigioni F. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure / Grigioni F., Carinci V., Boriani G. et al. // The Journal of heart and lung transplantation. – 2002. – Vol. 21 (8). – P. 899-902.
60. Gula L.J. Ejection fraction assessment and survival: an analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) / Gula L.J., Klein G.J., Hellkamp A.S. et al. // American Heart Journal. – 2008. – Vol. 156. – P. 1196–1200.
61. Hasenfuss G. Calcium cycling in congestive heart failure / Hasenfuss G., Pieske B. // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2002. - Vol. 34 (8). – P. 951-969.
62. Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival / D. L. Hayes, J. P. Boehmer, J.D. Day et al. // Heart Rhythm. – 2011. – №8. – P. 1469-1475.
63. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-

94 Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / Hindricks G., Potpara T., Dagres N. [et al.] // Eur Heart J – 2021 – Vol. 42(5) – P. 373-498.

64. Holmqvist F. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / Holmqvist F., Guan N., Zhu Z. et al. // American heart journal. – 2015. – Vol. 169 (5). – P. 647–654.
65. https://www.fda.gov/media/123039/download Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee.
66. https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/optimizer-smart-system-p180036 2020
67. Huizar J.F. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review / Huizar J.F., Ellenbogen K.A., Tan A.Y. et al. // JACC. – 2019. – Vol. 73 (18). – P. 2328-2344.
68. Imai M. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure / Imai M., Rastogi S., Gupta R.C. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. – 49 (21). – P. 2120–2128.
69. Kadish A. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure / Kadish A., Nademanee K., Volosin K. et al. // American heart journal. – 2011. - Vol. – 161 (2). – P. 329–337.
70. Kartas A. The association of heart failure across left ventricular ejection fraction with mortality in atrial fibrillation / Kartas A., Samaras A., Akrivos E. et al. // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8 (4). - P. 3189-3197.
71. Kashani A. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure / Kashani A., Barold S.S. // JACC. – 2005. - Vol. 46 (12). – P. 2183-2192.

72. Khan N.K. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge / Khan N.K., Goode K.M., Cleland J.G. et al. // European journal of heart failure. – 2007. Vol. 9 (5). – P. 491-501.
73. Klein L. Sudden cardiac death in heart failure / Klein L., Hsia H. // Cardiology clinics. – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 135-44.
74. Kolben Y. Management of heart failure with reduced ejection fraction: challenges in patients with atrial fibrillation, renal disease and in the elderly / Kolben Y., Kessler A., Puris G. et al. // Reviews in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. 16.
75. Koniari I. Biomarkers in the clinical management of patients with atrial fibrillation and heart failure / Koniari I., Artopoulou E., Velissaris D. et al. // J Geriatr Cardiol. – 2021. – Vol. 18 (11). – P. 908-951.
76. Kotecha D. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes / Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A. et al. // International journal of cardiology/ - 2016. – Vol. 203. – P. 660-666.
77. Kotecha D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / Kotecha D., Piccini J.P. // European Journal of Heart Failure. – 2015. – №7. – P. 3250-3257.
78. Kotecha D. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis / Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 2235–2243.
79. Kranias E.G. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome / Kranias E.G., Hajjar R.J. // Circulation research. – 2012. – Vol. 110 (12). – P. 1646-60.
80. Kristensen S.L. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation / Kristensen S.L., Jhund P.S., Mogensen U.M. et al. // Circulation: Heart Failure. – 2017. Vol. 10. – P. 10.

81. Krum H. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study / H. Krum, B. Massie, W.T. Abraham, et al. // European Journal of Heart Failure. – 2011. – Vol. 13. – P. 107-114.
82. Kuck K. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients with Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure / Kuck K., Merkely B., Zahn R. et al. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2019. – Vol. 12. – P. e007731.
83. Kuschyk J. Cardiac contractility modulation treatment in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy (CRT) / Kuschyk J., Nägele H., Heinz-Kuck K. et al. // International Journal of Cardiology. – 2019. – №277. – P. 173-177.
84. Kuschyk J. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients / Kuschyk J., Roeger S., Schneider R. et al. // International journal of cardiology - 2015. – Vol. 183. – P. 76-81.
85. Kuschyk J. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system / Kuschyk J., Falk P., Demming T. // European journal of heart failure. – 2021. – Vol. 23 (7). – P. 1160-1169.
86. Lane D.A. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care / Lane D.A., Skjøth F., Lip G.Y. et al. // Journal of the American Heart Association. - 2017. – Vol. 6. – P. e005155.
87. Lawo T. Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration / Lawo T., Borggrefe M., Butter C. et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46 (12). – P. 2229–2236.

88. Lee J.Z. Atrial fibrillation and heart failure: A contemporary review of current management approaches / J.Z Lee, Y.M. Cha // Heart Rhythm O2. – 2021. – Vol. 2 (6 Part B). – P. 762-770.
89. Lewis G.F. Safety and Efficacy of the Subcutaneous Implantable Defibrillator / Lewis G.F., Gold M.R. // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 67 (4). – P. 445–454.
90. Liang M. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis / Liang M., Bian B., Yang Q. // Clinical Cardiology. – 2022. -Vol. 45 (1). – P. 5-17.
91. Liu G. Meta-analysis of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / Liu G., Long M., Hu X. et al. // Heart, lung and circulation. – 2021. – Vol. 30. – P. 698- 706.
92. Lompre A.M. Ca2+ cycling and new therapeutic approaches for heart failure / Lompre A.M., Hajjar R.J., Harding S.E. // Circulation. – 2010. - . Vol. 121. – P. 822–830.
93. Lopes R.D. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation // Lopes R.D., Rordorf R., De Ferrari G.M. et al // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71. – P. 1063–1074.
94. Lund L.H. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / L.H. Lund, J. Jurga, M. Edner et al. // European Heart Journal. – 2013. – №7. – P. 529-539.
95. Maggioni A.P. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2010. –№12 (10). – P. 1076-1084.
96. Maisel A. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath / Maisel A., Hollander J.E., Guss D. et al. //

Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44 (6). – P. 1328-1333.

97. Marrouche N.F. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure / Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D. et al. // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378. – P. 417–427.

98. McDonagh T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo M et al. // European Heart Journal. – 2021. – №36. – P. 3599-3726.

99. McManus D.D. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction / McManus D.D., Hsu G., Sung S.H. et al. // Journal of the American Heart Association. – 2013. – Vol. 2 (1). – P. e005694.

100. McMurray J.J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. // The New England journal of medicine. – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.

101. McMurray J.J.V. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / McMurray J.J.V., Solomon S,D., Inzucchi S.E. et al. // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 381 (21). – P. 1995–2008.

102. Michael G. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) / G. Michael, C.N. Jens, B.K. Mads et al. // European Heart Journal. – 2021. – №35. – P. 3427-3520.

103. Mogensen U.M. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction / U.M. Mogensen, P.S. Jhund, W.T.

Abraham et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70. – P.2490-2500.

104. Mueller C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 715-731.

105. Müller D. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction / D. Müller, A. Remppis, P. Schauerte et al. // Clinical Research in Cardiology. – 2017. – №11. – P. 893-904.

106. Neelagaru S.B. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration / Neelagaru S.B., Sanchez J.E., Lau S.K. et al. // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3 (10). – P. 1140-1147.

107. Nielsen J.C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / Nielsen J.C., Lin Y.J., de Oliveira Figueiredo M.J. et al. // Europace. – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 1147-1148.

108. Nieminen M.S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al. // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27 (22). – P. 2725-2736.

109. Ousdigian K.T. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality / Ousdigian K.T., Borek P.P., Koehler J.L. // Circulation: Arrhythmia and electrophysiology/ - 2014. – Vol. 7 (3). - P. 370–376.

110. Packer D.L. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial / Packer D.L., Piccini J.P., Monahan K.H. et al. // Circulation. – 2021. Vol. 143 (14). – P. 1377-1390.

111. Packer M. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure / Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383. – P. 1413–1424.

112. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier / Packer M. // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 681-5.

113. Pandey A.K. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Pandey A.K., Okaj I., Kaur H. et al. // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10. – P. e022222.

114. Pappone C. 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. / C. Pappone, G. Augello, S. Rosanio et al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2004. – №15. – P. 418-427.

115. Pathak R.K. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY) / Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M.J et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65. – P. 2159–2169.

116. Pfisterer M. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial / Pfisterer M., Buser P., Rickli H. et al. // JAMA. – 2009. – Vol. 301 (4). – P. 383-392.

117. Piccini J.P. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke / J.P. Piccini, B.G. Hammill, M.F. Sinner, et al. // European Journal of Heart Failure. – 2014. - Vol. 35. – P. 250-256.

118. Pitt B. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / Pitt B., Zannad F., Remme W. et al. // The New England journal of medicine. – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.

119. Pitt B. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study / Pitt B., Williams G., Remme W. et al. // Cardiovascular drugs and therapy. 2001. – Vol. 15 (1). – P 79-87.

120. Ponikowski P. 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 / P. Ponikowski [et al.] // European Heart Journal. – 2016. –Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

121. Ponikowski P. Heart failure: preventing disease and death worldwide / P. Ponikowski, S.D. Anker, K.F. Al Habib et al. // ESC Heart Failure. – 2014. – №1. – P. 4–25.

122. Qureshi W.T. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea / Qureshi W.T., Nasir U.B., Alqalyoobi S. et al. // The American journal of cardiology. – 2015. – Vol. 116 (1). – P. 1767–1773.

123. Rao I.V. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF / Rao I.V., Burkhoff D. // Expert review of medical devices. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 15-21.

124. Rector T. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-mind, placebo-controlled trial of pimobendan / T. Rector, J. Cohn // Am Heart J. – 1992, Vol. 124 (4). – P. 1017-1024.

125. Reddy V.Y. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial / Reddy V.Y., Knops R.E., Sperzel J. et al. // Circulation. – 2014. – Vol. 129 (14). – P. 1466–1471.

126. Richards M. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure) / Richards M., Di Somma S., Mueller C. et al. // JACC Heart Failure. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 192-199.

127. Rienstra M. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial / Rienstra M., Hobbelt A.H., Alings M. et al. // European heart journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 2987–2996.

128. Röger S. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads / Röger S., Said S., Kloppe A. et al. // Cardiology. – 2017. – Vol. 69. – P. 326-332.

129. Röger S. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration / Röger S., Michels J., Heggemann F. et al. // Journal of electrocardiology. – 2014. - Vol. 47 (6). – P. 936-940.

130. Roy D. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure / Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. // The New England Journal of Medicine. – 2008. -Vol. 358. – P. 2667–2677.

131. Ruschitzka F. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex / F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh et al. // The New England Journal of Medicine. – 2013. – №15. – С. 1395-1405.

132. Salama G. Subthreshold stimulation of Purkinje fibers interrupts ventricular tachycardia in intact hearts. Experimental study with voltage-sensitive dyes and imaging techniques / Salama G., Kanai A., Efimov I.R. // Circulation research. – 1994. - Vol. 74 (4). - P. 604–619.

133. Santhanakrishnan R. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction / Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G. et al. // Circulation. – 2016. – Vol.133. – P. 484–492.

134. Sartipy U. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry / Sartipy U., Dahlström U., Edner M. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 173-179.

135. Savarese G. Global Public Health Burden of Heart Failure / G. Savarese, L.H. Lund // Cardiac failure review. – 2017. – Vol. 3 (1) – P. 7-11.

136. Shah K.S. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes / K.S. Shah, H. Xu, R.A. Matsouaka et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol 70 (20) – P. 2476-2486.

137. Sinner M.F. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies / Sinner M.F., Stepas K.A., Moser C.B. et al. // Europace. – 2014. – Vol 16 (10). – P. 1426-1433.

138. Solomon SD. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial / Solomon S.D., Claggett B., Desai A.S. et al. // Circulation. Heart failure. – 2016. – Vol. 9 (3). – P. e002744.

139. Stix G., Borggrefe M., Wolpert C., Hindricks G., et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure./ G. Stix, M. Borggrefe , C. Wolpert et al. // European Heart Journal. – 2004. – №8. – P. 650-655.

140. Tanai E. Pathophysiology of Heart Failure / Tanai E, Frantz S. // Comprehensive Physiology. – 2015. – Vol. 6 (1) – P. 187-214.

141. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353 (9146). – . P. 9–13.

142. Tint D. New Generation Cardiac Contractility Modulation Device-Filling the Gap in Heart Failure Treatment / Tint D., Florea R., Micu S. // Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8 (5). – P. 588.

143. Tolosana J.M. Complete atrioventricular block does not reduce long-term mortality in patients with permanent atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy / Tolosana J.M., Trucco E., Khatib M. // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 15. – P. 1412–1418.

144. Tschöpe C. Cardiac contractility modulation: mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond / Tschöpe C., Kherad B., Klein O. et al. // European Journal of Heart Failure. – 2019. Vol. 21. - P. 14–22.

145. Wang L. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017 / Wang L., Ze F., Li J. et al. // Heart. – 2021. – Vol. 107 (11). – P. 881-887.

146. Wang N.C. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction / Wang N.C., Maggioni A.P., Konstam M.A. et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299 (22). – P. 2656-2666.

147. Wells G. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials / Wells G., Parkash R., Healey J.S. et al. // CMAJ. – 2011. – Vol. 183 (4). – P. 421-429.

148. Wiegn P. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. / P. Wiegn, R. Chan, C. Jost et al. // Circulation Heart Failure. – 2020. – №4. – P. 1-10.

149. Wijesurendra R.S. Mechanisms of atrial fibrillation / Wijesurendra R.S., Casadei B. // Heart. – 2019. - Vol. 105 (24). – P. 1860-1867.

150. Wood E.H. Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects / Wood E.H., Heppner R.L., Weidmann S. // Circulation Research. – 1969. – Vol. 24 (3). – P. 409–445.

151. Yancy C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American

Heart Association Task Force on practice guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (16) – P. e240–e327.

152. Zafrir B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / B. Zafrir, L.H. Lund, C. Laroche et al // European Heart Journal. – 2018. –№48. – P. 4277-4284.

153. Zhang F. Cardiac contractility modulation improves cardiac function in a rabbit model of chronic heart failure / Zhang F., Qi X., Li Y. et al. // BioMed Research. – 2017. – Vol. 28. – P. 1894–1899.

154. Zipes D.P. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death / Zipes D.P. // The Canadian journal of cardiology. – 2005. - №2. – P. 7A-40A.

155. Zoni-Berisso M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza et al. // Clinical Epidemiology. – 2014. – №6. – P. 213-220.