Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САФИУЛЛИНА АЛЬФИЯ АХАТОВНА

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.20 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН Акчурин Ренат Сулейманович

доктор медицинских наук, профессор

Терещенко Сергей Николаевич

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 20

1.1 Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий – современное состояние проблемы 20

1.2 Метод модуляции сердечной сократимости в клинических руководствах ... 22

1.3 Механизм действия устройства модуляции сердечной сократимости 23

1.4 Результаты клинических исследований применения 27

модуляции сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией и фибрилляцией предсердий .. 27

1.5 Структура и частота осложнений при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости 31

1.6 Способы имплантации желудочковых электродов устройства модуляции сердечной сократимости 36

1.7 Возможности визуализации при динамическом наблюдении пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости 38

1.8 Оценка эффективности терапии модуляции сердечной сократимости 44

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 46

2.1 Дизайн исследования 46

2.2 Общая характеристика пациентов 52

2.3 Методы обследования 53

2.4 Технические характеристики устройства модуляции сердечной сократимости 62

2.5 Электрофизиологические параметры устройства модуляции сердечной сократимости 65

2.6 Техника имплантации и программирование устройства модуляции сердечной сократимости 68

2.7 Статистический анализ 73

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 80

3.1 Ретроспективный анализ прогностической значимости продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка 80

3.2 Усовершенствование техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий 102

3.3 Интраоперационные и послеоперационные осложнения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения 118

3.4 Параметры программирования устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и с фибрилляцией предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения 128

3.5 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения ... 134

3.6 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий в зависимости от этиологии сердечной недостаточности в течение 12-ти месяцев наблюдения..... 167

3.7 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от формы фибрилляции предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения 206

3.8 Анализ клинических исходов терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий по результатам 12-ти месячного проспективного наблюдения 241

3.9 Критерии ответа на терапию модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий..... 279

3.10 Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости 289

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 297

ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 327

ВЫВОДЫ 329
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 331
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 332
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 334
ПРИЛОЖЕНИЕ 354

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется существенным ростом рисков как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации и во всем мире [75, 140]. В мире 64,3 миллиона человек страдает ХСН, в связи с чем данная проблема была определена как глобальная пандемия [140]. В РФ наблюдается рост распространенности сердечной недостаточности (СН) на 22 % (от 6,7 % до 8,2 %) по данным ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной прАктике) в период с 2002 по 2017 гг. [16].

Применение современных фармакологических, хирургических и интервенционных методов терапии в кардиологии привело к значительному прогрессу в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, улучшению выживаемости, а также снижению частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но несмотря на это, прогноз при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка остается неблагоприятным [144]. 10-ти летняя выживаемость при ХСН составляет 35 % [87].

В настоящее время согласно современным европейским и национальным рекомендациям пациентам с ХСНнФВ назначается квадротерапия, включающая в себя: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [28, 112]. При неэффективности фармакологического лечения решается вопрос о применении различных видов устройств. Для выбора конкретного вида устройства у пациентов с ХСНнФВ ключевое значение имеет продолжительность комплекса QRS. Пациентам с широким комплексом QRS $\geq$ 130 мс и сохранении клиники ХСН на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) рекомендована сердечная ресинхронизирующая терапия, которая имеет доказанную эффективность у данной когорты больных [28,

72, 112]. По данным крупного шведского регистра, посвященного анализу продолжительности комплекса QRS у пациентов с СН и влиянию его на прогноз, около 70 % пациентов с ХСН имеют длительность QRS < 120 мс [105]. Исследование ECHO-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy) продемонстрировало неэффективность сердечной ресинхронизурющей терапии у пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс, несмотря на наличие эхокардиографических признаков диссинхронии миокарда [137].

В настоящее время пациентам с узким комплексом QRS ≤ 130 мс при сохранении симптомной ХСН доступна терапия модуляции сердечной сократимости (МСС). МСС – это электрофизиологический метод лечения ХСН, основанный на высокоамплитудной стимуляции межжелудочковой перегородки (МЖП) правого желудочка (ПЖ) в абсолютно рефрактерный период, которая улучшает сократимость миокарда без повышения его потребности в кислороде [70].

Степень разработанности темы исследования

В совокупности результаты всех рандомизированных клинических исследований показали, что МСС улучшает функциональный класс (ФК) ХСН, качество жизни (КЖ) и повышает толерантность к физической нагрузке, особенно у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) от 25 % до 45 % и с III ФК ХСН по Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA – New York Heart Association) на ОМТ с синусовым ритмом (СР), в том числе с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) [70].

Согласно результатам регистров и ретроспективных исследований, посвящённых МСС у пациентов с ХСН и СР, были получены дополнительные данные, которые свидетельствуют об увеличении ФВ ЛЖ в среднем на 5 %, о сохранении клинических эффектов в течение как минимум 2-х лет наблюдения, снижении частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [41,100].

С появлением новой генерации приборов с двумя электродами МСС применима также у пациентов с ХСН при наличии фибрилляции предсердий (ФП) [159]. ХСН и ФП, имея общие факторы риска и патофизиологические механизмы, часто сочетаются друг с другом [97]. Пациенты с ХСН и ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности, независимо от значения ФВ ЛЖ [162]. С увеличением тяжести ХСН частота распространения ФП значительно увеличивается и составляет 45 % и более у пациентов с III – IV ФК [162].

По данным первого проспективного многоцентрового когортного исследования с применением двухэлектродной системы –FIX-HF-5C2 (FIX-Heart Failure-5 Confirmatory 2), было доказано, что прибор обеспечивал сопоставимое количество сигналов МСС при сравнении с трехэлектродным устройством, также улучшал пиковое потребление кислорода, ФК ХСН по NYHA и имел меньше осложнений при имплантации [159].

В настоящее время согласно данным регистра с двухэлектродными устройствами CCM-REG (Cardiac contractility modulation registry), доказано, что МСС улучшает клинический статус, КЖ, ФВ ЛЖ, снижает частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и другими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ХСН III – IV ФК по NYHA как с СР, так и с ФП [101].

Несмотря на результаты проведенных клинических исследований, в настоящее время не изучена проблема определения критериев для отбора кандидатов для имплантации устройства МСС с целью достижения положительного клинического эффекта и улучшения прогноза у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

В клинических испытаниях, визуализирующей методикой для определения показаний для имплантации МСС и комплексной оценки функционального состояния миокарда ЛЖ была стандартная эхокардиография (ЭхоКГ).

В настоящее время благодаря развитию новых технологий наиболее перспективными для оценки систолической функции миокарда ЛЖ являются методики – спекл-трекинг ЭхоКГ и работа миокарда. Альтернативным методом

оценки сократимости миокарда ЛЖ является перфузионная синхронизированная с электрокардиограммой (ЭКГ) однофотонная эмиссионная компьютерная томография (С-ОЭКТ) с 99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m} Тс-МИБИ), которая дополнительно позволяет определить клеточное кровоснабжение и жизнеспособность миокарда ЛЖ. Данный метод ядерной кардиологии может применяться у пациентов с имплантированными устройствами.

Дискутабельной является задача оптимального позиционирования желудочковых электродов (ЖЭ) в соответствии со структурными особенностями миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Очевидно, жизнеспособность миокарда стимулируемой области может оказывать влияние на эффективность стимуляции и ремоделирование миокарда у пациентов с ХСНнФВ. При стандартном способе имплантации выбор места позиционирования ЖЭ в область МЖП осуществляется на основании значений порога стимуляции (ПС) и чувствительности по данным анализатора электрокардиостимулятора [76, 81]. Данный способ имплантации не учитывают жизнеспособность миокарда, наличие рубцовых / фиброзных изменений, что может привести в дальнейшем к снижению эффективности проводимой терапии МСС, а также к повышению ПС и потенциальным электрическим нарушениям.

В связи с вышеперечисленными данными в настоящее время представляется интересным и актуальным изучение влияния МСС на клинический статус, ремоделирование миокарда и прогноз по сравнению только с ОМТ, определения критериев положительного ответа на лечение и оптимизация позиционирования электродов устройства с целью достижения максимального терапевтического ответа у пациентов ХСНнФВ и ФП.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность МСС у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией и ФП.

Задачи исследования

1. Выполнить ретроспективный клинико-статистический анализ данных госпитализированных пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в зависимости от продолжительности комплекса QRS.
2. Усовершенствовать технику позиционирования желудочковых электродов устройства МСС и оценить её клиническую эффективность у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП.
3. Провести анализ частоты и структуры интраоперационных и послеоперационных осложнений при имплантации устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП в течение 12-ти месячного наблюдения.
4. Проанализировать параметры программирования устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП в течение 12-ти месячного наблюдения.
5. Оценить влияние МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП на динамику клинико-функционального статуса, КЖ, ремоделирование миокарда по сравнению с применением только ОМТ.
6. Изучить эффективность МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП в зависимости от этиологии СН.
7. Оценить эффективность МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП в зависимости от ее формы.
8. Определить влияние МСС на частоту развития нарушений ритма сердца и длительность комплекса QRS у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП.
9. Проанализировать клинические исходы у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и различными формами ФП на фоне МСС по сравнению с применением только ОМТ в течение 12-ти месячного наблюдения.
10. Определить критерии положительного ответа на имплантацию устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП.
11. Оценить влияние МСС на показатель ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ и ФП.

Научная новизна

Впервые установлено, что позиционирование ЖЭ устройства МСС в области наименьшего очагово-рубцового поражения миокарда / наименьшего фиброза по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ ассоциируется с наиболее выраженным обратным ремоделированием миокарда, позволяет достичь оптимальных параметров стимуляции, повышает эффективность терапии МСС, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН.

Впервые оптимизирован способ позиционирования ЖЭ системы МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП, который позволяет сократить время рентгеноскопии на 28,6 %, и, соответственно, уменьшить лучевую нагрузку на 55,3 % на медицинский персонал и пациента во время оперативного вмешательства.

Впервые на основе проведённого проспективного сравнительного 12-ти месячного исследования оценки эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП с применением комбинированной оценки состояния сердца по данным стандартной ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, новой методики –работы миокарда и перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ продемонстрировано значимое обратное ремоделирование и улучшение сократимости ЛЖ независимо от этиологии ХСН и формы ФП по сравнению с группой только ОМТ.

Впервые проведен корреляционный анализ показателей работы миокарда с глобальной продольной деформацией (ГПД), объёмными размерами и ФВ ЛЖ, объёмом левого предсердия (ЛП), систолическим давлением в лёгочной артерии (СДЛА), концентрацией NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) у пациентов с имплантированными устройствами МСС, который продемонстрировал ряд ассоциаций между изучаемыми параметрами. Среди них статистически значимые обратные ассоциации были определены между глобальной конструктивной работой, индексом глобальной работы и ГПД, объемом ЛП, СДЛА и концентрацией NT-proBNP и прямые связи между глобальной конструктивной работой, индексом глобальной работы и ФВ

ЛЖ до имплантации устройства МСС. Через 12 мес. после операции у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне терапии МСС наблюдались обратные статистически значимые корреляционные связи между глобальной конструктивной работой, индексом глобальной работы и ГПД, объемом ЛП, конечно- диастолическим объемом (КДО) и конечно-систолическим объемом (КСО) ЛЖ, СДЛА и концентрацией NT-proBNP и прямые связи между глобальной конструктивной работой, индексом глобальной работы и ФВ ЛЖ.

Впервые на основе проведённого проспективного сравнительного 12-ти месячного исследования оценки эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП показано снижение риска наступления первичной комбинированной конечной точки (ККТ) (сердечно-сосудистой смертности и/ или госпитализации по причине декомпенсации ХСН) на 38 % по сравнению с группой пациентов, находящихся на ОМТ (Отношение шансов (ОШ) = 0,62, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,45 – 0,87, $p < 0,004$) .

Впервые продемонстрировано, что показатель глобальной конструктивной работы (GCW) у пациентов с имплантированными устройствами МСС является единственным независимым предиктором наступления ККТ и госпитализации по любой причине. Значение GCW < 762 мм рт. ст. % до имплантации системы МСС увеличивает риски наступления первичной ККТ (Относительный риск (ОР) = 6,826, 95 % ДИ: 2,069 – 22,524, $p < 0,002$) и госпитализации по любой причине (ОР = 9,268, 95 % ДИ: 2,189 – 39,240, $p < 0,002$) в течение 12-ти мес. после оперативного вмешательства.

Впервые определены независимые предикторы общей смертности – длительность анамнеза ФП > 48 мес. (ОР = 5,759, 95 % ДИ :1,439 – 23,044, $p < 0,013$) и СДЛА > 36 мм рт.ст. (ОР = 5,505, 95% ДИ: 1,375 – 22,040, $p < 0,016$) у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне терапии МСС в течение 12-ти мес. наблюдения.

Впервые показано, что исходные значения GCW (ОШ = 0,996, 95 % ДИ: 0,993 – 0,999, $p < 0,017$) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (ОШ = 0,948, 95 % ДИ: 0,905 – 0,993, p

< 0,023), длительность анамнеза ХСН (ОШ = 1,145, 95 % ДИ: 1,030 – 1,273, p < 0,012) являются предикторами ухудшении течения ХСН и увеличения доз пероральных диуретиков на амбулаторном визите у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне терапии МСС в течение 12 мес. после имплантации устройства.

Впервые продемонстрировано, что исходное значение GCW > 789 мм рт. ст. % до имплантации устройства МСС ассоциируется с приростом ФВ ЛЖ ≥ 5 % и снижением КСО ЛЖ ≥ 15 % у пациентов с ХСНнФВ и ФП через 12 мес. после оперативного вмешательства.

Впервые определены критерии возможного положительного ответа на терапию МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП через 12 мес. после имплантации устройства, ассоциированые с увеличением ФВ ЛЖ ≥ 5 % и снижением КСО ЛЖ ≥ 15 %. Данные критерии включают: возраст < 63 лет, ФВ ЛЖ > 30 %, КСО ЛЖ < 118 мл, объём ЛП < 100 мл, СДЛА < 35 мм рт. ст., QRS < 124 мс, NT-proBNP < 1113 пг / мл, СКФ CKD-EPI > 77 мл/мин/1,73 м^2

Впервые установлено, что имплантация устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП статистически значимо увеличивает показатель наблюдаемой ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) по сравнению с расчётной по шкале риска MAGGIC с 4,42 лет (95 % ДИ: 3,37 – 5,82) до 6,15 лет (95 % ДИ: 4,37 – 7,18) в 1-й год и с 3,85 лет (95 % ДИ: 3,99 – 5,7) до 5,92 лет (95 % ДИ: 4, 69 – 6,45) к концу 2-го года наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствована техника позиционирования ЖЭ устройства МСС с применением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ с целью оценки наличия областей очагово-рубцового поражения/ фиброза в базальных, средних, верхушечных сегментах передне- и нижне-перегородочной областей ЛЖ с последующей имплантацией ЖЭ в зону наименьшего очагово-рубцового / фиброзного поражения (показатель SRS (Summed Rest Score) от 0 до 1-2 баллов и

интенсивность РФП не менее 30 %), которая применяется в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Продемонстрирована прогностическая роль нового метода оценки сократимости миокарда ЛЖ – работы миокарда у пациентов с имплантированными устройствами МСС. Определено исходное пороговое значение показателя GCW > 789 мм рт. ст. % у пациентов ХСНнФВ и ФП, которое ассоциируется с положительным клиническим эффектом и обратным ремоделированием миокарда ЛЖ на фоне имплантации устройства МСС.

На основе клинического, инструментального и лабораторного обследований создана комплексная модель отбора пациентов с ХСНнФВ и ФП для проведения терапии МСС. С учетом высокой стоимости устройства МСС и риска развития потенциальных осложнений, данная модель является актуальной для применения на предоперационном этапе и определения возможного положительного ответа на имплантацию системы МСС. Существенным преимуществом разработанной модели является высокая доступность, используемых исследований в рутинной клинической практике для обследования пациентов с ХСН.

Пациенты с ХСНнФВ с ФП и узким комплексом QRS ≤ 130 мс имеют сопоставимый неблагоприятный прогноз с пациентами с комплексом QRS ≥ 130 мс, что безусловно требует оптимизации тактики ведения данной группы больных.

Одним из возможных и ассоциированных с улучшением клинического состояния и сократимости миокарда ЛЖ, с обратным ремоделированием, а также со снижением риска сердечно-сосудистой смертности и/ или повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов с ХСНнФВ с ФП и узким комплексом (QRS ≤ 130 мс) является имплантация устройства МСС дополнительно к ОМТ при сохранении симптомов СН.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа выполнена на базах отдела сердечно-сосудистой хирургии и заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК

им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Для осуществления поставленной цели было выполнено два этапа исследования, которое включает ретроспективную часть и проспективную часть. В ретроспективной части исследования был выполнен анализ данных историй болезни пациентов с ХСНнФВ с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс и с QRS ≥ 130 мс. Вторая часть исследования была проспективной и включала в себя оценку эффективности и безопасности модуляции сердечной сократимости в комплексной терапии ХСНнФВ и различными формами ФП. Методы исследования, которые были применены в диссертационной работе соответствуют современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Методы и способы статистического анализы данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ХСНнФВ и ФП с узким комплексом QRS ≤ 130 мс имеют сопоставимый неблагоприятный прогноз при сравнении с пациентами с широким комплексом QRS ≥ 130 мс в течение 12-ти мес. после госпитализации по причине декомпенсации ХСН в изучаемой ретроспективной когорте больных. ФП повышает риск наступления общей смертности в 2,099 раза (95 % ДИ: 1,093 – 4,03, $p < 0,026$) в течение 12-ти мес. после госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

2. Способом повышения эффективности стимуляции МСС и улучшения сократительной функции миокарда является позиционирование ЖЭ в соответствии с данными перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ. Имплантация ЖЭ в зоны наилучшей перфузии миокарда ассоциируется со значимым обратным ремоделированием миокарда у пациентов с ХСНнФВ и ФП по данным ЭхоКГ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН.

3. Имплантация устройства МСС не связана с развитием осложнений, обусловленных электродами, при применении технического протокола

позициирования ЖЭ с использованием перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ.

4. Анализ параметров программирования устройства МСС демонстрирует оптимальное позиционирование электродов с высоким процентом стимуляции за сутки (98,3 % [92,9; 99,3]). Высокий процент стимуляции сохраняется в течение всего периода наблюдения независимо от формы ФП и этиологии ХСН. При применении усовершенствованного протокола позициирования ЖЭ амплитуда стимуляции была значимо выше, так как электроды устройства МСС имплантированы в зоны наименьшего очагово-рубцового поражения / фиброза.

5. На фоне терапии МСС в общей когорте пациентов (n = 100) при динамическом наблюдении в течение 12-ти мес. отмечались значимое улучшение клинико-функционального статуса и КЖ, тенденция к снижению концентрации NT-proBNP, улучшение показателей ремоделирования миокарда ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ, С-ОЭКТ миокарда, а также улучшение сократительной способности ЛЖ по результатам работы миокарда и ГПД. Межгрупповой сравнительный анализ вышеперечисленных показателей у пациентов с имплантированными устройствами МСС и только группой ОМТ показал значимое улучшение в пользу терапии МСС.

6. При оценке влияния МСС у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН получены данные о клинической эффективности и обратном ремоделировании миокарда независимо от этиологии основного заболевания. При ХСН неишемического генеза имплантация устройства МСС ассоциируется с улучшением сократительной способности миокарда ЛЖ за счет статистически значимого улучшения перфузии миокарда (SRS от 8 баллов [6; 11] до 6 баллов [5; 9], p = 0,01). При ХСН ишемического генеза терапия МСС ассоциируется с уменьшением объёма гибернированного миокарда (с 33 % [12; 60] до 24 % [12; 42], p = 0,04), что приводит к улучшению сократимости ЛЖ.

7. Клиническая эффективность МСС и улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ являются сопоставимыми в группах пациентов с

постоянной и пароксизмальной формами ФП. При постоянной форме ФП наблюдается статистически значимое обратное ремоделирование ЛП на фоне терапии МСС (исходно объём ЛП 132 [110; 160] через 12 мес. 125 [95; 155], $p < 0,005$).

8. При 12-ти месячном наблюдении пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне имплантации устройств МСС отсутствуют прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца, увеличение продолжительности комплекса QRS и наблюдается снижение частоты пароксизмов ФП при сравнении с группой ОМТ.

9. В группе пациентов с имплантированными устройствами МСС получены данные о снижении риска развития первичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности и/ или госпитализации по причине ХСН) на 38 % по сравнению с группой ОМТ в течение 12-ти мес. наблюдения. Частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в группе МСС составила 26 % и была значимо меньше ($p < 0,018$) по сравнению с группой ОМТ (42 %) в течение 12-ти мес. наблюдения. Исходное значение показателя глобальной конструктивной работы (GCW) < 762 мм рт. ст. %. является независимым предиктором наступления первичной ККТ и госпитализации по любой причине в течение 12-ти мес. наблюдения.

10. Имплантация устройства МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП с исходным значением параметра GCW > 789 мм рт. ст. % ассоциируется с увеличением ФВ ЛЖ ≥ 5 % и уменьшением КСО ЛЖ ≥ 15 % через 12 мес. после оперативного вмешательства. Положительный ответ в виде увеличения ФВ ЛЖ ≥ 5 % и уменьшения КСО ЛЖ ≥ 15 % у пациентов с ХСНнФВ и ФП через 12 мес. после имплантации устройства МСС наблюдается при следующих исходных значениях показателей: возраст < 63 лет, ФВ ЛЖ > 30 %, КСО ЛЖ < 118 мл, объём ЛП < 100 мл, СДЛА < 35 мм рт. ст., QRS < 124 мс, NT-proBNP < 1113 пг / мл, СКФ CKD-EPI > 77 мл/мин/1,73 м^2 .

11. Показатель ОПЖ у пациентов ХСНнФВ и ФП в наблюдаемой выборке до имплантации устройства МСС составил 4,42 года (95 % ДИ: 3,37 – 5,82) и 3,85 лет (95 % ДИ: 3,99 – 5,7) при расчетной однолетней и трехлетней общей смертности

по шкале MAGGIC (The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), соответственно. После имплантации устройства МСС продемонстрировано статистически значимое увеличение показателя ОПЖ до 6,15 лет (95% ДИ: 4,37 – 7,18) и 5,92 лет (95% ДИ: 4,69 – 6,45) через 1 год и к концу 2-го года наблюдения, соответственно.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов настоящего исследования базируется на достаточном количестве пациентов с ХСНнФВ. Всего было проанализировано данных историй болезни 514 больных в ретроспективной части работы и 200 пациентов с ХСНнФВ и ФП были включены в проспективную часть исследования. Основные положения и выводы диссертационной работы основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Положения и результаты выполненного исследования изложены в диссертационной работе в полном объеме.

Материалы работы доложены и обсуждены на научных конференциях и конгрессах: Международном конгресс по острой сердечной недостаточности (The World Congress on Acute Heart Failure), 25-28 Мая 2019 г., Афины; XI ежегодной международной конференции «Гибридные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» 2-4 февраля 2020 г., Москва; Европейском конгрессе по сердечной недостаточности «Heart Failure 2020, Online congress, 23-26 мая, Барселона; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 60-й 11 сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 9-11 сентября 2020 г., Москва; XV Юбилейном Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов Радиология-2021 25-27 мая 2021 г., Москва; 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, 7-9 сентября 2021 г., 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; Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 7-9 июня 2022 г., Москва; Научно-практической конференции сердечно-сосудистых хирургов Москвы «Сердца мегаполиса», 2-3 сентября 2022 г., Москва; X конференции с международным участием Креативная кардиология и кардиохирургия, 6-7 декабря 2022 г., Москва; Конгресс «Кардиостим», 10 - 11 февраля 2023 г., Санкт-Петербург.

Апробация диссертационной работы состоялась 28 февраля 2023 г. на заседании ученого совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 2/405). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Разработка проекта и дизайна исследования; изучение и анализ литературы по теме диссертации; изучении 514 историй болезней и составлении базы данных с последующим ее статистическим анализом; скрининг 628 пациентов для участия в проспективной части исследовании; оценка клинических данных 200 пациентов, которые включены в проспективное исследование; анализ стандартной 12-ти канальной ЭКГ, записей холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, ЭхоКГ, С-ОЭКТ, протоколов операции имплантации устройства МСС, программирование устройств во время операции и в послеоперационном периоде; проведение повторных контрольных визитов для 200 пациентов; формирование базы данных, статистическая обработка и анализ материала; написание научных публикаций и выступления с устными и стендовыми докладами; внедрение в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 27 печатных работ, из них 11 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 12 научных статей опубликованы в журналах, включенных в международные базы цитирования (Scopus). Материалы представлены в главе книги «Немедикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. От интервенции к трансплантологии» (2022).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 354 страницах печатного текста, иллюстрирована 79 рисунками и 127 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Список литературы включает 165 источников, из них 36 отечественных, 129 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий – современное состояние проблемы

Распространение ХСН и ФП в настоящее время носит характер пандемии [75]. ФП является наиболее частым нарушением ритма сердца, которое встречается при СН независимо от ФВ ЛЖ, со средней распространенностью от 20 до 65 % [55, 96, 139, 162]. В регистре ESC-HF-LT (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term) распространенность ФП у пациентов с ХСНнФВ составила 20 %, при ХСН с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ – 22 % и ХСН с сохранённой ФВ – 32 % [55], по данным регистра OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) частота встречаемости ФП составила 28 %, 33 % и 32 %, соответственно [96]. В шведском регистре SwedeHF (Swedish Heart Failure Registry) частота распространения ФП составила 65 % при ХСН с сохраненной ФВ, 60 % – при ХСН с умеренно-сниженной ФВ и 53 % – при ХСНнФВ [139].

Имея общие факторы риска, ФП и СН нередко сосуществуют или могут ускорять / обострять течение друг друга, что приводит к значительному увеличению смертности, которая при сочетании состояний значимо выше, чем при любом из них в отдельности [160]. Согласно крупному регистру ACALM (lgorithm for Co-morbidity, Associations, Length of stay and Mortality), где было проанализировано 929552 пациента, 31695 (3,4 %) имели ФП без СН, 20 768 (2,2 %) – СН при СР и 10 992 (1,2 %) – СН при ФП [165]. Пациенты с СН при ФП имели наибольшую смертность от всех причин (70,8 %), за ними следовали пациенты с СН и СР (64,1 %), и только у пациентов с ФП смертность была значимо меньше и составила 45,1 % ($p < 0,0001$) [165]. В регистре ESC-HF-LT [55] увеличение смертности / госпитализации в связи с ухудшением течения СН было значимо выше у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ и ХСН с умеренно-сниженной ФВ по сравнению с ХСНнФВ [24], в то время как в шведском регистре ФП

ассоциировалась с повышением риска смертности на 10 – 20 % от всех причин у пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ [139].

Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение ХСНнФВ и ФП, до сих пор остается неясным, какие подходы лечения способны повлиять на прогноз и отсрочить развитие конечной стадии СН в этой когорте пациентов. В настоящее время в лечении пациентов с ФП и ХСНнФВ существует несколько терапевтических и интервенционных подходов: фармакологические тактики контроля частоты и ритма для ФП, в последние годы рассматривается катетерная аблация, а также оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии.

Фармакологический контроль ритма у пациентов с ФП и ХСНнФВ не привел к улучшению тяжелых исходов, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [98]. В настоящее время большое значение уделяется применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с ХСН, и недавний мета–анализ рандомизированных клинических исследований показал значимое снижение риска развития ФП и трепетания предсердий у пациентов с ХСНнФВ на фоне приема эмпаглифлозина, что требует дальнейшего изучения антиаритмического эффекта данной группы препаратов [143].

Исследования по применению катетерной аблации ФП демонстрируют улучшение симптомов, переносимости физической нагрузки, КЖ и повышение ФВ ЛЖ у пациентов с ФП и ХСН [91, 123, 124]. Кроме этого, исследование CASTLE-AF (he Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) продемонстрировало снижение смертности от всех причин и случаев госпитализации по поводу ухудшения течения ХСН после катетерной аблации ФП у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ [110]. Согласно европейским рекомендациям по ФП 2020 г., катетерная аблация ФП может рассматриваться в отдельных случаях у ХСНнФВ для улучшения выживаемости и снижения госпитализации, а для пациентов с высокой вероятностью тахи-индуцированной кардиомиопатии независимо от тяжести симптомов показано с классом рекомендаций IB [82]. Аблация

атриовентрикулярного узла с установкой бивентрикулярного кардиостимулятора рассматривается для пациентов с постоянной ФП и систолической дисфункцией, у которых наблюдается учащенный желудочковый ритм, рефрактерный к фармакологической терапии [48, 84].

Таким образом, ограниченная эффективность медикаментозного лечения, катетерной аблации и сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСНнФВ и ФП в настоящее время требуют поисков новых методов лечения у данной категории больных.

На сегодняшний день пациентам с ФП и ХСНнФВ, у которых на фоне ОМТ сохраняется симптомная ХСН, и не имеющим показаний к сердечной ресинхронизирующей терапии и катетерной аблации, может быть предложен такой вид лечения, как имплантация системы МСС нового поколения. МСС — это электрофизиологический метод лечения, в основе которого лежит нанесение двухфазного электрического импульса в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса QRS [52]. Действие МСС отличается от других имплантируемых устройств (устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии, ИКД) тем, что не влияет на сердечный ритм. В результате работы МСС происходит улучшение сократительной способности миокарда, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, повышается КЖ пациентов [52].

1.2 Метод модуляции сердечной сократимости в клинических руководствах

В клинических рекомендациях метод МСС представлен с 2014 г., когда впервые Европейское общество кардиологов опубликовало отчет Европейской ассоциации сердечного ритма по применению новых устройств при ХСН, в котором были описаны устройства МСС [99]. Европейские рекомендации по диагностике и лечению СН от 2016 г. упоминают МСС как терапевтическую опцию у отдельных пациентов с ХСН, а влияние МСС на заболеваемость ХСН и смертность еще предстоит установить [128]. Консенсус экспертов по СН в 2019 г.

этот метод лечения рассматривает как возможный у пациентов с ФВ ЛЖ 25 – 45 %, с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс [141]. В европейских рекомендациях 2021 г. по СН метод МСС находится в разделе устройств, находящихся в процессе оценки у пациентов с ХСН III - IV ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ > 25 % до < 45 % и длительностью QRS < 130 мс, и связано с небольшим повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением КЖ [112]. В Российских клинических рекомендациях по ХСН от 2020 г., МСС рекомендуется пациентам с ХСН ФВ ЛЖ от 25 % до 45 % и с II - III ФК ХСН по NYHA, узким комплексом QRS (≤ 130 мс) с целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения КЖ и облегчения симптомов СН (уровень доказательности IIbB, уровень убедительности результатов B, уровень достоверности доказательств 2) [28]. При этом пациенты должны получать ОМТ, и их прогнозируемая продолжительность жизни должна превышать один год.

1.3 Механизм действия устройства модуляции сердечной сократимости

Метод МСС изучался в доклинических и клинических исследованиях в течение последних двух десятилетий. На сегодняшний день фундаментальные механизмы действия МСС еще до конца не известны и продолжают изучаться. В ряде экспериментальных и клинических работ была доказана цепочка процессов на молекулярном и клеточном уровнях, приводящих в результате к обратному ремоделированию миокарда ЛЖ. Механизмы, с помощью которых система МСС улучшает сократительную способность сердца, являются многофакторными. В качестве основных механизмов можно выделить следующие: краткосрочные изменения в обменных процессах внутриклеточного кальция, достигаемые повышением его регуляции внутри кардиомиоцита за счет фосфорилирования фосфоламбанов, восстановления функции Ca2+-АТФазы саркоплазматического ретикулума и кальциевых каналов L-типа, которые расположены непосредственно в месте приложения импульсов МСС и долгосрочные изменения в экспрессии и фосфорилировании ключевых кальциевых регуляторных путей и в восстановлении

профиля экспрессии генов, которые модифицируют фетальный генотип кардиомиоцита во «взрослый» нормальный [50, 77, 106, 133].

В экспериментальных исследованиях воздействия на сердце собаки с моделью ХСН импульсы МСС приводили к увеличению ФВ ЛЖ уже через один час после начала стимуляции [118]. Первостепенным при воздействии сигналов происходило увеличение параметра dP/dt ЛЖ (скорость увеличения давления в полости ЛЖ в начале систолы, один из показателей систолической функции ЛЖ), которое не сопровождалось повышением потребности миокарда в кислороде. В дальнейшем было определено, что данные эффекты произошли за счет восстановления фосфорилирования фосфоламбана в кардиомиоците и что, в свою очередь, привело к нормальной работе саркоплазматического ретикулума и высвобождению кальция, который участвует в сократимости кардиомиоцита. Для доказательства данного предположения был проведен эксперимент на животных моделях с ХСН. Выполнялась биопсия миокарда в тех участках МЖП, где непосредственно наносились сигналы МСС, а также из удаленных участков свободной стенки ЛЖ [86]. Был проведен молекулярный и биохимический анализ взятых образцов миокарда на предмет наиболее часто встречающихся генов и белков, которые значимо изменяются при ХСН. Данный эксперимент показал, что в участках, где непосредственно наносятся сигналы МСС в течение нескольких минут, происходит увеличение фосфорилирования фосфоламбана, который является ключевым белком, отвечающим за активность Ca2+-АТФазы 2a, которая, в свою очередь, обеспечивает обмен кальция в саркоплазматическом ретикулуме. При длительном проведении МСС терапии отмечались вышеперечисленные изменения и в отдаленных участках миокарда, что скорее всего происходило за счет передачи импульсов через щелевые клеточные контакты. У животных, которые не получали МСС терапию, данные изменения не происходили и экспрессия Ca2+-АТФазы 2a снижалась. Настоящая гипотеза также была доказана и при бипопсии миокарда у пациентов с ХСН, получающих МСС терапию [50].

Неотъемлемым элементом прогрессирования ХСН является развитие интерстициального фиброза миокарда. В исследовании Zhang F. с соавт. было

продемонстрировано уменьшение миокардиального фиброза и отложения коллагена у кроликов с ХСН, подвергшихся терапии МСС, по сравнению с группой контроля [163]. Аналогичные изменения были выявлены и у собак, на фоне терапии МСС отмечалось уменьшение объёма замещающей фиброзной ткани, интерстициального фиброза и нормализации уровня матриксных металлопротеиназ 1,2 и 9 через 3 мес. от начала лечения [131].

В экспериментальных и клинических исследованиях изучалось возможное влияние сигналов МСС на симпатическую нервную систему. Высказывалось предположение, что импульсы МСС могут стимулировать вегетативные нервные окончания миокарда и тем самым способствовать высвобождению адренергических нейромедиаторов из симпатических нервных окончаний. Однако экспериментальные данные на сегодняшний день противоречивы. В ранних работах на изолированных папиллярных мышцах кроликов было показано, что инотропный ответ на МСС не изменяется при фармакологической блокаде β-адренорецепторов [49]. Похожие результаты были получены и в работе на изолированных сердцах хорьков, перфузированных антагонистом β-адренорецепторов пропранололом [117], но при этом наблюдалась тенденция к снижению инотропного эффекта ЛЖ. В то время как, в остром периоде стимуляции МСС было показано, что улучшение сократительной способности миокарда зависит от β1-адренергических рецепторов [161]. В экспериментальном исследовании эпикардиальная стимуляция МСС применялась на изолированных кроличьих сердцах. Базальная и средняя стимуляция приводила к более сильному ответу сократительной способности миокарда по сравнению с апикальной стимуляцией. Величина эффекта коррелировала с повышением уровня норадреналина в образцах коронарного кровотока. [161]. Известно, что самая высокая плотность нервных окончаний в базальных областях и более низкая плотность в апикальных областях МЖП [90]. Кроме того, эти эффекты были заблокированы при лечении метопрололом – антагонистом β1-адренорецепторов. Однако, в другой работе на изолированной сердечной мышце, терапия МСС была эффективна и при сопутствующем назначении бета-блокаторов, что предполагает

наличие дополнительнго независимого от β1-адренорецепторов механизма действия МСС [49]. Также нельзя исключить увеличение активности парасимпатической нервной системы через стимуляцию β1-адренорецепторов МЖП импульсами МСС, которые приводят к повышению афферентной симпатической иннервации с последующим подавлением эфферентного симпатического тонуса [142]. Вероятно, при МСС активация парасимпатической активности блуждающего нерва приводит к уменьшению избыточной симпатической активности при ХСН с последующей нормализацией вегетативной иннервации [142].

Несмотря на положительные инотропные эффекты, МСС не повышает потребность миокарда в кислороде, что было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях [51, 73]. В одной из работ, выполненных у собак и людей с ХСН оценивалась концентрация кислорода до и после терапии МСС в течение 2-х часов у собак и 30-ти минут у людей. Коронарный кровоток оценивали с помощью расчета, основанного на средней пиковой скорости кровотока в стволе левой коронарной артерии. Содержание кислорода измеряли в образцах крови из коронарной артерии и коронарного синуса. В качестве меры потребления миокардом кислорода использовали произведение коронарного кровотока и разности артериовенозного содержания кислорода. Как у собак с индуцированной ХСН, так и у людей с ХСН на фоне МСС наблюдалось улучшение систолической функции ЛЖ без увеличения потребления кислорода миокардом [51]. В другом исследовании, включавшем 21 пациента, для оценки потребления кислорода миокардом использовалась позитронно-эмиссионная томография с 11С-ацетатом. Никакой разницы в потреблении кислорода не наблюдалось как при включенном устройстве МСС, так и при отключенном [73]. Таким образом, эффект МСС радикально отличается от инотропных препаратов, таких как добутамин или милринон, которые повышают сократительную способность с увеличением потребления кислорода миокардом и приводят к увеличению смертности [125].

Недавно было показано на экспериментальных кроличьих моделях ХСН, что сигналы МСС приводят к активации аденозинмонофосфат-активируемой

протеинкиназы и рецепторов пролиферации пероксисом-альфа посредством чего влияют на энергетический метаболизм кардиомиоцита [164]. На фоне сигналов МСС увеличивается выработка АТФ за счет ингибирования гликолиза и увеличения использования свободных жирных кислот, что приводит к метаболическому ремоделированию миокарда [67]. Как известно, достаточное количество АТФ является незаменимым топливом для поддержания активности SERCA2A и регуляции передачи сигналов Ca2+ в саркоплазматическом ретикулуме для нормального сокращения кардиомиоцита [45].

Тем не менее, несмотря на проведенные многочисленные экспериментальные и клинические исследования, механизм воздействия МСС требует дальнейшего углубленного анализа и изучения.

1.4 Результаты клинических исследований применения модуляции сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией и фибрилляцией предсердий

Впервые двухэлектродная система МСС была изучена в работе Kloppe A. и соавт., в которой за краткосрочный период наблюдения в течение 4-х недель за 19 пациентами процент эффективной стимуляции МСС составил более 90 % независимо от основного ритма предсердий. Наблюдалось на фоне МСС терапии значимое улучшение ФК ХСН по NYHA (с 3,17 ± 0,39 до 2,5 ± 0,7, $p < 0,001$), тенденция к снижению баллов по опроснику КЖ. ЭхоКГ параметры и концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) не показали каких-либо существенных изменений за короткий период наблюдения [93].

В апреле 2020 г. опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового когортного исследования (FIX-HF-5C2) с применением двухэлектродной системы у пациентов с ХСН [159]. Всего было включено 60 испытуемых из 7 медицинских центров в США и 1 медицинского центра в Германии, наблюдение продолжалось 24 недели, оценивали данные исходно, через 12 и 24 недели, соответственно. Основными критериями включения были: ФВ ЛЖ

≥ 25 % и ≤ 45 %, ХСН III - IV ФК по NYHA III, несмотря на ОМТ в течение 90 дней (в том числе ИКД), которая должна была быть стабильной в течение 30-ти дней до начала лечения МСС, узкий комплекс QRS ≤ 130 мс. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности новой двухэлектродной модели МСС по сравнению с трехэлектродным прибором. Группа контроля в данном протоколе была выбрана ретроспективная из исследования FIX-HF-5C, которым были имплантированы трехэлектродные системы МСС. Первичной конечной точкой явилась оценка динамики пикового потребления кислорода исходно и через 24 мес. у пациентов FIX-HF-5C2 с участниками FIX-HF-5C. Вторичная конечная точка эффективности включала оценку ФК ХСН по NYHA. Первичной конечной точкой безопасности был процент испытуемых, получивших осложнение, связанное с устройством МСС или с процедурой имплантации в течение 24-х недельного периода наблюдения в группах. Производительность двух- и трехэлектродной систем была оценена путем сравнения среднесуточного количества сигналов. Средний возраст пациентов составил 66 ± 9 лет, 88 % были мужчины, средняя ФВ ЛЖ составила 34 ± 6 %. Исходные основные характеристики пациентов в исследованиях FIX-HF-5C2 и FIX-HF-5C, не имели статистически значимых различий, кроме того, что 15 % пациентов имели постоянную форму ФП в FIX-HF-5C2. Байесовский анализ пикового потребления кислорода между группами составил 1,08 (95% ДИ: 0,38 – 1,78) мл/кг в минуту в 12 недель, и увеличился до 1,72 (95% ДИ: 1,02 – 2,42) мл/кг в минуту к 24 неделям наблюдения, оба этих параметра были высоко статистически значимыми. 83,2 % участников в исследовании FIX-HF-5C2 по сравнению с 42,7 % участниками FIX-HF-5C имели улучшение ФК ХСН по NYHA более, чем 1 на ФК на 24-й неделе лечения, что явилось статистически значимым ($p < 0,001$). Доставка сигналов МСС статистически значимо не отличалась между двух- и трехэлектродной системами МСС (19892 ± 3472 сигналов vs 19583 ± 4998 сигналов МСС / сутки), что указывает на сопоставимую эффективность двух- и трехэлектродной системы. При использовании двухэлектродной модели МСС наблюдалось снижение побочных эффектов, связанных с прибором (дислокация электрода или его поломка), по

сравнению с трехэлектродной системой и было статистически значимым (0 % против 8 %, p = 0,03).

В 2021 г. опубликованы результаты крупнейшего проспективного наблюдательного исследования (CCM-REG) [101], включающее 503 пациента из 51 европейского центра с имплантированными двухэлектродными устройствами МСС. Были оценены долгосрочные эффекты МСС на КЖ, глобальную сократительную способность миокарда, смертность и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и в связи с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов в 3-х подгруппах в зависимости от ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 25 % – n = 178, ФВ ЛЖ 26 – 34 % – n = 164, и ФВ ЛЖ ≥ 35 % – n = 161,) как с СР (n = 349), так и с ФП (n = 154) с ХСН III-IV ФК по NYHA. Во всей когорте пациентов и в каждой подгруппе в зависимости от ФВ ЛЖ, ФК ХСН по NYHA и данные по опроснику КЖ MLWHFQ значимо улучшились через 6, 12, 18 и 24 мес. (p < 0,0001). Через 24 мес. ФК ХСН по NYHA, баллы опросника MLWHFQ и ФВ ЛЖ в среднем улучшились на 0,6 ± 0,7, 10 ± 21 баллов и 5,6 ± 8,4 %, соответственно (p < 0,001). ФВ ЛЖ также улучшилась во всей когорте и в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 25 % с ФП и с СР. В общей когорте пациентов госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН снизились с 0,74 (95 % ДИ: 0,66 – 0,82) до 0,25 (95% ДИ: 0,21 – 0,28) случаев на пациента в год в течение 2-х летнего наблюдения (p < 0,0001). Также в общей группе пациентов госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми событиями снизились с 1,04 (95 % ДИ: 0,95 – 1,13) до 0,39 (95 % ДИ: 0,35 – 0,44) случая на пациента в год в течение 2-х летнего наблюдения (p < 0,0001). Аналогичное снижение показателей госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН наблюдалось в подгруппах пациентов в зависимости от ФВЛЖ, как с ФП, так и с СР. Выживаемость была значительно лучше, чем прогнозировалось по шкале MAGGIC, через 1 и 3 года во всей когорте и в подгруппах с ФВЛЖ 26 – 34 % и ≥ 35 % [101]. Таким образом, имплантация устройства МСС улучшила функциональное состояние, КЖ, ФВЛЖ, снизила частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и другими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA как с СР, так и с ФП.

В ретроспективной работе MAINTAINED (the MAnnheim cardIac coNtracTility modulAtIoN obsErvational stuDy) изучена долгосрочная эффективность МСС у пациентов в зависимости от этиологии ХСН [61]. Данные были проанализированы у 174 пациентов с имплантированными устройствами МСС с 2002 по 2019 гг., 25 % пациентов имели ФП, больным были имплантированы двухэлектродные системы в том числе. После 5-ти лет МСС терапии ФВЛЖ была значимо выше у пациентов с неишемической причиной ХСН по сравнению с ишемической (38 ± 15 % vs 29 ± 8 %, p = 0,0089), сократительная функция ПЖ также была значимо лучше в группе неишемической ХСН (21 ± 5 % vs 18 ± 5 %, p = 0,0437). По КДО, КСО, по ФК ХСН по NYHA, стадии хронической болезни почек (ХБП) значимых различий между группами исходно и в динамике не наблюдалось. Важно отметить, что исходно пациенты в группах наблюдения были не сопоставимы по сахарному диабету (СД) 2 типа и возрасту: в группе ишемической ХСН больные были старше и чаще имели СД 2 типа, что существенно влияет на систолическую функцию ЛЖ. За весь период наблюдения 35 % всех пациентов умерли, в группе ишемической этиологии ХСН смертность пациентов была ниже, чем прогнозировалось по шкале MAGGIC через 3 года (35 % vs 43 %, p = 0,0395). Несмотря, на выявленное более значимое улучшение бивентрикулярной функции на фоне терапии МСС у пациентов с неишемической ХСН, 5-ти летняя выживаемость в группах была сопоставимой (p = 0,81).

В работе отечественных авторов была оценена общая эффективность терапии МСС, а также в зависимости от этиологии ХСН [5]. Всего в исследование было включено 61 больных с ХСН II-III ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ 20 – 40 % и шириной комплекса QRS ≤ 130 мс, которым были имплантированы устройства МСС. 41 % пациентов имели ФП. Через 25 мес. после имплантации наблюдалось значимое улучшение ФВ ЛЖ с 32,2 % до 37,6 % (p = 0,026), снижение КСО ЛЖ с 150 до 137 мл (p = 0,034), КДО ЛЖ с 220 до 201 мл (p = 0,044), уменьшение ФК ХСН по NYHA более чем на 1 класс у 29 (53,7 %) пациентов (p = 0,015), увеличение расстояния, пройденного при выполнении теста 6 минутной ходьбы (ТШХ) с 265 до 343 метров (p = 0,029), а также улучшение КЖ согласно Миннесотскому опроснику с 46,1 до

35,8 баллов (p = 0,042). У пациентов с неишемической причиной ХСН отмечалось значимое улучшение КЖ (с исходных 42,7 до 30,3 баллов, p = 0,029), и значимо более частое снижение ФК ХСН > 1 (83,3 % и 47,2 %, p = 0,012) по сравнению с пациентами группы ишемической этиологии. Несмотря на более значимую динамику в клинико-функциональном статусе у пациентов с неишемической ХСН, параметры обратного ремоделирования в обеих группах наблюдения имели статистически значимую положительную динамику по сравнению с исходными данными.

Следует подчеркнуть некоторые важные ограничения вышеперечисленных исследований. Одним из общих моментов является отсутствие группы сравнения во всех вышеописанных работах, субанализ влияния МСС у пациентов с ФП не выполнялся, кроме как в регистре CCM - REG оценивалась ФВ ЛЖ и прогноз у данной когорты больных, кроме этого, исследование MAINTAINED является ретроспективным, что может оказывать влияние на достоверность полученных результатов. Безусловно требуются дополнительные крупномасштабные клинические исследования с более длительным наблюдением, чтобы продемонстрировать эффективность, безопасность устройства МСС и влияние на прогноз в группе пациентов с ХСНнФВ и ФП.

1.5 Структура и частота осложнений при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости

Имплантация устройства МСС, как и любая хирургическая процедура, связана с определенным риском и может привести к развитию осложнений. Техника оперативного вмешательства при имплантации устройства МСС во многом аналогична имплантации других электрических устройств. В целом, имплантация электрических систем считается процедурой с невысоким уровнем риска, тем не менее, это не означает, что отсутствуют риски осложнений, связанные с устройством и с самой процедурой имплантации. Наиболее высокая частота

осложнений в периоперационный период, но и после риск возникновения их также сохраняется.

По структуре осложнений можно выделить, которые обусловлены непосредственно процедурой имплантации и осложнения, связанные с самим устройством МСС. Среди 1-й группы осложнений необходимо выделить инфекционные осложнения, как местные (инфекция ложа устройства), так и системные (инфекционный эндокардит, сепсис). Также к первой группе осложнений относятся хирургические осложнения, связанные с процедурой имплантации – это гематома, серома, пролежень ложа имплантируемого генератора импульсов (ИГИ), пневмо и/ или гемоторакс, воздушные эмболии вследствие перфорации сосудов, венозный тромбоз, перфорация стенки сердца электродом, дислокации электродов, которые возникают непосредственно во время вмешательства, либо могут возникать и в отдаленные сроки.

Среди 2-й группы осложнений чаще всего наблюдаются электрод-ассоциированные осложнения: нарушение изоляции, перелом и/ или надлом, нарушение/ потеря/ чрезмерная чувствительность электрода, нарушение ПС электрода, сюда необходимо отнести и дислокацию электродов, и осложнения, связанные с работой ИГИ и батареи.

По результатам исследования MOST (MOde Selection Trial) после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора частота осложнений через 30 дней составила 4,8 %, через 90 дней – 5,5 %, через 3 года – 7,5 % [60]. Однако есть данные, которые указывают на более высокий риск, в крупном исследовании, выполнен анализ осложнений у более 81000 пациентов, которым имплантация электрокардиостимулятора выполнена de novo, частота осложнений составила 8,2 % в течение 90 дней после выписки из стационара [130].

Частота возникновения гематом ложа ИГИ варьирует от 2,1 - до 9,5 %, обычно лечение их консервативное, реже требуется пункция и дренирование (0,32 %) [94].

По данным крупнейшего регистра (n = 209909) частота инфекционных осложнений при имплантации однокамерных ИКД составляет 1,4 %, 1,5 % – для двухкамерных ИКД и 2,0 % – для бивентрикулярных ИКД [129].

Наиболее частой причиной развития осложнений является дислокация, нарушение изоляции, перелом и нарушение чувствительности или ПС эндокардиальных электродов. По данным анализа Датского регистра из 28860 пациентов частота осложнений, связанных с левожелудочковыми электродами, оставила 4,3 %, правопредсердными – 2,3 %, правожелудочковыми– 2,2 % [92]. Мета-анализ исследований по сердечной ресинхронизирующей терапии установил, что осложнения, обусловленные перфорацией, пневмотораксом, гемотораксом, диссекцией коронарного синуса посредством электродов составили 3,2 %, другие электрод-ассоциированные осложнения – 6,2 % и инфекционные осложнения – 1,4 % [39] Частота перфораций миокарда, пневмоторакса и гемоторакса выше у пациентов с низким индексом массы тела (ИМТ) и ассоциирована с женским полом [44]. Безусловно на частоту осложнений влияет индивидуальный опыт хирурга и объем имплантаций, который выполняется в центре. Есть данные, которые указывают на возрастание осложнений до 60 % у хирургов, которые выполнили менее 25 имплантаций электрических устройств [92].

В настоящее время в литературе нет обобщённых данных о частоте и структуре осложнений, которые возникают при имплантации системы МСС, описаны только данные в каждом из опубликованных исследований.

В исследовании FIX-HF-3 (Fix-HeartFailure-3) у 8 пациентов (35 %) были дискомфортные ощущения в области грудины, связанные с работой системы, у одного пациента (4%) ощущения были непереносимыми, что потребовало изменения положения электрода [150].

В испытании FIX-HF-4 (Fix-HeartFailure-4), где имплантировали трехэлектродные устройства, были зарегистрированы следующие осложнения: 1 (0,6 %) случай инфекции ложа, 4 (2,4 %) эпизода овер-сенсинга ИКД, вследствие чрезмерного восприятия Т-волны или необходимости изменения положения

отведения электрода ИКД, 2 (1,2 %) эпизода дислокации электрода и у 4 (2,4 %) пациентов гематома ложа [46].

В исследовании FIX-HF-5 (Fix-HeartFailure-5) с применением трехэлектродной системы МСС было зарегистрировано 30 (14 %) осложнений, связанных с устройством: перелом головки желудочкового электрода (n = 3), смещение электрода RV (n = 6), смещение электрода RA (n = 6), проблема с ИГИ/ аккумулятором (n = 2), расхождение швов ложа ИГИ (n = 3), инфекция ложа ИГИ (n = 2), перфорация миокарда электродом (n = 2), гематома ложа ИГИ (n = 1), дискомфортные ощущения пациентом из-за стимуляции МСС (n = 2), экстракардиальная стимуляция (n = 1). Наиболее частыми нежелательными явлениями были перелом или смещение электродов, общая частота которых составила 14 случаев (7 %) [88].

В рандомизированном исследовании FIX-HF-5C (FIX-Heart Failure-5 Confirmatory) было зарегистрировано 6 осложнений, связанных с устройством (9,6 %). Пять из этих шести событий были связаны с дислокацией электродов, которые были скорректированы. Шестым событием был тромбоз глубоких вен, который произошел через 8 дней после имплантации. В течение 24-х недель наблюдения за FIX-HF-5C было 1 осложнение, связанное с процедурой, которое включало извлечение/ замену электрода с ревизией ложа из-за усиления боли и дискомфорта на линии шва с ИГИ [38].

В ретроспективном исследовании Kuschyk J. и соавт. за свесь период анализа у 4 (4,9 %) пациентов возник перелом электрода или его смещение, что потребовало репозицию, у 1 (1,2 %) пациента была деимплантация устройства из-за инфекции ложа, замена ИГИ потребовалась 2 (2,5 %) пациентам из-за его неисправности [100]. По сравнению с зарегистрированной частотой событий, связанных с устройством, в рандомизированных контролируемых исследованиях [46, 88], эта частота событий была не выше и, следовательно, соответствовала их заключению о безопасности [100].

В ретроспективном исследовании MAINTAINED 5-ти летний анализ осложнений показал, что у 28 пациентов (16 %) выявлены неблагоприятные

события, связанное с устройством или процедурой, которое привело к деимплантации системы МСС или ревизии ИГИ: у 5 пациентов развился эндокардит (3 %), у 9 пациентов (5 %) был разряжен аккумулятор [61]. У 14 пациентов (8 %) была деимплантации системы МСС или ревизия ложа ИГИ по другим причинам (в 10-ти случаях возникло смещение ИГИ, в 2-х случаях были стойкие неприятные ощущения у пациентов, несмотря на отключение электродов, и еще у двух пациентов в связи с прогрессированием ХСН потребовалась трансплантация сердца). Кроме того, 20-ти пациентам была выполнена замена электродов (11 %). И необходимо отметить, что был выполнен анализ осложнений с учетом того, что у одного пациента может возникнуть несколько осложнений. Ни одно из этих событий не возникло у пациентов с имплантированными двухэлектродными устройствами МСС.

В регистре CCM-REG в течение первых 30-ти дней после имплантации системы МСС с двумя электродами у 14 (2,8 %) пациентов было зарегистрировано 18 нежелательных явлений, связанных с устройством или процедурой имплантации: гематома ложа (n = 1), наджелудочковые аритмии (n = 2), перикардиальный выпот (n = 1), ухудшение течения ХСН (n = 5), инфекция ложа ИГИ (n = 1), смещение электрода (n = 2) и другие общие медицинские события (n = 6) [101]. Долгосрочный анализ осложнений авторами не проводился.

В работе FIX-HF-5C2 наблюдалось только 1 осложнение (1,7 %), связанное с процедурой. Это была гематома в месте ложа ИГИ, которая самостоятельно купировалась и не потребовалось дополнительного вмешательства [159]. В исследовании отсутствовали осложнения, связанные с электродом. При сопоставлении осложнений, возникших при имплантации трехэлекродного устройства, их количество было значимо меньше в группе приборов с двумя электродами (0 % против 8 %, p = 0,03). Такие результаты отчасти могут быть связаны с уменьшением количества электродов, имплантируемых при двухэлектродном устройстве, а также сокращения общего объема электродов, введенных в венозную сосудистую систему.

В работе отечественных авторов при проведении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений зарегистрировано не было, в раннем послеоперационном периоде у 1 пациента выявлено инфицирование ложа МСС устройства, потребовавшее его деимплантации на 6-е сутки. В позднем послеоперационном периоде у 48 % больных из 55 был отключен один из ЖЭ ввиду выраженной стимуляции ложа устройства МСС. И у 20 % пациентов проведена ревизия и замена обоих ЖЭ в связи с нарушением изоляции электродов. В данном исследовании только 5-ти пациентам были имплантированы двухэлектродные устройства МСС [8].

В другом отечественном исследовании у 16 (26,2 %) пациентов была выполнена интраоперационная репозиция ЖЭ в связи с выраженным дискомфортом при минимально возможных параметрах стимуляции МСС. И у 52,5 % из 61 пациентов (трехэлектродная – у 27 и двухэлектродная – у 34 больных), включенных в исследование, потребовалось снижение амплитуды стимулов (< 7,5 В) и длительности импульса (< 5,14 мс) [5].

На основании анализа вышеперечисленных исследований можно заключить, что вероятность возникновения осложнений, связанных с ЖЭ для двухэлектродных устройств, возникает реже, что в первую очередь связано из-за меньшего количества имплантированных электродов, но структура других осложнений для двухэлектродного устройства не отличается существенно от такого профиля для трехэлекродного устройства.

1.6 Способы имплантации желудочковых электродов устройства модуляции сердечной сократимости

В мировой и отечественной практике имплантация ЖЭ устройства МСС проводится по традиционной методике, основанной на определении оптимального места позиционирования со значениями ПС < 1,0 В и чувствительности > 5,0 мВ в область верхней либо средней трети МЖП, реже – в нижней трети МЖП и

верхушки ЛЖ [37]. Согласно данным доклинических исследований стимулы МСС напрямую оказывают влияние на миокард площадью 4 х 7 см и в дальнейшем импульсы распространяются по периферической части проводящей системы сердца по всему миокарду [1,86]. Кроме стандартного способа имплантации ЖЭ зарубежные авторы предложили метод позиционирования электродов системы МСС с учетом определения участков накопления гадолиния в области МЖП по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием перед оперативным вмешательством у пациентов с ХСНнФВ и СР. По результатам данного исследования МСС терапия была ассоциирована с лучшим ответом в виде снижения ФК ХСН по NYHA и прироста ФВ ЛЖ $\geq$ 5 %, когда электроды (один или оба) были имплантированы в сегментах МЖП с отсроченным контрастированием гадолиния < 25 % [42].

Позиционирование электродов преимущественно в базальные и средние сегменты МЖП обусловлено результатами, которые были получены в экспериментальных работах на животных. В остром периоде стимуляции МСС было показано, что улучшение сократительной способности миокарда зависит от плотности и распределения β1-адренергических рецепторов [161]. В экспериментальном исследовании стимуляция МСС применялась на изолированных кроличьих сердцах. Стимуляция базальных и средних отделов МЖП приводила к более выраженному улучшению сократимости миокарда по сравнению с апикальной стимуляцией. Величина эффекта коррелировала с повышением уровня норадреналина в образцах коронарного кровотока [161], что обусловлено более высокой плотностью нервных окончаний в базальных областях и более низкой плотностью в апикальных областях [90]. Как известно, стимуляция β1-адренорецепторов запускает активацию медленных кальциевых каналов, что в свою очередь приводит к улучшению сократимости кардиомиоцита за счет кальций-опосредованных внутриклеточных механизмов. Это только один из возможных механизмов эффекта стимулов системы МСС. В данном случае этот механизм действия позволяет объяснить место имплантации ЖЭ устройства МСС в клинических исследованиях.

Недостатком стандартного способа имплантации является вероятность позиционирования ЖЭ в зоны с обширными рубцовыми изменениями или участками фиброза, что в дальнейшем приводит к повышению ПС, снижению амплитуды R - волны, и, соответственно, неэффективной работе устройства МСС. Таким образом, в настоящее время, особый интерес представляет модификация способа имплантации ЖЭ системы МСС у пациентов с ХСН.

В качестве метода, который может определить наиболее оптимальные зоны для позиционирования ЖЭ системы МСС можно предложить перфузионную С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ, которая позволяет выполнять количественную оценку нарушения перфузии, а также оценить жизнеспособность миокарда для дальнейшего контроля эффективности терапии МСС, поскольку в отдаленном периоде работа прибора предполагает улучшение сократимости миокарда, а также его ремоделирование [2]. Результаты радионуклидного исследования сердца могут послужить дополнительным критерием для выбора места имплантации электродов [2]. Соответственно, методика имплантации ЖЭ с применением оценки перфузионных нарушений миокарда посредством С-ОЭКТ позволит достичь оптимальной терапии МСС после имплантации устройства у пациентов с ХСНнФВ, а также снизить частоту осложнений, ассоциированных с ЖЭ.

1.7 Возможности визуализации при динамическом наблюдении пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости

Важную роль в обследовании пациентов с ХСН и оценки эффективности ее лечения, в том числе у больных с имплантированными устройствами МСС, имеет значение применения различных визуализирующих технологий.

Среди множества визуализирующих исследований трансторакальная ЭхоКГ является одним из ведущих методов динамического контроля эффективности проводимой терапии МСС у пациентов с ХСН, поскольку обладает, широкой доступностью, безопасностью, высокой информативностью и низкой стоимостью

[21]. ЭхоКГ позволяет в реальной клинической ситуации получить быструю информацию об объеме камер сердца, систолической и диастолической функций желудочков, толщине стенок, функционировании клапанов и величине давления в легочной артерии у пациентов с имплантированными устройствами МСС [21, 71, 102, 155].

Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ всем пациентам с ХСН проводится расчет ФВ ЛЖ с использованием метода дисков (по Симпсону) в двух позициях (biplane). При ФП рекомендовано рассчитывать среднее значение ФВ ЛЖ, вычисленное за несколько циклов. Точность расчета ФВ ЛЖ зависит от качества визуализации, модели эхокардиографического прибора и безусловно опыта оператора и степени его экспертности. Во всех клинических исследованиях, где была оценена ФВ ЛЖ у пациентов с имплантированными приборами МСС, применялась трансторакальная ЭхоКГ [41, 100, 101, 159].

Кроме классического предиктора смертности и неблагоприятных событий, как ФВ ЛЖ, важным прогностическим маркером у пациентов с ХСН и ФП является ремоделирование ЛП [21]. Систолическая дисфункция ЛЖ приводит к увеличению давления в ЛП с дальнейшим его ремоделированием, которое проявляется в виде увеличения его объёма, размеров, нарушения целостности миофибрилл в предсердных кардиомиоцитов, их гипертрофии и фиброзом предсердия [21, 152]. Увеличение ЛП ассоциировано с нарастанием тяжести симптомов ХСН, снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением прогноза, а также является предиктором развития ФП [21, 83]. В ранее выполненных работах у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне терапии МСС линейные и объёмные размеры ЛП не были изучены.

В настоящее время, благодаря развитию новых технологий, наиболее перспективными для комплексной оценки функционального состояния миокарда ЛЖ являются методики, позволяющие оценить не только ФВ, но и параметры деформации и ротационные свойства миокарда ЛЖ. К ним относится технология не допплеровского изображения миокарда – спекл-трекинг ЭхоКГ в двумерном и трехмерном режимах [21, 26, 102, 155]. Глобальная продольная деформация (ГПД,

GLS, %), оцениваемая по данным спекл-трекинг ЭхоКГ, является хорошо валидированным параметром, используемым для количественной оценки продольной функции миокарда ЛЖ не только на фоне ХСН, но и ФП [21, 58, 136, 147]. Показатель ГПД миокарда ЛЖ является чувствительным и воспроизводимым параметром для оценки сократительной функции ЛЖ [21, 102]. Нарушение продольной деформации миокарда ЛЖ имеет более высокую прогностическую значимость в оценке риска смерти у пациентов с ХСН по сравнению с показателем ФВ ЛЖ (по Симпсону) и индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ [21, 54, 114, 149]. Тем не менее, одним из возможных ограничений методики исследования деформации миокарда является зависимость ее от постнагрузки, которая отражается на точности оценки сократительной функции миокарда. Известно, что увеличение постнагрузки может приводить к снижению деформации миокарда и неправильной интерпретации истинной сократимости желудочков [21, 85]. Применение спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с имплантированными устройствами МСС было выполнено только в двух проспективных исследованиях на небольшом количестве пациентов и показало свою значимую информативность [15, 111].

В последние годы, наряду с методом спекл-трекинг ЭхоКГ была разработана новая перспективная технология оценки систолической функции миокарда ЛЖ, в основе которой лежит анализ деформации миокарда в сочетании с влиянием давления в полости ЛЖ (петля «деформация-давление» ЛЖ) – метод оценки эффективности работы миокарда ЛЖ [21, 138]. В отличие от оценки деформации (strain), при анализе эффективности работы миокарда учитывается динамическое изменение уровня давления в ЛЖ, что позволяет интерпретировать деформацию миокарда с учетом гемодинамических показателей. Данный показатель оценивается неинвазивно за счет интеграции показателей деформации миокарда ЛЖ, а также уровня артериального давления, измеренного при помощи сфигмоманометра. Метод оценки эффективности работы миокарда в настоящее время не внедрен в широкую клиническую практику, но является весьма многообещающим [21].

В экспериментальных исследованиях, посвященных работе миокарда, было установлено, что при оценке внутрисердечной гемодинамики площадь замкнутой петли давление-объем ЛЖ линейно коррелирует с потреблением кислорода миокардом и работой миокарда по изгнанию крови во время систолы ЛЖ [21, 62, 151]. С учетом того, что инвазивное измерение давления в ЛЖ сопряжено с рисками развития осложнений во время этой процедуры, в клинической практике данный способ не применяется. В дальнейшем, в клинической работе Russell K. и соавт. в 2012 г. показали тесную корреляционную зависимость между показателями артериального давления, измеренного сфигмоманометром на плечевой артерии и давлением в ЛЖ [21,138]. Данное исследование позволило внедрить методику в клиническую практику без риска развития осложнений у пациентов. В 2019 г. с целью стандартизации построения кривой – петля «деформация-давление», на основе измерения артериального давления на плечевой артерии была разработана специальная компьютерная программа, позволяющая оценивать показатели работы миокарда по данным новой эхокардиографической технологии [21, 153].

В недавно проведенном исследовании Chan J. и соавт. оценили параметры работы миокарда у здоровых лиц, у пациентов с артериальной гипертензией и с ХСН как ишемического, так и неишемического генеза [21, 53]. У пациентов с ХСН неишемического и ишемического генеза было выявлено статистически значимое снижение индекса глобальной и региональной работы миокарда, а также глобальной конструктивной работы по сравнению с другими пациентами. Также у всех больных была статистически значимо снижена эффективность глобальной работы при сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц.

В настоящее время ряд клинических исследований оценили прогностическую роль параметров работы миокарда у пациентов с ХСНнФВ [79, 156]. В ретроспективном анализе (n = 508) было показано, что показатель индекса глобальной работы миокарда (GWI, global work index) < 750 мм рт. ст. % был связан со значительно более высоким риском смерти от всех причин и госпитализации по причине ухудшения течения ХСН (ОР = 3,33, 95 % ДИ: 2,31 –

4,80) в течение 1 года, чем значение с GWI ≥ 750 мм рт. ст. % у пациентов с ХСН и СР [156].

В проспективном исследовании у пациентов с прогрессирующей ХСН (n = 105) кандидатами на трансплантацию сердца и/или имплантацию вспомогательного устройства ЛЖ было продемонстрировано, что GWI и GCW (показатель глобальной конструктивной работы – GCW, global constructive work) являются мощными предикторами неблагоприятного прогноза (ККТ – смерть от всех причин, трансплантация сердца или имплантация вспомогательного устройства ЛЖ) [79]. Пороговое значение для прогнозирования исхода составило 455 мм рт. ст. % для GWI (AUC = 0,80, p < 0,0001, чувствительность 77,4 %, специфичность 71,6 %) и 530 мм рт. ст. % для GCW (AUC = 0,80, p < 0,0001, чувствительность 74,2 %, специфичность 78,4 %).

Достаточно хорошо изучена работа миокарда у пациентов с ХСНнФВ и имплантированными устройтствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. В ряде работ продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателей работы миокарда в оценке риска смерти у пациентов с диссинхронией, а также выявлена связь ряда параметров работы миокарда и положительного ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию [21, 65, 66, 107].

Применение новой методики оценки сократительной функции миокарда ЛЖ позволит оценить систолическую функцию ЛЖ у пациентов с имплантированными устройствами МСС более точно в связи с ее меньшей зависимостью от субъективных критериев, визуализации и постнагрузки и весьма перспективным представляется оценка предикторной способности параметров работы миокарда у данной когорты больных [11].

Перспективными методами для комплексной оценки состояния миокарда ЛЖ у пациентов с имплантированными устройствами МСС являются перфузионная С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ [2]. С-ОЭКТ предоставляет объемные параметры ЛЖ и информацию о его систолической и диастолической функции. За счет оператор - независимости, высокой воспроизводимости результатов, а также высокого качества изображения, С-ОЭКТ является практически значимым

методом оценки функции ЛЖ при динамическом наблюдении и оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с имплантированными устройствами [2, 95].

В мировой практике «золотым стандартом» оценки жизнеспособности является перфузионно-метаболическая позитронно-эмиссионная томография с сопоставлением данных исследования с 13N-аммонием или 82Rb-хлоридом (оценка перфузии) и исследования с 18F-фтордезоксиглюкозой (оценка метаболизма глюкозы), поскольку это – два наиболее ранних этапа ишемического каскада [2, 69]. В отсутствии позитронно-эмиссионной томографии метаболическая и перфузионная части исследования могут быть заменены менее дорогостоящими методами – С-ОЭКТ с меченными жирными кислотами (например, 123I-BMIPP) и с ^{99m}Tc-МИБИ (99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил), соответственно [2, 14, 78]. Проникая в кардиомиоцит путем пассивной перфузии в объеме, пропорциональном миокардиальному кровотоку, ^{99m}Tc-МИБИ далее проходит через мембрану митохондрий, визуализируя таким образом кардиомиоцит с сохранным энергетическим обменом [2, 36]. Метод позволяет установить зоны миокарда с необратимо нарушенной перфузией (нежизнеспособный миокард), отделив их от нарушений сократимости в перфузируемых зонах (дисфункциональный, но жизнеспособный, т.е. гибернированный миокард) [2]. При этом удается разграничить ишемическую и неишемическую кардиомиопатию даже в условиях выраженной дисфункции миокарда: при ишемической кардиомиопатии нарушения сократимости обусловлены крупноочаговыми дефектами перфузии, в то время как при кардиомиопатии неишемической этиологии при общей неравномерности перфузии значимых очаговых дефектов не выявляется [2, 36]. Ключевую роль здесь играет воспроизводимость метода, которая позволяет оценивать изменения перфузии и сократительной функции миокарда ЛЖ в динамике на фоне терапии и/ или вмешательств [2, 40].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Tc-МИБИ визуализируются зоны

нарушения перфузии, при этом имеется возможность определить локализацию, площадь и глубину этих нарушений. Эти зоны могут включать как участки ПИКС и фиброзной ткани, так и смешение сохранных и погибших кардиомиоцитов, часть из которых представляет собой гибернированный миокард с хронически сниженным кровотоком [1]. Перфузионная С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ позволяет сопоставлять значения площадей нарушения перфузии миокарда ЛЖ и его сократимости, что дает возможность определить локализацию и площадь зон гибернации [1, 9]. В европейских и национальных документах по лечению и диагностике ХСН перфузионная сцинтиграфия миокарда рекомендована у пациентов с ХСН и ИБС для оценки жизнеспособного миокарда и ишемии (уровень доказательности IIaB, уровень убедительности результатов B, уровень достоверности доказательств 2) [28, 112]. Особенно важно, что С-ОЭКТ миокарда с перфузионной сцинтиграфией с ^{99m}Тс-МИБИ можно применять у пациентов с имплантированными устройствами, в том числе с системами МСС.

1.8 Оценка эффективности терапии модуляции сердечной сократимости

Важнейшим аспектом является оценка влияния проводимой терапии МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП на клиническое улучшение СН, параметры ремоделирования миокарда и клинические исходы.

В настоящее время нет единого мнения на каком сроке после имплантации системы МСС необходимо оценивать клинический ответ на проводимую терапию и прогноз. В большинстве раннее проведенных клинических исследованиях оценка эффективности терапии проводилась в первые 6 месяцев после имплантации устройства МСС, долгосрочные эффекты лечения оценивались на сроках от 2-х до 5-ти лет наблюдения. В рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСНнФВ и СР с имплантированными устройствами МСС для оценки эффективности проводимого лечения использовались клинические и функциональные показатели – дистанция пройденная при проведении ТШХ, ФК ХСН по NYHA и КЖ, а также изменение пикового потребления кислорода, но не

проводилась оценка параметров ремоделирования ЛЖ [88, 38, 46, 150]. В проспективных и ретроспективных долгосрочных исследованиях, в том числе у пациентов с ФП, в качестве критериев оценки эффективности терапии МСС были использованы показатели обратного ремоделирования ЛЖ (КСО и КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ) [41, 100, 101, 159]. В ряде крупных исследований для оценки эффективности МСС в качестве конечных точек использовались общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине декомпенсации ХСН [70, 101]. В нескольких исследованиях оценивались маркеры ХСН (BNP/NT-proBNP) и их сочетание с клинико-функциональными показателями и ЭхоКГ параметрами обратного ремоделирования миокарда [100].

В настоящее время нет единых критериев, которые позволили бы определить возможный положительный ответ на предоперационном этапе обследования пациентов, которые являются кандидатами для имплантации системы МСС. Разработка критериев положительного ответа на терапию МСС является перспективной задачей и позволит оптимизировать имплантацию устройства МСС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в г. Москве на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии и отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

Клиническое исследование выполнялось в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика GoodClinicalPractice» государственный стандарт Р52379-2005. Одобрение независимого этического комитета Министерства Здравоохранения Российской Федерации было получено для проведения клинической апробации 15 мая 2018 г. протокол № 4. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT05550792 [4]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Настоящее исследование состоит из двух частей: ретроспективной и проспективной частей.

Ретроспективная часть представляет собой анализ данных 514 историй болезни, госпитализированных пациентов с ХСНнФВ ЛЖ в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в отделение заболеваний миокарда и сердечной недостаточности за период с января 2017 по декабрь 2018 г. [31].

Включение пациентов в ретроспективную часть исследования осуществлялось в соответствии со следующими критериями:

Критерии включения:

1. возраст пациентов старше 18 лет;
2. верифицированный диагноз ХСН, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ХСН;
3. длительность течения ХСН от 3 месяцев;
4. ФВ ЛЖ по Симпсону 20 – 40 %.

Критерии исключения:

1. обратимые причины ХСН;
2. перенесенный инфаркт миокарда в течение предыдущих 90 дней;
3. острый миокардит;
4. гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
5. некорригированные пороки сердца;
6. иные хирургические операции или травмы в течение предыдущих 3-х месяцев.
7. предполагаемая продолжительность жизни пациента < 1 года.

Анализ данных включал: оценку клинико-демографических показателей, результатов ЭхоКГ и ХМ ЭКГ, ширины комплекса QRS по ЭКГ, концентрация BNP, СКФ по CKD-EPI, частоты повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и смертельных исходов от всех причин в течение года после выписки из стационара.

Данные о жизненном статусе участника исследования оценивали следующим образом:

1. проводили телефонные звонки по номеру телефона пациента или его родственников, которые были указаны в истории болезни;
2. с помощью базы регистра страховых компаний в системе обязательного медицинского страхования при отсутствии у участника исследования телефонного номера в истории болезни либо невозможности получения сведений от родственников, а также невозможности установить прямой контакт по указанному номеру (номер заблокирован, не отвечает, изменился номер и т.д.).

Дизайн ретроспективной части исследования представлен на «Рисунке 2.1».

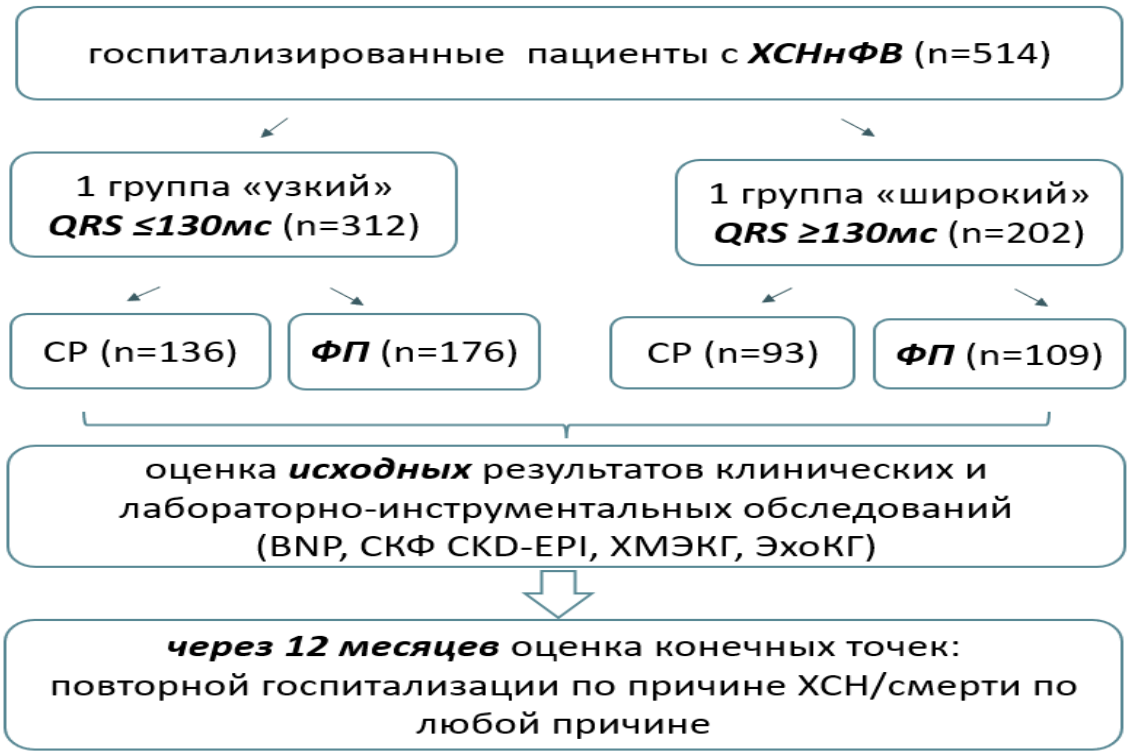


Рисунок 2.1 – Дизайн ретроспективного анализа данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от ширины комплекса QRS и наличия фибрилляции предсердий

В зависимости от продолжительности комплекса QRS по данным ЭКГ были сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа с узким комплексом QRS ≤ 130 мс (n = 312), 2-я группа с широким комплексом QRS ≥ 130 мс (n = 202). За пограничное значение продолжительности комплекса QRS была принята величина 130 мс согласно показаниям для выбора интервенционных методов лечения у пациентов с ХСН по данным российских клинических рекомендаций и рекомендаций Европейского общества кардиологов по СН [28, 112].

Вторая часть работы это проспективное исследование изучения эффективности и безопасности МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

Пациенты включались в исследовании в соответствии со следующими критериями [20, 25].

Критерии включения [20, 25]:

1. пациенты с ХСНнФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ по Симпсону 20 - 40 %) и со II-III ФК по NYHA;
2. возраст пациентов старше 18 лет;
3. наличие пароксизмальной или постоянной формы ФП;
4. ОМТ ХСН в течение не менее 3-х мес. до включения в исследование;
5. отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 месяца;
6. подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения [20, 25]:

1. декомпенсированная ХСН на момент включения в исследование (необходимость госпитализации или перевода на внутривенную форму диуретика или увеличения дозы перорального диуретика);
2. перенесенный инфаркт миокарда в течение предыдущих 90 дней;
3. острый миокардит;
4. гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
5. сопутствующие заболевания в стадии обострения;
6. перенесенное чрескожное коронарное вмешательство или операция на сердце в течение предыдущих 3-х мес.;
7. иные хирургические операции или травмы в течение предыдущих 3-х мес.;
8. наличие большого количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС) - более 10000 в сутки по данным ХМ ЭКГ;
9. обратимые причины ХСН;
10. наличие противопоказаний к имплантации прибора МСС (механический протез трикуспидального клапана, затруднение сосудистого доступа);
11. психические или тяжелые неврологические расстройства;
12. предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 1 года;

13. наличие других заболеваний или состояний, которые осложняют или делают невозможным наблюдение пациента по протоколу исследования.

В проспективную часть исследования было последовательно включено 200 пациентов. Все пациентам согласно действующим клиническим рекомендациям по ХСН была назначена ОМТ и состояла из 3-х групп препаратов, включающая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минеролокортикоидных рецепторов, все пациенты с СД 2 типа получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [25, 128].

Дизайн настоящего исследования предполагал применение стратегии попарного отбора. Согласно данным предварительного обследования подбирались эквивалентные пары, которые в последующем распределялись по разным группам исследования. Больные были разделены на 2 группы [25]:

1 группа – группа МСС: пациенты с ХСНнФВ и ФП, находящиеся на ОМТ в сочетании с имплантированными устройствами МСС (n = 100). Всем пациентам были имплантированы приборы с двумя эндокардиальными электродами активной фиксации. Имплантация устройств МСС проводилась в рамках клинической апробации Министерства здравоохранения № КА-027-2018;

2 группа – группа ОМТ: пациенты с ХСНнФВ и ФП, находящиеся только на ОМТ (n = 100).

В каждой из групп проводился анализ в зависимости от формы ФП и этиологии ХСН.

В группе пациентов с имплантированными устройствами МСС был проведен визит через 2 мес. после операции для оценки безопасности проводимой терапии, на котором проводилась трансторакальная ЭхоКГ и проверка параметров МСС. Для сравнительного анализа было проведено два визита через 6 и 12 мес. в группах МСС и ОМТ. Для анализа первичной и вторичных конечных точек исследования длительность наблюдения составила 12 мес. У пациентов в группе МСС проводилась оценка показателя ОПЖ с помощью разработанной математической модели на основании шкалы MAGGIC [127].

Дизайн проспективного исследования представлен на «Рисунке 2.2».

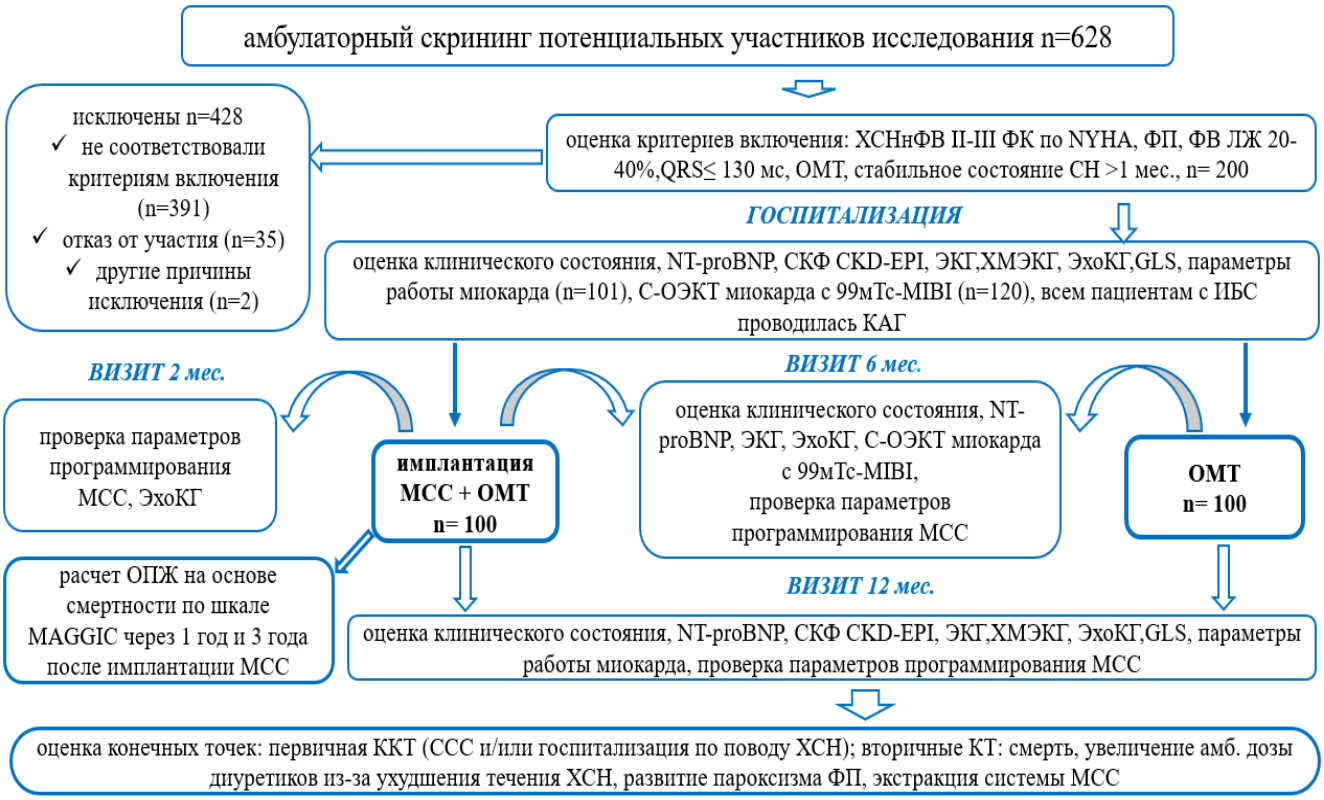


Рисунок 2.2 – Дизайн проспективного исследования изучения эффективности и безопасности модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Конечные точки исследования:

Первичная ККТ была определена как сердечно-сосудистая смертность и / или госпитализация по причине декомпенсации ХСН.

Вторичными конечными точками были приняты следующие события:

1. госпитализация по любой причине;
2. смерть от всех причин;
3. развитие пароксизма ФП у пациентов с пароксизмальной ФП;
4. ухудшение течения ХСН, потребовавшее амбулаторного визита и увеличения доз диуретиков;
5. развитие осложнений, потребовавших удаления системы МСС.

2.2 Общая характеристика пациентов

По результатам клинико-инструментального обследования «Таблица 2.1» из 200 пациентов, включенных в исследование, 82 % были мужского пола. Me возраста составила 60 [53,0; 67,0] лет. Продолжительность анамнеза ХСН на момент включения у всех больных была более 1 года. У 52,5 % пациентов была диагностирована ИБС, у 30,5 % пациентов причиной развития ХСН послужила дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), и у 17 % больных гипертоническая болезнь (ГБ) явилась причиной ХСН. Исходно 42 % всех пациентов имели II ФК ХСН, 58 % – III ФК [25].

Таблица 2.1 – Клинико-инструментальная характеристика, включенных в исследование пациентов (n = 200)

Параметр	Значение
Возраст, лет, Me [25 %; 75 %]	60,0 [56,0; 66,0]
Пол мужской / женский, n (%)	164 (82) / 36 (18)
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 105 (52,5) 34 (17) 61 (30,5)
ФК ХСН по NYHA: - II ФК, n (%) - III ФК, n (%)	 84 (42) 116 (58)
ТШХ, метры	333 [248; 378]
Миннесотский опросник, баллы, Me [25 %; 75 %]	33 [28; 37]
Длительность ХСН, мес., Me [25 %; 75 %]	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес., Me [25 %; 75 %]	24 [12; 48]
Форма ФП: - пароксизмальная, n (%) - постоянная, n (%)	 98 (49) 102 (51)
СД 2 типа, n (%)	59 (29,5)

2.3 Методы обследования

Оценка клинического состояния пациента проводилась всем пациентам, включенным в проспективное исследование исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения. Проводился на каждом из визитов опрос и физикальный осмотр (измерение массы тела, роста, частоты дыхательных движений, частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД, пальпация, перкуссия, аускультация) с прицельным определением клинических признаков декомпенсации ХСН.

Оценка функционального класса хронической сердечной недостаточности проводилась согласно критериям ФК по NYHA и национальным рекомендациям по ХСН исходно, через 6 и 12 мес. [28, 112, 128]:

I ФК ХСН – ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

II ФК ХСН – незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

III ФК ХСН – заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

IV ФК ХСН – невозможность выполнить какую–либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Оценка КЖ проводилась для оценки эффективности проводимой терапии в проспективной части исследования. КЖ оценивалось с помощью самостоятельного заполнения Миннесотского опросника КЖ больных ХСН (Living with Heart Failure Questionnaire) исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения [132,134]. Настоящий опросник включает 21 вопрос, и каждый из этих вопросов имеет

бальную оценку от 0 (нет) до 5 (очень много), чем выше балл, тем хуже КЖ (Приложение 1).

Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) выполнялся для оценки эффективности проводимой терапии и толерантности к физической нагрузке всем пациентам исходно, через 6 и 12 мес. ТШХ – это расстояние, которое пациент проходит за 6 мин. обычным темпом по заранее размеченном коридору в 30 м. В случае усталости или одышки пациент может останавливаться на отдых «Таблица 2.2».

Таблица 2.2 – Дистанция теста 6-ти минутной ходьбы [28]

ФК по NYHA	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	Более 551
I	426 – 550
II	301 – 425
III	151 – 300
IV	Менее 150

Электрокардиография. Всем пациентам исходно, через 6 и 12 мес. регистрировалась 12-канальная ЭКГ на портативном электрокардиографе «Schiller CARDIOVIT AT-2» (Швейцария). Оценивались следующие параметры: ритм, нарушение проведения по системе Гиса-Пуркинье, продолжительность интервала QRS.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в двух стандартных проекциях: фронтальной и латеральной с описанием легких, тени сердца на аппаратах «APELEM BACCARA» (France) и «SIRESCOP CX» («Siemens AG», Germany). Для оценки изображений использовали станции HP Worstation xw6600 («Hewlett Packard», USA), с помощью программы IMPAX, позволяющей выполнять цифровые вычитания. Легочные поля (венозный застой, артериальная легочная гипертензия, выпот в плевральных полостях) и сердечную тень (кардиоторакальный индекс, степень увеличения различных камер сердца) оценивали в разных режимах. Легкие оценивались полипозиционно, сердце - с

контрастированием пищевода (рентгенография). Доза облучения составила 0,346 мЗв. После имплантации устройства МСС рентгенографию выполняли сразу и через сутки после имплантации и анализировали целостность электродов, характер изгибов – дуг, топику контактных частей и расположение корпуса.

Эхокардиография выполнялась всем пациентам до имплантации устройства МСС и через 2, 6 и 12 мес. после имплантации и в группе ОМТ ЭхоКГ проводилась исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате экспертного уровня («Vivid E9», «GE», Norway) с использованием ультразвукового датчика M5 S-D в положении пациента лежа на левом боку с электрокардиографической синхронизацией и использованием стандартных B, M, PW, CW режимах, тканевой миокардиальной допплерографии при частоте кадров более 140 - 150 в сек. По данным ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер ЛП, максимальный объем ЛП, конечно-диастолический и конечно-систолический (КДР и КСР) размеры, переднезадний и базальный размеры ПЖ, площадь правого предсердия, КДО и КСО с определением ФВ ЛЖ, среднее давление в легочной артерии (СДЛА), степень регургитации митрального и трикуспидального клапанов [24, 30]. ФВ ЛЖ рассчитывалась в B-режиме из апикальной 4-х и 2-х камерной позиций по методу дисков (модифицированный метод Симпсона). На основе значений КДО и КСО производился расчет ФВ ЛЖ по формуле: ФВ ЛЖ = (КДО - КСО) / КДО. Оценивалось пиковое значение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (пик E), который определялся в апикальной 4-камерной позиции с использованием импульсной волновой допплерографии. Оценивались пиковые значения ранней скорости движения кольца МК от перегородочной и боковой стенок ЛЖ (Ems, Eml). Рассчитывался по казатель E/Em, косвенно отражающий давление наполнения ЛЖ.

У части пациентов оценивали ГПД миокарда с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. ГПД представляет собой деформацию миокарда, которая направлена от основания к верхушке ЛЖ. ГПД отражает глобальную систолическую функцию ЛЖ. ГПД имеет отрицательное значение и в норме составляет в среднем – 20 % [21,

102]. Для анализа ГПД миокарда ЛЖ отбирались изображения, полученные из апикального доступа. Обработка изображений была проведена последовательно в 4-х, 2-х и 3-х камерной позициях. В кадре, отражающем конец диастолы, устанавливались точки на миокарде по краям створок митрального клапана и в области верхушки. В результате были получены значения продольной деформации и их кривые для каждого сегмента миокарда ЛЖ отдельно в каждой позиции. Для анализа были использованы значения ГПД, которое рассчитывалось автоматически после оценки продольной деформации во всех позициях. На фоне задержки пациентом дыхания у пациентов с СР записывались 3 цикла, у пациентов с ФП не менее 5 циклов, что позволяло минимизировать вклад вариабельности ритма у пациентов с постоянной формой ФП в расчеты параметра ГПД и работы миокарда ЛЖ. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме с использованием программного обеспечения EchoPac (Version 6.1, GE Medical Health) [11].

Всем пациентам во время проведения ЭхоКГ измерялся уровень артериального давления по методике Короткова. На основании данных артериального давления, показателей ГПД и временных интервалов клапанных событий выстраивалось графическое изображение систолической петли давление-деформация и рассчитывались значения работы миокарда ЛЖ. В программном обеспечении «Vivid 9», заложен алгоритм вычисления работы, основанный на анализе площади давление – деформация, предложенный Russell К. с соавт., с использованием показателя давления, полученного методом Короткова [138].

В автоматическом режиме определяли следующие показатели работы миокарда:

1) GWI (Global Work Index) – индекс глобальной работы, определяемый как объем работы миокарда, выполняемый левым желудочком в систолу и равный площади под кривой давление – деформация);

2) GCW (Global Constructive Work) – глобальная конструктивная работа – непосредственно обеспечивает насосную функцию сердца, является суммой

положительной работы, выполняемой в систолу и отрицательной работы в диастолу;

3) GWW (Global Wasted Work) – глобальная потерянная работа, представляет собой сумму отрицательной работы во время систолы и положительной работы в диастолу;

4) GWE (Global Work Efficiency) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле GCW / (GCW + GWW) % [21].

Была проанализирована внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость (n = 20) [11]. Результаты отображены в «Таблице 2.3».

Таблица 2.3 – Корреляционный анализ воспроизводимости показателей сократительной функции миокарда левого желудочка [11]

Параметр	Воспроизводимость		p
	Внутриоператорская	Межоператорская	
r (ФВ ЛЖ)	0,91	0,88	< 0,05
r (ГПД)	0,92	0,90	< 0,05
r (GWI)	0,95	0,91	< 0,05

П р и м е ч а н и е– r-коэффициент корерляции Спирмена

Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов проводили с использованием 12-ти канального регистратора «Astrocard» (ЗАО «Медитек» Москва) [20] исходно и через 12 мес. наблюдения. При анализе данных оценивались следующие показатели: параметры частоты сердечных сокращений (ЧСС): максимальная, минимальная и средняя; общее количество ЖЭС и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС); количество эпизодов наджелудочковой тахикардии (НЖТ) и желудочковой тахикардии (ЖТ); ФП; наличие эпизодов синоатриальной и атриовентрикулярной блокад, а также наличие и количество значимых пауз.

Однофотонная эмиссионная ЭКГ-синхронизированная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ в покое с коррекцией поглощения излучения выполнялась исходно и через 6 мес. наблюдения на гибридном аппарате

«BrightView XCT» («Philips Medical Systems», США), который представляет собой комбинированную систему, оснащенную гамма-камерой и рентгеновским компьютерным томографом [1, 3]. Радиофармпрепарат (РФП) Технеций [^{99m}Tc] сестамибиактивностью 10 мКи вводили внутривенно, исследование начинали через 30 - 45 мин после инъекции. Реконструкция и обработка проекций выполнена в программном пакете Cedar-Sinai AutoSPECT и QPS/QGS с итеративным алгоритмом Astonish и с компьютерно-томографической коррекцией поглощения излучения [1, 3, 7]. Распределение РФП в миокарде в покое оценивалось с помощью томосцинтиграмм и полярных карт. Оценку дефектов перфузии выполняли с использованием стандартного 17-ти сегментного картирования и с определением параметров SRS, Extent и Total perfusion deficit (TPD) [154]:

1) SRS отражает сумму значений относительных нарушений перфузии от 0 (норма) до 4 (трансмуральный дефект перфузии) в соответствии с базой нормы в каждом из 17 стандартных сегментов [1, 3, 7];

2) показатель Extent отражает площадь (%) выраженных нарушений перфузии в покое;

3) TPD – интегральный показатель, сочетающий оценку глубины и распространенности дефектов.

SRS — суммарный показатель глубинных нарушений перфузии во всех сегментах перфузионной карты при исследовании в покое [1]. Данный показатель позволяет провести четкую границу между пациентами с ХСН ишемической и неишемической этиологий. Так, для пациентов, имеющих значимое очагово-рубцовое поражение миокарда, характерны значения SRS 15 и более баллов [1]. В то же время у пациентов с неишемической этиологией ХСН значения SRS, как правило, варьируются в диапазоне от 0 до 15 баллов [1].

Интенсивность накопления РФП в каждом пикселе получает свой оттенок и значение в процентах от максимума, реализуя таким образом визуальную оценку распределения перфузии. Это позволяет оценить относительную перфузию в каждом сегменте соответственно бассейнам кровоснабжения коронарных артерий и в стенках ЛЖ. Апикальные дефекты (апикальное утончение) перфузии

рассматривали в каждом случае индивидуально, так как они в основном являются вариантом нормы [7].

При проведении ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией сбор данных осуществлялся в 8 кадрах в рамках интервала R – R, анализировались стандартные параметры сократительной функции ЛЖ: ФВ ЛЖ, КДО, КСО, минутный объем (МО). МО вычислялся по формуле:

$$МО = УО \times ЧСС \quad (1)$$

где МО – минутный объем, мл/мин;

УО – ударный объем, мл;

ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин.

Оценка объема гибернированного миокарда проведена путем сопоставления планарных карт перфузии и сократимости в покое [3]. Данный параметр оценивали в %. Каждый из 17-ти сегментов соответствует примерно 6 % от общей площади миокарда [3]. «Рисунок 2.3»

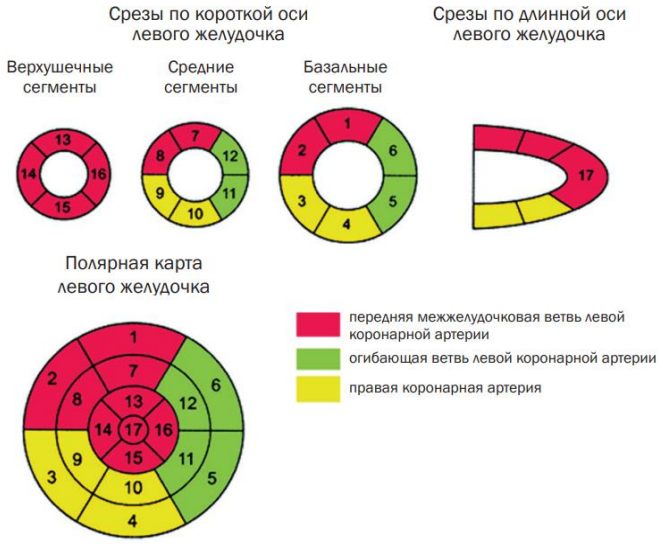


Рисунок 2.3 – Схема 17-ти сегментарной модели левого желудочка «бычий глаз»: 1-й, 7-й и 13-й сегменты соответствуют передней стенке левого желудочка. 2-й и 8-й сегменты соответствуют передней части межжелудочковой перегородки. 3-й, 9-й и 14-й сегменты соответствуют задней части межжелудочковой перегородки. 4-й, 10-й и 15-й сегменты соответствуют нижней стенке левого желудочка. 5-й и 11-й сегменты соответствуют задней стенке левого желудочка. 6-й, 12-й и 16-й сегменты соответствуют боковой стенке левого желудочка. 17-й сегмент – область верхушки левого желудочка. Адаптировано [19].

В настоящем исследовании 60-ти пациентам имплантация устройства МСС проводилась с предварительным проведением С-ОЭКТ с перфузионной сцинтиграфией миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон позиционирования ЖЭ. По данным томосцинтиграмм при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое оценивалась перфузия передне- и нижне-перегородочной областей ЛЖ согласно 17-ти сегментарной модели ЛЖ. Условно базальные сегменты ЛЖ соответствуют верхней трети МЖП, средние сегменты – средней трети и верхушечные-нижней трети МЖП. Области МЖП считались оптимальными в случае, если имели удовлетворительную перфузию базальных и средних сегментов согласно показателю SRS (от 0 до 1-2 баллов) и интенсивности РФП не менее 30 %. «Таблица 2.4».

Таблица 2.4 – Приблизительное соответствие различных параметров тяжести стабильных очаговых нарушений перфузии в программных пакетах CEqual (Siemens), QPS (Cedars-Sinai). Адаптировано из [7].

SRS, баллы	Интенсивность накопления радиофармпрепарата (% относительно максимума)	Интерпретация
0	≥ 70 %	норма
1	50 – 69 %	фиброз/субэндокардиальный/интрамуральный ПИКС
2	30 – 49 %	интрамуральный ПИКС
3	10 – 29 %	интрамуральный/трансмуральный ПИКС
4	< 10 %	трансмуральный ПИКС

Лабораторные методы исследования включали в себя:

1. биохимический анализ крови на определение концентрации креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI 2009 исходно и через 12 мес. [103, 104]:

$$СКФ = 141 * мин(Креатинин\ в\ сыворотке\ крови / каппа, 1)^{альфа} * макс(Креатинин\ в\ сыворотке\ крови / каппа, 1)^{1.209} * 0{,}993^{Возраст} * Пол * Раса \quad (1) \quad (2)$$

где для женщин используются следующие значения:

пол = 1,018;

альфа = - 0,329;

каппа = 0,7;

для мужчин используются следующие значения:

пол = 1;

альфа = - 0,411;

каппа = 0,9;

для представителей негроидной расы:

коэффициент «раса» = 1,159.

2. определение концентрации NT-proBNP осуществлялось на автоматическом анализаторе Cobas 411(Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием наборов Elecsys NT-proBNP электрохемолюминесцентным методом исходно, через 6 мес. и 12 мес. [30].

Коронарография. Всем пациентам с ИБС до включения в исследование проводилась оценка состояния коронарного русла с помощью коронарографии, которая выполнялась по стандартной методике Джадкинса лучевым или локтевым артериальными доступами на установках BICOR («Siemens», Германия) с последующей обработкой и записью на жесткий диск системы HICOR («Siemens», Германия).

2.4 Технические характеристики устройства модуляции сердечной сократимости

Компоненты системы модуляции сердечной сократимости.

На «Рисунке 2.4» изображены компоненты системы МСС.

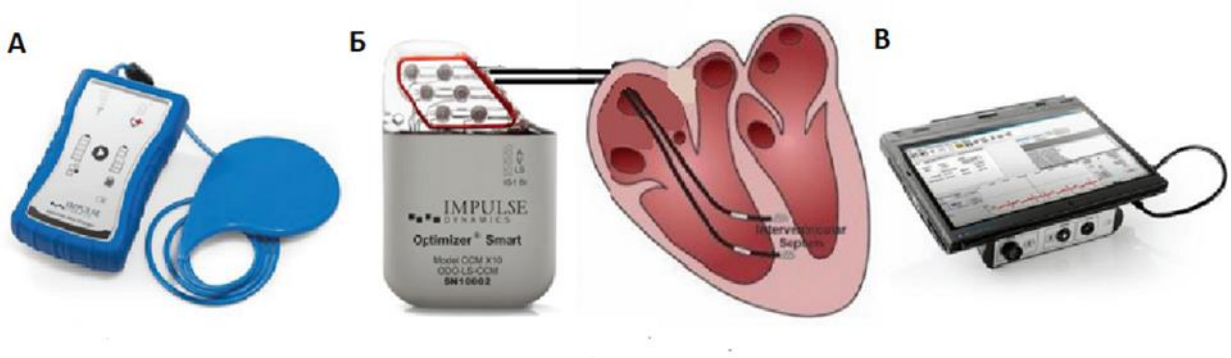


Рисунок 2.4 – Система модуляции сердечной сократимости: (А) Чрескожное зарядное устройство (Б), имплантируемый генератор импульсов, (В) беспроводной программатор («Impuls Dynamics», Германия) [13, 81]

Система МСС состоит из следующих компонентов [13, 81]:

1. ИГИ — это программируемое устройство с внутренним аккумулятором и телеметрическими функциями. Питание ИГИ осуществляется от литий-ионного (Li-Ion) аккумулятора емкостью 0,2 Ah. Текущее потребление энергии генератором импульсов ИГИ в большой мере зависит от мощности сигналов МСС, передаваемых пациенту. Расчетный срок эксплуатации ИГИ ограничен сроком эксплуатации аккумулятора. Аккумулятор, установленный внутри ИГИ, рассчитан на минимум 15 лет работы. Со временем после множества подзарядок аккумулятор в ИГИ утрачивает способность заряжаться до полной емкости. Основные физические характеристики представлены в «Таблица 2.5».

Таблица 2.5 – Физические характеристики имплантируемого генератора импульсов [13, 81]

Параметр	Значение
Высота, мм, M ± SD	69,4 ± 2,0
Ширина, мм, M ± SD	47,5 ± 0,5
Толщина, мм, M ± SD	11,5 ± 0,5
Объем, $см^3$, M ± SD	30,5 ± 0,5
Масса, грамм, M ± SD	46 ± 3,0
Площадь открытой металлической поверхности, $см^2$	58,1
Материалы, соприкасающиеся с человеческой тканью	титан, эпоксидная смола, силиконовый каучук*
Разъемы электродов	3,2 мм; IS-1/VS-1

Примечание – * - испытания показали биологическую совместимость этих материалов. ИГИ не разогревает окружающие ткани до опасной температуры

2. программатор записывает данные устройства, поддерживает системный журнал, сохраняет стандартные программы для дальнейшего использования, обеспечивает функцию программирования «безопасных» параметров в случае аварийной ситуации [13]. ИГИ и программатор взаимодействуют телеметрически.

Телеметрия используется как для программирования ИГИ, так и для получения от устройства диагностических данных путем их считывания [13].

3. зарядное устройство, с помощью которого индуктивным путем через кожу происходят зарядка аккумулятора ИГИ пациентом сконструировано таким образом, чтобы предоставлять пациенту информацию о состоянии системы МСС с помощью отображения цифрового кода на индикаторе «Рисунок 2.5».

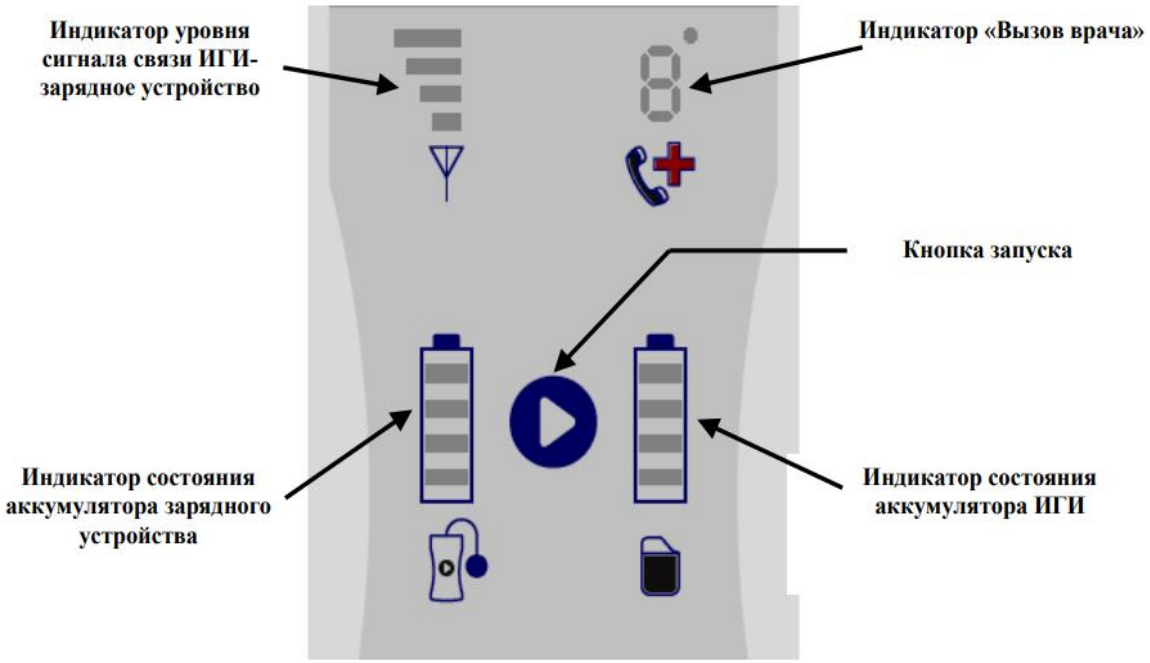


Рисунок 2.5 – Функции зарядного устройства («Impuls Dynamics», Германия) [13, 81]

Если зарядное устройство обнаруживает состояние, требующее принятия определенных мер, на индикаторе «Вызов врача» появляется цифровой код. В случае отображения числового кода на индикаторе «Вызов врача» пациентам было рекомендовано обращение к лечащему врачу для решения возникшей ситуации. Описание этих кодов дано в «Таблице 2.6».

Таблица 2.6 – Числовые коды и их характеристика («Impuls Dynamics», Германия) [13, 81]

Числовой код	Описание	Необходимость прерывания зарядки
0	Отключение ИГИ	да
1	Заметное изменение полного сопротивления электрода	нет
2	Приостановление терапии	нет
3	Терапия МСС не предусмотрена (не запрограммирована)	нет
4	Низкая частота терапии МСС (снижение уровня терапии МСС до значения, не достигающего аварийного параметра, запрограммированного в имплантированном устройстве)	нет
5	Высокая начальная температура ИГИ (означает, что температура устройства в начале сеанса зарядки превышает 39 °С. Этот же числовой код может отображаться, если температура во время зарядки возрастает более чем на 3° в течение 10 минут)	да
6	Внутренняя неисправность зарядного устройства	да
7	Имплантированное устройство	да
8	Проблема, связанная с существенным разрядом аккумулятора	да

П р и м е ч а н и е – зарядное устройство автоматически прекращает процесс зарядки при отображении числового кода 0 - 5, зарядное устройство может быть переведено в особое состояние проведения сеанса зарядки (вариант доступен только для сотрудников «Impulse Dynamics») при отображении числового кода 0 или 5

2.5 Электрофизиологические параметры устройства модуляции сердечной сократимости

ИГИ устройства МСС имеет 2 режима работы. Первый из них, это режим ожидания (Standby), во время которого прибор находится в режиме ожидания и не регистрирует никакие события, а также не проводит стимуляцию кардиомиоцита. И активный режим (Active OVO-LS-CCM), во время которого устройство может

считывать желудочковые и локальные события и передает импульсы МСС без необходимости обнаружения предсердных событий [13, 81]. В этом режиме МСС терапия блокируется при частоте сокращения желудочков свыше 98 ударов в мин., вне зависимости от базового ритма сердца (настраивается в диапазоне от 62 до 110 ударов в мин.).

С помощью электродов, имплантированных в сердце, ИГИ может обнаруживать, считывать и анализировать активность в форме электрических сигналов. Электрические схемы контроллера и генерирования сигналов ИГИ запрограммированы на прием сигналов, обнаруживаемых электродами и считывающими электрическими схемами, и анализ характеристик обнаруженных сигналов (в том числе, например, интенсивности и синхронизации), а также определение необходимости инициации передачи сигналов МСС или отсутствия таковой, и времени подачи сигнала МСС [13, 81].

В ИГИ предусмотрены три программируемых режима передачи сигналов МСС:

1. режим выключенный: передача сигналов МСС отключена;
2. режим по времени: устройство программируется для генерирования сигналов МСС в течение временного периода от Start Time (время начала) (по умолчанию: 0:00) до End Time (время окончания) (по умолчанию: 23:59) длительностью ON Time (время действия) (по умолчанию: 1 ч.), с паузой, длящейся OFF Time (время паузы) (по умолчанию: 2 ч. 25 мин.). Настройка по умолчанию для терапии МСС – 7 ч. в сутки;
3. режим непрерывный: непрерывная передача сигналов МСС (только с целью тестирования) [13, 81].

Импульсы ИГИ проводятся по одному из следующих электродов или их сочетанию: электрод RV (желудочковый) и/или электрод LS (местное измерение).

Сигнал МСС представляет собой программируемую серию импульсов, каждая из которых имеет две фазы противоположной полярности и программируемую длительность. С помощью приложения программатора можно установить число импульсов равным 1, 2 или 3, амплитуду сигнала МСС – от 4,0 В

до 7,5 В с шагом 0,5 В, задержку (временной интервал между передним фронтом запускающего события (импульса) локального измерения и передачей серии импульсов МСС) от 3 мс до 140 мс с шагом 1 мс [13, 81].

В случае установки ИГИ в режим Active OVO-LS-CCM максимально допустимое значение этого параметра равно 45 мс [13, 81]. Длительность фазы импульсов, составляющих сигнал МСС, можно программировать с помощью приложения программатора, задав одно из 4-х возможных значений от 5,14 мс до 6,60 мс. Длительность обеих фаз автоматически устанавливается на одно и тоже значение. Полярность фазы импульсов, составляющих сигнал МСС, можно программировать как «положительную» или «отрицательную», если для полярности фазы PHASE 1 установлено одно из двух значений, для полярности PHASE 2 автоматически устанавливается противоположное значение [13, 81].

Местная электрическая активность миокарда определяется по электроду LS. Чувствительность электрода LS можно устанавливать с помощью приложения программатора на одно из 18-ти значений от 0,1 мВ до 10,0 мВ. Передача импульсов устройства МСС синхронизируется с электрической активностью миокарда рядом с электродом LS. Электрод LS настраивается для считывания электрической активности небольшой локализованной области сердца (возле места имплантации электрода местного измерения) [13, 81]. В ответ на такую считанную активность ИГИ оценивает электрический сигнал миокарда для определения его соответствия критериям, заданным набором значений параметров местного измерения, запрограммированным на данном устройстве. Любой желудочковый ритм, превышающий определенный порог, рассматривается как ЖТ. Приложение программатора позволяет установить порог ЖТ на одно из 19-ти возможных значений, равных от 62 ударов в мин. до 110 ударов в мин. Передача сигналов МСС непременно подавляется в случае обнаружения ЖТ. Кроме этого, передача сигналов МСС подавляется при обнаружении любого преждевременного сокращения желудочков, НЖТ и любых сигналов повышенной частоты (выше 11,6 Гц), обнаруживаемых электродом местного измерения [13, 81].

2.6 Техника имплантации и программирование устройства модуляции сердечной сократимости

Имплантация системы МСС во многом аналогична имплантации других имплантируемых в сердце электрических устройств (ИКД, электрокардиостимуляторы).

Оперативно вмешательство производилась в стерильных условиях в рентгеноперационной. Перед переводом пациента в рентгеноперационную проводилась внутривенная антибактериальная терапия для профилактики инфекционных осложнений цефалоспоринами и в последующем продолжалась в течение 5 дней.

Всем пациентам в исследовании система МСС была имплантирована в правой дельта-пекторальной области, в связи с тем, что в левую область либо были ранее имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, либо планировалась их имплантация.

После выполнения местной анестезии в правой дельта-пекторальной области выполняли разрез кожи по дельтовидной борозде и создавали ложе для ИГИ в подкожной клетчатке (тупым путем и коагулятором). Затем выполняли пункцию подключичной вены из раны и устанавливали проводники для каждого ЖЭ, устанавливали разрывные интродьюсеры. Проводили электроды в полость ПЖ через трикуспидальный клапан. Электроды позиционировались в МЖП на расстоянии 2 см друг от друга (в прямой проекции) и активно фиксировали кончики в миокард (2 - 3 мм в миокард) «Рисунок 2.6».

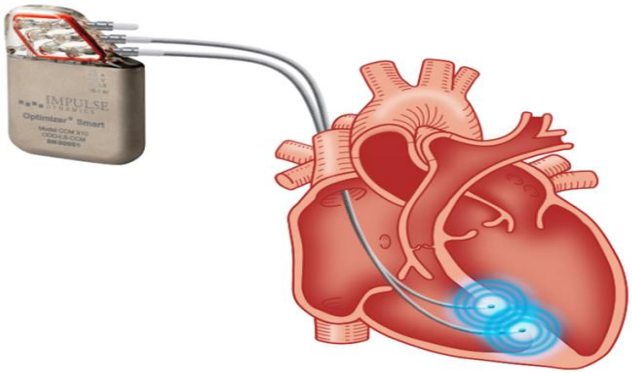


Рисунок 2.6 – Схема расположения желудочковых электродов устройства модуляции сердечной сократимости («Impuls Dynamics», Германия) [13, 81]

Проверяли позиции электродов в левой косой проекции 45 градусов, что ЖЭ позиционированы в МЖП. Оба кончика ЖЭ должны находиться в области верхней или средней трети МЖП на расстоянии 2 см друг от друга. Согласно данным доклинических исследований стимулы МСС напрямую оказывают влияние на миокард площадью 4 х 7 см и в дальнейшем импульсы распространяются по периферической части проводящей системы сердца по всему миокарду [86]. Поэтому важно чтобы оба электрода находились именно в средней либо верхней части МЖП для обеспечения максимального охвата миокарда электрическим сигналом МСС. На ЭКГ при имплантации ЖЭ в область МЖП отмечается глубокая S-волна в отведении 1 (в отличие от высокой R при стимуляции от передней стенки) наряду с высокими R - волнами в V4-V6 [48]. ЖЭ («Boston Scientific Ingevity», США) изготовлены из немагнитных материалов и являются совместимыми с магнитно-резонансной томографией.

В настоящем исследовании 60-ти пациентам перед проведением оперативного вмешательства была выполнена перфузионная С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ в покое. В зависимости от результатов исследования ЖЭ проводились в полость ПЖ и устанавливались в области с наилучшими показателями накопления РФП в МЖП (показатель SRS от 0 до 1-2 баллов и интенсивность РФП не менее 30 %). Предварительно в обозначенных областях проводилось интраоперационное тестирование с определением ПС < 1,0 В и чувствительности

> 5,0 мВ по стандартной методике [76,81]. Согласно рекомендации производителя, правожелудочковый электрод – верхний – (RV - right ventricular) воспринимает сигнал первым и устанавливался выше, чем электрод локального измерения (LS – local sense) – нижний. 40 пациентам перфузионная сцинтиграфия миокарда не проводилась. Данным пациентам ЖЭ были имплантированы по традиционной методике, основанной на определении оптимального места со значениями ПС < 1,0 В и чувствительности > 5,0 мВ [76,81].

После имплантации ЖЭ у всех пациентов с помощью наружного анализатора системы стимуляции проводилось интраоперационное тестирование с определением ПС, амплитуды R волны и импеданса на RV и LS электродах. Проводилось регулирование параметров чувствительности для каждого ЖЭ до достижения согласованного считывания электрических сигналов сердца. В «Таблице 2.7» представлены интраоперационные параметры ЖЭ (n = 100).

Таблица 2.7– Интраоперационные параметры электродов

Параметр	RV-электрод	LS-электрод
ПС, В, M ± SD	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3
Амплитуда R-волны, мВ, M ± SD	12,2 ± 3,0	11,1 ± 2,9
Импеданс, Ом, M ± SD	827 ± 90	817 ± 103

П р и м е ч а н и е – ПС - порог стимуляции

Далее посредством специального программатора с использованием переходника, который подключался к каждому ЖЭ осуществлялось предварительное программирование устройства, которое включает в себя оценку следующих стандартных параметров:

– время стимуляции (стандартное время составляет 7 часов в сутки);

– количество работающих электродов – 2;

– количество деактивированных электродов – 0;

– количество наносимых стимулов – 2;

– амплитуда импульса составляет 7,5 В;

– продолжительность каждого импульса – 20,56 мс.

По умолчанию, устройство наносит по 2 стимула с каждого ЖЭ амплитудой 7,5 В длительностью импульса 5,14 мс, а длительность терапии составляет 7 часов в сутки. Терапевтический процент эффективной стимуляции должен быть не менее 70 %.

В случае удовлетворительного результата интраоперационного тестирования по всем параметрам проводилось подключение проксимальных концов ЖЭ к портам ИГИ, и терапия МСС сначала запускалась со сниженной амплитудой 5,0 В. После этого проводилась оценка ощущений пациента во время стимулов МСС и в случае, если пациент не сообщал о каких-либо дискомфортных ощущениях, амплитуду сигналов МСС увеличивали до 7,5 В.

Затем формировали ложе под подкожной жировой клетчаткой, в которое помещали ИГИ и ЖЭ, а их проксимальные концы фиксировали к апоневрозу большой грудной мышцы. Глубина имплантации ИГИ для надежной зарядки и связи с зарядным устройством и программатором не должна была превышать 2,5 см. Далее осуществлялось послойное ушивание раны и накладывалась асептическая повязка, накладывали компресс со льдом для профилактики гематомы ложа на 1,5 – 2 часа.

В текущей работе у трех пациентов после позиционирования ЖЭ и первичного программирования работы устройства МСС в операционной возникли неприятные ощущения дискомфорта в виде болевого синдрома за грудиной [29]. В послеоперационный период во время госпитализации были попытки подключения второго электрода на минимальных параметрах стимуляции, но дискомфорт сохранялся, в связи с чем было принято решение оставить один работающий ЖЭ на максимальных параметрах стимуляции. Через 2 мес. на контрольном визите, был подключен второй ЖЭ у всех 3-х пациентов и на последующих визитах дискомфорт не наблюдался ни у одного из пациентов [29]. Еще у 1-го пациента во время оперативного вмешательства в момент имплантации ЖЭ возникла частая ЖЭС, которая самостоятельно купировалась. В дальнейшем при наблюдении за

данным больным увеличение количества ЖЭС не наблюдалось на фоне терапии МСС через 6 и 12 мес. по результатам ХМ ЭКГ.

В том случае если пациенту был ранее имплантирован ИКД, то выполнялась тестирование параметров ИКД с целью оценки взаимного влияния обоих устройств и исключения ошибочного считывания ИКД сигналов МСС как зубцов R и, соответственно, включения противотахикардитической терапии. У данной категории пациентов оперативное вмешательство имеет ряд особенностей:

– между дефибриллирующим электродом ИКД и электродами устройства МСС должно быть расстояние более 2 см;

– необходимо crosstalk-тестирование с целью исключения двойного считывания сигнала терапии МСС, которое может определяться ИКД как ЖТ и, соответственно, может активироваться режим антитахикардитической стимуляции, либо дефибрилляции [4].

Через сутки после имплантации прибора проводилась проверка параметров стимуляции и оценивался процент стимуляции за сутки. При необходимости выполнялась коррекция параметров стимуляции ИГИ устройства МСС с учетом особенностей пациента. В дальнейшем проверка параметров стимуляции выполнялась перед выпиской, через 2, 6 и 12 мес. после имплантации устройства МСС.

Всем пациентам были выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы еженедельно, в течение 40 – 50 мин.

В первые сутки после оперативного вмешательства всем пациентам выполнялась рентгенография органов грудной клетки для визуальной оценки имплантированной системы МСС и исключения пневмоторакса и дислокации электродов «Рисунок 2.7».

Рисунок 2.7 – Рентгенография органов грудной клетки пациента с имплантированным устройством модуляции сердечной сократимости и кардиовертером-дефибриллятором (без осложнений)

2.7 Статистический анализ

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v.26, Microsoft Excel 2010 (США), StatTech v. 3.1.1 (разработчик - ООО «Статтех», Россия) [127]. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (± SD) и/ или 95 % доверительного интервала (ДИ) – (5 % – 95 %) при нормальном распределении, в виде медианы (Me) и значений 25 % нижнего и 75 % верхнего квартилей (Q) – [25 %; 75 %] при ненормальном распределении [127].

Аналитическая статистика выполнялась с использованием t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального [127]. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста $\chi 2$ (кси-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни. Значение вероятности $p < 0,05$ (двухсторонний тест) демонстрировало статистическую значимость.

С помощью таблицы сопряженности выполняли анализ рисков/ шансов с расчётом абсолютного и относительного рисков и/или шансов.

С применением receiver operating characteristics (ROC)-анализа оценивалась прогностическая ценность количественных переменных и моделей, а также их чувствительность и специфичность.

Для выявления количественной связи между переменными был выполнен корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении выборок, коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении. Для измерения межрейтинговой надежности (а также внутрирейтинговой надежности) для качественных (категориальных) переменных использовали коэффициент Каппа Коэна (κ, строчная греческая каппа) [113].

Факторный анализ выполнялся с применением метода главных компонент и собственных векторов корреляционной матрицы. Значимость в факторном анализе определялась по критерию Кайзера или критерии собственных чисел и критерию каменистой сыпи или критерию отсеивания.

Многофакторный анализ выполнялся в два этапа. На первом этапе проводился однофакторный анализ со всеми показателями. На втором этапе признаки, показавшие значимые различия на уровне $p \leq 0,05$, тестировались в многофакторной модели. Для проведения многофакторного анализа применялись многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса и регрессионный анализ [34, 35].

Анализ выживаемости проводился с применением метода Каплана-Майера [33]. Различия, при которых p при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Методика расчета ОПЖ [23]. ОПЖ рассчитана для 10-ти лет наблюдения. Анализ включает в себя несколько этапов:

1. Оценка наблюдаемых показателей смертности после имплантации устройства МСС [23] была выполнена методом анализа Каплана-Майера. Были построены доверительные интервалы для показателей смертности в 1-й, 2-й и 3-й

год наблюдения. Поскольку дизайн исследования не предусматривал более длительный катамнез, дальнейшие расчёты проводили, исходя из предположения, что дальнейшая смертность в течение 7 лет не наблюдалась. Расчёты показателей ОПЖ на основе шкалы риска MAGGIC выполняли в общей группе испытуемых, а также в подгруппах с ожидаемым уровнем смертности в 3-й год наблюдения ниже (LOW) и выше (HIGH) наблюдаемой Me смертности, полученной при анализе Каплана-Майера. Me смертности составила 18 %.

2. Вычисление ожидаемой динамики смертности на основании литературных данных [75, 144]. Поскольку шкала риска MAGGIC не предусматривает оценку смертности в каждый год наблюдения, для вычисления показателя ОПЖ требуется моделирование недостающих данных по динамике смертности со 2-го по 10-й год наблюдения, опирающееся на известное из MAGGIC значение смертности в 3-й год. Построили зависимость смертности от времени наблюдения «Рисунок 2.8». Согласно литературным данным, смертность от ХСН достигает своего пика на второй год после постановки диагноза, затем наблюдается непрерывный экспоненциальный спад смертности по мере постепенного «вымирания» пациентов. Построена экспоненциальная зависимость:

$$y = 0{,}7046e^{-0{,}429x} \quad (3)$$

где y – уровень смертности в заданный год;

e – математическая константа, которая равна 2,71828;

x – год наблюдения.

Настоящая зависимость объясняет 92 % дисперсии уровня смертности в течение 10-ти лет после постановки диагноза ХСН и/ или имплантации устройства МСС.

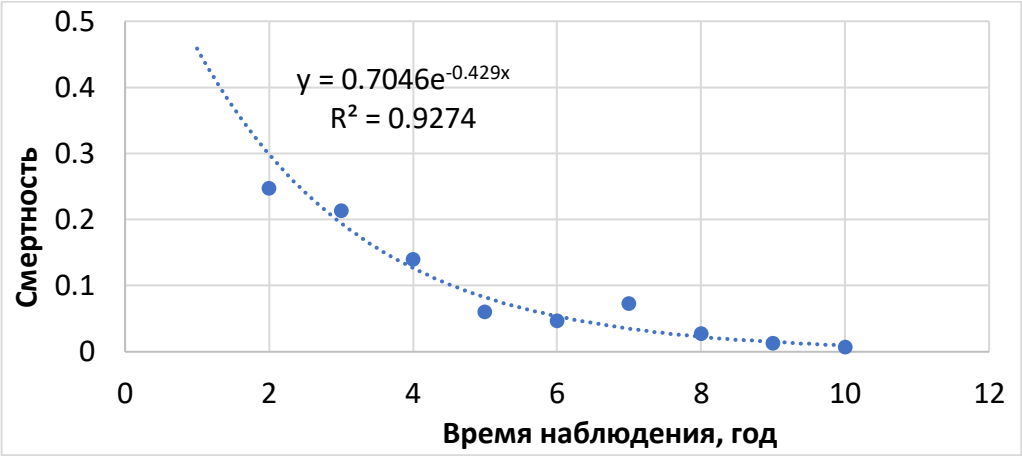


Рисунок 2.8 – Смертность при хронической сердечной недостаточности по литературным данным (синие точки), экспоненциальная модель (пунктир) [23]

3. Оценка ожидаемых показателей смертности для наблюдаемых пациентов на основании шкалы риска MAGGIC [127]. По шкале риска MAGGIC оценили ожидаемый уровень смертности пациентов в общей группе испытуемых, а также в подгруппах с ожидаемым уровнем смертности в 3-й год наблюдения ниже (LOW) и выше (HIGH) наблюдаемой Me смертности, полученной при анализе Каплана-Майера. Все распределения статистически значимо отличались от нормального (на основании критерия Шапиро-Уилка), поэтому дальнейший расчёт ОПЖ проводили, пользуясь 1-м и 3-м квартилем вычисленных параметров. «Таблица 2.8».

Таблица 2.8 – Ожидаемая смертность пациентов за 1-й и 3-й год по шкале риска MAGGIC [23]

Время наблюдения, год	Наблюдаемая смертность, %		
	MAGGIC	MAGGIC LOW	MAGGIC HIGH
1-й	[6,3; 13,4]	[4,3; 6,1]	[9,3; 16,0]
3-й	[16,0; 31,6]	[11,1;15,3]	[22,7; 36,9]

Примечание – данные представлены в виде нижнего и верхнего квартилей [25 %; 75 %]

4. Вычисление ожидаемой динамики смертности для наблюдаемых пациентов основании экспоненциальной модели, построенной на этапе 2 [23]. Смертность

пациентов в 1-й год наблюдения определяли непосредственно по шкале риска MAGGIC, а в последующие 9 лет – подставляя в функцию (1) полученное по MAGGIC значение смертности в 3-й год и вычисляя недостающие значения. Таким образом построены доверительные интервалы для ожидаемой смертности в течение 10-ти лет в общей группе и в подгруппах LOW и HIGH «Рисунок 2.9», «Рисунок 2.10», «Рисунок 2.11».

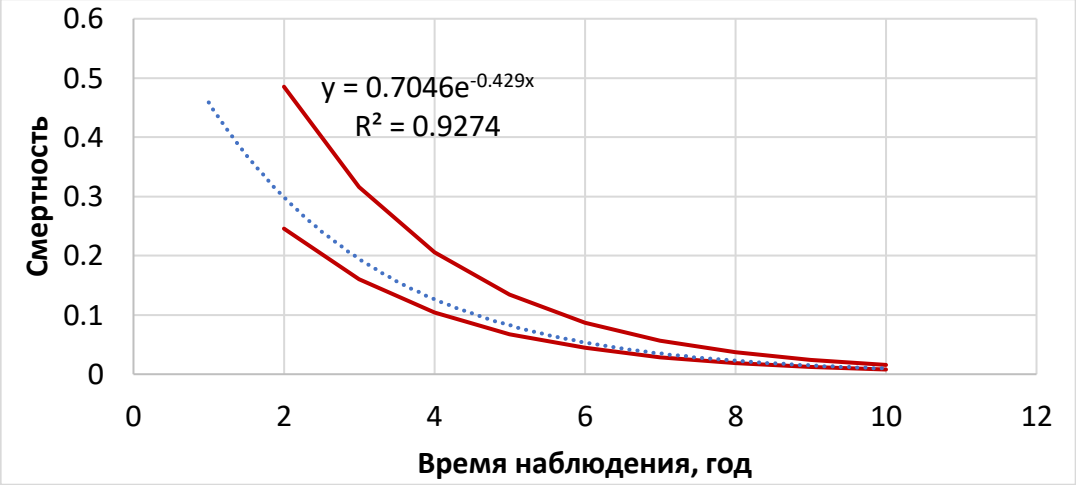


Рисунок 2.9 – Экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный доверительный интервал динамики смертности по MAGGIC в общей группе испытуемых [23]

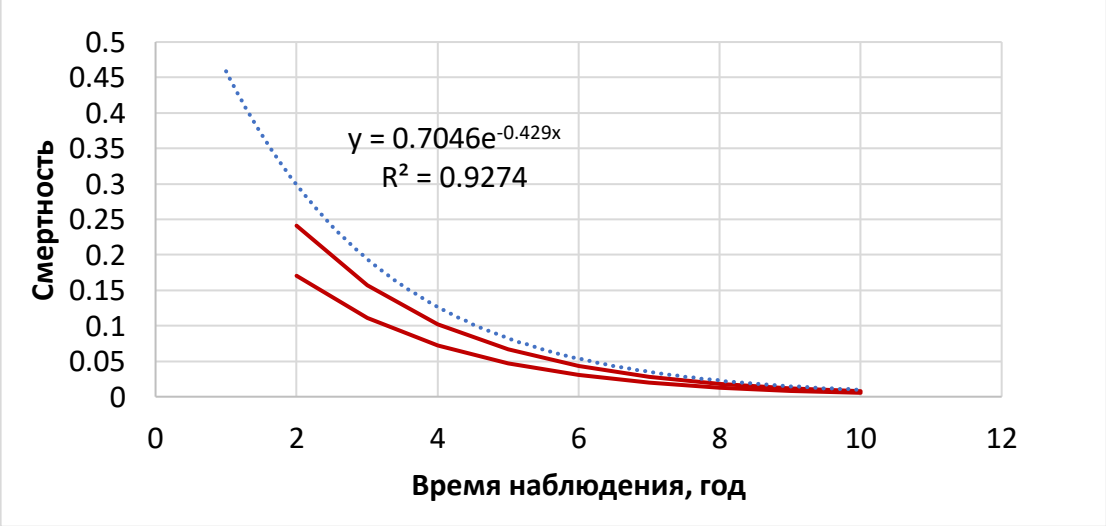


Рисунок 2.10 – Наблюдаемая смертность (синие точки), экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный доверительный интервал динамики смертности по MAGGIC в подгруппе испытуемых LOW [23]

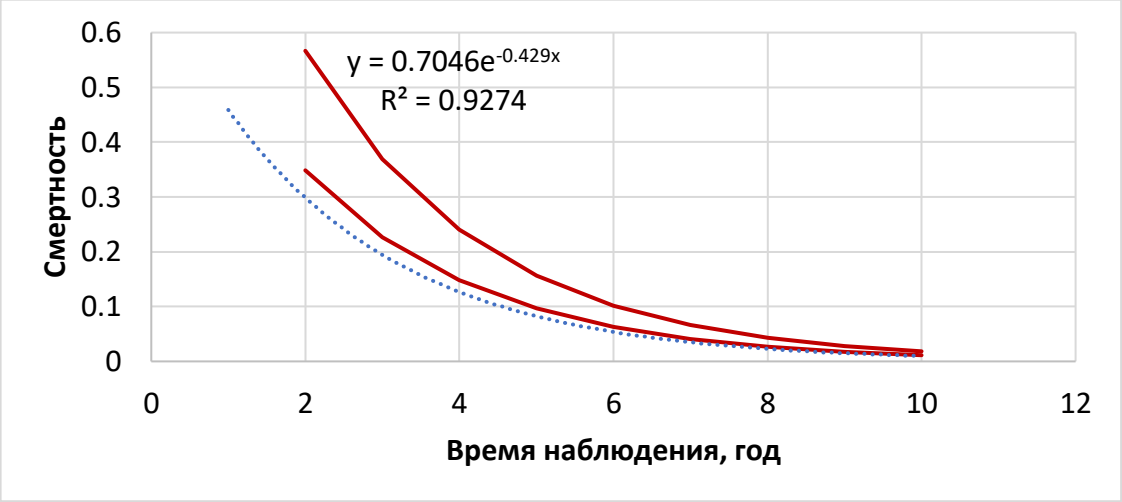


Рисунок 2.11 – Наблюдаемая смертность (синие точки), экспоненциальная модель (пунктир), смоделированный доверительный интервал динамики смертности по MAGGIC в подгруппе испытуемых HIGH [23]

5. Вычисление показателей наблюдаемой и ожидаемой продолжительности жизни. Вычисление показателя ОПЖ проводили по общепринятой методике [17]. Суть алгоритма заключалась в следующем [23]:

а) на основе вычисленных коэффициентов смертности оценили вероятность смерти в течение года для каждого года после имплантации устройства МСС (q_x);

б) определили вероятность дожития от года x до года x + 1 (p_x);

в) рассчитали число доживающих до года x (l_x);

г) нашли число живущих в годе x (L_x), представляющее собой среднюю арифметическую из числа доживающих до года x и до года x + 1;

д) определили число предстоящих человеко-лет жизни (T_x) для каждого года после имплантации устройства МСС;

е) рассчитали ОПЖ по формуле:

$$e(x) = \frac{T(x)}{l(x)} \quad (4)$$

где x – год наблюдения после постановки диагноза или установки МСС;

e(x) – ожидаемая продолжительность жизни;

Tx – число предстоящих человеко-лет жизни;

lx – число доживающих до года x.

ОПЖ при постановке диагноза или имплантации системы МСС – показатель для x = 0.

6. Метод сопоставления показателей для оценки статистической значимости выявленных различий ОПЖ [23]. Согласно исследованию Е. Андреева и соавт., работе М.Б. Денисенко, оценку различий ОПЖ целесообразно выполнять на основании сопоставления коэффициентов смертности [6, 10]. В настоящей работе сопоставляются вероятности умереть на 1-й или 3-й год наблюдения после имплантации устройства МСС. Для ожидаемой смертности использовали коэффициенты смертности, рассчитанные по формуле (4) для каждого обследуемого индивида на основе шкалы риска MAGGIC. Для наблюдаемой смертности исходили из допущения, что для умерших пациентов в интересующий год данная вероятность составляет 100 %, для выживших – 0 %. Установленный таким образом уровень смертности в исследуемой выборке и гипотетической группе, полученной на основании расчетов ожидаемой смертности по шкале MAGGIC, сопоставляли на основании непараметрического критерия Манна-Уитни.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Ретроспективный анализ прогностической значимости продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Ретроспективный анализ показал, что из всех включенных пациентов, 78 % были мужчинами. Ведущими этиологическими факторами ХСНнФВ у пациентов были: ИБС – 45 %, ДКМП – 39,5 %, ГБ – 9,3 %, среди других причин необходимо выделить корригированные клапанные пороки и амилоидоз сердца, которые составили – 6,2 % [31]. Более половины пациентов относились к 3 ФК ХСН по NYHA (55,6 %). Me длительности анамнеза ХСН в общей когорте больных составила 48 месяцев [21; 120]. Чуть более половины пациентов среди всех госпитализированных имели ФП различной формы (55,4 %, n = 285). Me продолжительности анамнеза ФП составила – 48 [36; 62] месяцев. Клинико-демографическая характеристика пациентов, которые включены в анализ, представлена в «Таблице 3.1».

Таблица 3.1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, включенных в ретроспективный анализ (n = 514) [31]

Параметр	Значение
Возраст, лет*	65 [55; 73]
Мужчины / женщины, n (%)	401 (78) / 113 (22)
ИМТ, кг/м^{2*}	29 [25; 32]
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ДКМП, n (%) - ГБ, n (%) - прочие, n (%)	 231 (45) 203 (39,5) 48 (9,3) 32 (6,2)

Продолжение таблицы 3.1

Параметр	Значение
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%) - IV, n (%)	 191 (37,2) 286 (55,6) 37 (7,2)
АГ, n (%)	296 (57,6)
СД 2 типа, n (%)	147 (28,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	205 (39,9)
Курение, n (%)	217 (42,2)
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 111 (21,6) 174 (33,8)
ХБП, n (%)	283 (55)
Артериальное давление	
САД, мм рт. ст.*	116 [106; 130]
ДАД, мм рт. ст.*	70 [70; 80]
Имплантированные устройства	
СРТ, n (%)	49 (9,5)
ИКД, n (%)	30 (6)

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], АГ - артериальная гипертония, ИМ - инфаркт миокарда, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия

В общей когорте пациентов Me продолжительности комплекса QRS составила 120 мс [106; 155]. На «Рисунке 3.1» представлена гистограмма частоты распространения продолжительности комплекса QRS в настоящем ретроспективном анализе. Из всей когорты пациентов 60,7 % (n = 312) имели продолжительность комплекса QRS ≤ 130 мс, доля пациентов с шириной комплекса QRS от 130 до 150 мс составила 10,9 % (n = 56) и 28,4 % (n = 146) больных имели ширину QRS ≥ 150 мс.

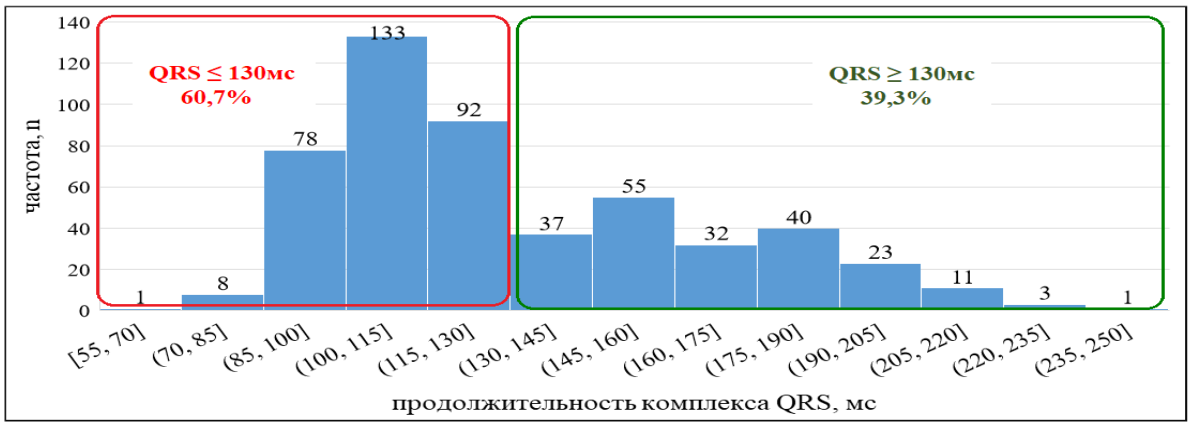


Рисунок 3.1 – Гистограмма ширины комплекса QRS (мс) в общей когорте больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (n = 514) [31]

У пациентов с ФП (n = 285) Me продолжительность комплекса QRS составила 120 мс [105; 156]. Доля пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс и с ФП составила 61,8 % (n = 176). На «Рисунке 3.2» представлена гистограмма распределения ширины QRS среди пациентов с ФП.

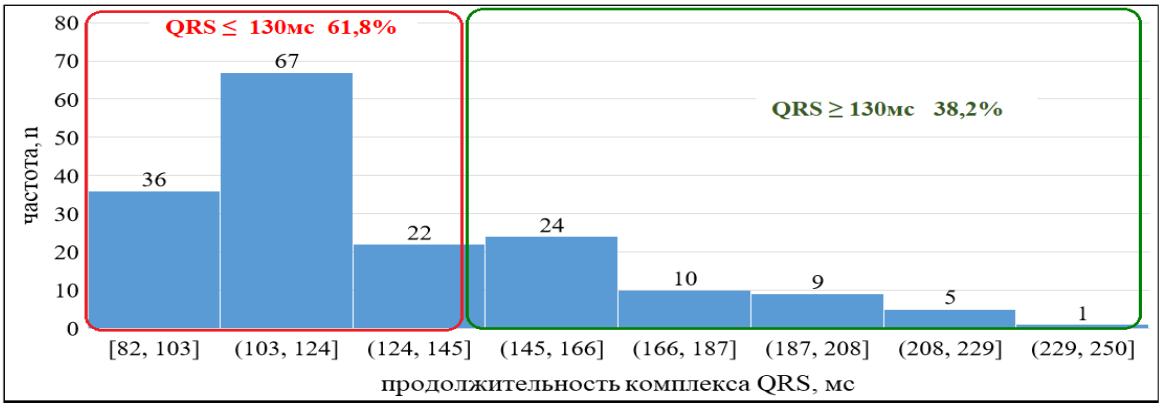


Рисунок 3.2 – Гистограмма ширины комплекса QRS (мс) у пациентов с фибрилляцией предсердий и с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (n = 285)

Me продолжительности комплекса QRS у больных с СР (n = 229) была 122 мс [108; 154]. Среди больных с СР 59,4 % (n = 135) пациентов имели длительность

QRS ≤ 130 мс. На «Рисунке 3.3» представлена гистограмма распределения QRS среди пациентов с СР.

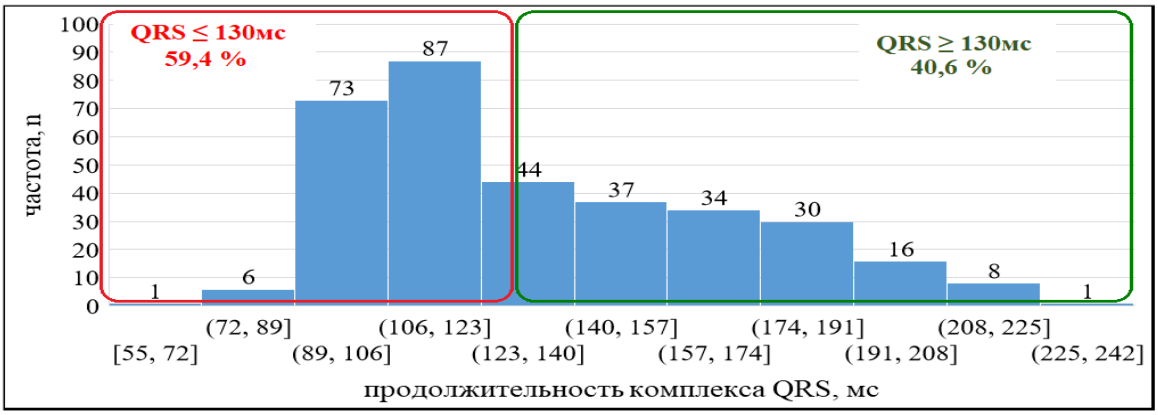


Рисунок 3.3 – Гистограмма ширины комплекса QRS (мс) у пациентов с синусовым ритмом и с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (n = 229)

Согласно анализу основных показателей ЭхоКГ пациенты имели выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ, увеличение размеров и объемов ЛЖ и ЛП, а также повышение СДЛА «Таблица 3.2».

По результатам ХМ ЭКГ – Me средней частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) составила 75 уд/мин [64; 85], регистрировалась частая ЖЭС – 621 [65; 3264], в том числе пробежки ЖТ, пароксизмы НЖТ и ФП «Таблица 3.2».

Также был проведен анализ СКФ по CKD-EPI и концентрации BNP, результаты представлены в «Таблице 3.2».

Таблица 3.2 – Основные инструментально - лабораторные параметры пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (n = 514) [31]

Параметр	Значение
Параметры эхокардиографии, Me [25 %; 75 %]	
ЛП, см	4,8 [4,4; 5,2]
Объем ЛП, мл	106 [82; 130]
ФВ ЛЖ, %	30 [25; 35]
КДР ЛЖ, см	6,7 [6,2; 7,2]
КСР ЛЖ, см	5,6 [5,0; 6,2]
КДО ЛЖ, мл	215 [170; 270]
КСО ЛЖ, мл	147 [115; 190]
СДЛА, мм рт. ст.	40 [30; 53]
Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ, Me [25 %; 75 %]	
Средняя ЧЖС, уд/мин	75 [64; 85]
Макс. ЧЖС, уд/мин	115 [98; 135]
Мин. ЧЖС, уд/мин	47 [40; 56]
Общее количество ЖЭС/сутки	621 [65; 3264]
Количество пробежек ЖТ/сутки	0 [0; 2]
Общее количество НЖЭС/сутки	25 [5; 132]
Количество пароксизмов НЖТ/сутки	0 [0; 2,0]
Количество пароксизмов ФП/сутки	2,0 [1,0; 2,0]
Лабораторные показатели, Me [25 %; 75 %]	
BNP, пг/мл	739 [328; 1427]
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)	84,5 [74,5; 93,4]

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от продолжительности комплекса QRS.

Сравнительный межгрупповой анализ изучаемых параметров в группах пациентов в зависимости от продолжительности комплекса QRS показал, что [31]:

– Me продолжительности анамнеза ХСН составила 24 мес. [18; 42] у пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс и 120 мес. [94; 132] в случае QRS ≥ 130 мс, что было статистически значимым (p = 0,001);

– по тяжести ХСН пациенты с узким и широким комплексом QRS не отличались;

– частота встречаемости II, III и IV ФК ХСН по NYHA была сопоставимой в обеих группах;

– Me длительности анамнеза ФП составила 38 мес. [25; 48] у пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс и 60 мес. [38; 108] в случае QRS ≥ 130 мс, что было статистически значимым (p = 0,001).

– по частоте встречаемости пароксизмальной и постоянной формы ФП пациенты в анализируемых группах были сопоставимы;

– доля курящих пациентов в группе с узким комплексом QRS была значимо больше по сравнению с пациентами в группе с широким комплексом QRS;

– пациенты в группе узкого комплекса QRS были моложе пациентов группы широкого комплекса QRS, что было статистически значимым;

– у пациентов в группе широкого комплекса QRS частота нарушения функции почек была значимо больше, чем у пациентов в группе узкого комплекса QRS.

Подробная характеристика групп представлена в «Таблице 3.3».

Таблица 3.3 – Сравнительная оценка клинико - демографических параметров пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от продолжительности комплекса QRS [31]

Параметр	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 312)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 202)	p
Возраст, лет*	63 [52; 71]	68 [59; 74]	**0,001**
Мужчины / женщины, n (%)	246 (78,8) / 66 (21,2)	155 (76,7)/ 47 (23,2)	0,573
ИМТ, кг/м^{2*}	29 [25; 33]	25 [29; 32]	0,318
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ДКМП, n (%) - ГБ, n (%) - прочие, n (%)	 136 (43,6) 131 (42) 28 (9) 17 (5,4)	 95 (47) 72 (35,6) 20 (9,9) 15 (7,4)	 0,444 0,151 0,725 0,365
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%) - IV, n (%)	 120 (38,46) 173 (55,44) 19 (6,1)	 71 (35,14) 113 (55,95) 18 (8,91)	 0,448 0,913 0,227
Анамнез АГ, n (%)	179 (57,4)	117 (57,9)	0,902
СД 2 типа, n (%)	87 (27,9)	60 (29,7)	0,656
ИМ в анамнезе, n (%)	122 (39,1)	83 (41,1)	0,654
Курение, n (%)	145 (46,5)	72 (35,6)	**0,015**
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 62 (19,9) 114 (36,5)	 49 (24,25) 60 (29,7)	 0,238 0,110
ХБП, n (%)	158 (50,7)	125 (61,9)	**0,002**
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*	687 [294; 1385]	915 [396; 1691]	0,063
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)*	86,3 [76,9; 95,1]	82,6 [71,3; 91,6]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], АГ- артериальная гипертония, ИМ - инфаркт миокарда, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление

Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ в группах показал, что более значимое ремоделирование камер сердца наблюдается у пациентов с широким комплексом QRS по сравнению с пациентами с узким комплексом QRS. У пациентов с шириной комплекса QRS ≥ 130 мс также статистически значимо было выше СДЛА [31] «Таблица 3.4».

Таблица 3.4 – Сравнительная оценка параметров эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS [31]

Параметр	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 312)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 202)	p
ЛП, см *	4,7 [4,3; 5,2]	4,8 [4,5; 5,2]	0,078
Объём ЛП, мл *	100 [82; 130]	110 [84; 135]	0,109
КДР, см *	6,6 [6,2; 7,1]	6,9 [6,4; 7,5]	**0,001**
КСР, см *	5,5 [4,9; 6,0]	5,8 [5,2; 6,6]	**0,001**
КДО, мл *	196 [163; 246]	238 [198; 285]	**0,001**
КСО, мл *	134 [108; 169]	165 [137; 210]	**0,001**
ФВЛЖ, %.*	31 [25; 36]	28 [24;34]	**0,001**
СДЛА, мм рт. ст.*	40 [30; 51]	44 [33; 55]	**0,010**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

По данным сравнения показателей ХМ ЭКГ выявлено значимо большее количество общего количества ЖЭС и НЖЭС, пробежек ЖТ/сутки у пациентов с шириной комплекса QRS ≥ 130 мс в отличие от пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс, по остальным параметрам различий не наблюдалось «Таблица 3.5».

Таблица 3.5 – Сравнительная оценка параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS

Параметр	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 312)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 202)	p
Средняя ЧЖС, уд/мин.*	72 [63; 85]	76 [66; 88]	0,285
Макс. ЧЖС, уд/мин.*	112 [97; 136]	118 [99; 132]	0,900
Мин. ЧЖС, уд/мин.*	47 [41; 55]	47 [40; 56]	0,906
Общее количество ЖЭС/сутки *	519 [63; 3246]	679 [104; 3575]	**0,046**
Количество пробежек ЖТ/сутки *	0 [0; 1]	1 [0; 4]	**0,001**
Общее количество НЖЭС/сутки*	22 [2; 79]	34 [5; 142]	**0,020**
Количество пароксизмов НЖТ/сутки*	0 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0,332
Количество пароксизмов ФП/сутки*	2,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,0]	0,107

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от основного ритма сердца.

Статистический анализ изучаемых параметров у пациентов в зависимости от основного ритма сердца, показал, что пациенты с ФП в отличие от больных с СР были старше, преобладали среди них мужчины, основным этиологическим фактором ХСН была ИБС, меньшая доля пациентов имела табачную зависимость, наблюдались более низкие цифры систолического артериального давления и чаще встречалась ХБП. По остальным клинико-демографическим показателям пациенты с ХСНнФВ в зависимости от основного ритма в изучаемой нами выборке не отличались. Данные представлены в «Таблице 3.6».

Таблица 3.6 – Сравнительная оценка клинико-демографических параметров пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от основного ритма сердца

Параметр	Пациенты с синусовым ритмом (n = 229)	Пациенты с фибрилляцией предсердий (n = 285)	p
Возраст, лет*	61 [49;71]	67 [59;73]	**0,001**
Пол мужской / женский, n (%)	128 (55,9) / 101 (44,1)	273 (95,8) / 12 (4,2)	**0,001**
ИМТ, кг / м^{2*}	29 [25;33]	25 [29;32]	0,610
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ДКМП, n (%) - ГБ, n (%) - прочие, n (%)	 91 (39,7) 107 (46,7) 18 (7,9) 13 (5,7)	 140 (49,1) 96 (33,7) 30 (10,5) 19 (6,7)	**0,028**
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%) - IV, n (%)	 98 (42,8) 114 (49,8) 17 (7,4)	 95 (33,3) 170 (59,6) 20 (7,0)	0,071
Анамнез АГ, n (%)	179 (57,4)	117 (57,9)	0,902
СД 2 тип, n (%)	61 (26,6)	86 (30,2)	0,378
ИМ в анамнезе, n (%)	85 (37,1)	120 (42,1)	0,251
Курение, n (%)	108 (47,2)	109 (38,2)	**0,042**
ХБП, n (%)	138 (60,2)	145 (50,9)	**0,016**
САД, мм рт. ст.*	120 [110;130]	114 [105;126]	**0,009**
ДАД, мм рт. ст.*	70 [70;80]	70 [70;80]	0,444
BNP, пг/мл.*	731 [308;1384]	905 [367;1845]	0,097
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)*	82,9 [74,4;91,9]	85,9 [75,1;94,9]	0,104
Продолжительность QRS, мс*	122 [108;154]	120 [105;156]	0,414
Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс, n (%)	136 (59,4)	176(61,8)	0,585
Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс, n (%)	93(40,6)	109(38,2)	0,585

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], АГ- артериальная гипертония, ИМ - инфаркт миокарда, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление

Сравнительный анализ основных показателей ЭхоКГ показал, что у пациентов с ФП в отличие от пациентов с СР значимо больше были размеры и объемы ЛП и КДО ЛЖ «Таблица 3.7».

Таблица 3.7 – Сравнительная оценка параметров эхокардиографии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от основного ритма сердца [31]

Параметр	Группа пациентов с синусовым ритмом (n = 229)	Группа пациентов с фибрилляцией предсердий (n = 285)	p
ЛП, см *	4,6 [4,2; 5,0]	5,0 [4,6; 5,3]	**0,001**
Объём ЛП, мл *	95 [75; 120]	115 [90; 142]	**0,001**
КДР, см *	6,8 [6,3; 7,3]	6,7 [6,1; 7,2]	0,056
КСР, см *	5,5 [4,9; 6,1]	5,7 [5,1; 6,4]	0,063
КДО, мл *	203 [168; 257]	224 [180; 280]	**0,031**
КСО, мл *	122 [108; 155]	140 [112; 187]	0,064
ФВ ЛЖ, %*	30 [24; 35]	30 [25; 36]	0,642
СДЛА, мм рт. ст.*	40 [30; 54]	41 [34; 55]	0,286

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

При сравнении данных ХМ ЭКГ выявлено, что у пациентов с ФП значимо выше была средняя и максимальная ЧЖС в отличие от пациентов с СР «Таблица 3.8».

Таблица 3.8 – Сравнительная оценка параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от основного ритма сердца

Параметр	Пациенты с синусовым ритмом (n = 229)	Пациенты с фибрилляцией предсердий (n = 285)	p
Средняя ЧЖС, уд/мин. *	68 [60; 78]	79 [68; 90]	**0,001**
Макс. ЧЖС, уд/мин.*	103 [91; 122]	124 [107; 146]	**0,001**
Мин. ЧЖС, уд/мин. *	47 [41; 55]	47 [40; 56]	0,802
Общее количество ЖЭС/сутки *	679 [78; 3507]	519 [63; 3229]	0,091
Количество пробежек ЖТ/сутки *	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,347

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий в зависимости от продолжительности комплекса QRS.

В настоящем ретроспективном анализе пациенты с ФП составили более 50 % среди всех больных с ХСНнФВ (n = 285; 55,4 %). Из них пароксизмальной формой ФП страдали 111 (38,9 %) человек, персистирующей или постоянной формой ФП – 174 (61,1 %) пациента [31].

Для оценки влияния продолжительности комплекса QRS у пациентов с ФП нами проведен сравнительный анализ клинико - демографических и инструментально - лабораторных данных больных в зависимости от ширины комплекса QRS: группа с ФП и QRS ≥ 130 мс (n = 109) и группа с ФП и с QRS ≤ 130 мс (n = 176).

У пациентов с ХСНнФВ и ФП с QRS ≥ 130 мс был более старший возраст и длительность анамнеза ХСН и ФП статистически значимо была дольше, чем в группе с QRS ≤ 130 мс [31]. Также в группе пациентов с широким комплексом QRS доля больных с ХБП была больше, и соответственно, СКФ по CKD-EPI в этой группе была более низкой по сравнению с пациентами группы узкого

комплекса QRS. По остальным клинико-демографическим показателям различий выявлено не было «Таблица 3.9».

Таблица 3.9 – Сравнительная оценка параметров в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий [31]

Параметр	Пациенты с фибрилляцией предсердий, (n = 285)		
	Группа пациентов с QRS ≤130 мс (n = 176)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 109)	p
Мужчины/женщины, n (%)	167 (95) / 9 (5)	106 (97) / 3 (3)	0,335
Возраст, лет*	65 [57; 73]	70 [63; 74]	**0,001**
ИМТ, кг/м^{2}*	29 [25; 33]	28 [25; 32]	0,193
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ДКМП, n (%) - ГБ, n (%) - прочие, n (%)	 85 (48,3) 62 (35,2) 18 (10,2) 11 (6,25)	 55 (50,4) 34 (31,2) 12 (11) 8 (7,3)	 0,723 0,484 0,835 0,721
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%) - IV, n (%)	 59 (33,5) 107 (60,8) 10 (5,7)	 36 (33,1) 63 (57,8) 10 (9,1)	 0,932 0,617 0,262
Длительность ХСН, мес.*	60 [38; 108]	120 [96; 132]	**0,001**
Длительность ФП, мес.*	24 [18; 48]	38 [25; 48]	**0,001**
Анамнез АГ, n (%)	105 (59,6)	66 (60,5)	0,882
СД 2 типа, n (%)	52 (29,5)	34 (31,2)	0,769
ИМ в анамнезе, n (%)	75 (42,6)	45 (41,3)	0,825
Курение, n (%)	70 (39,8)	39 (35,8)	0,501
ХБП, n (%)	81(46,1)	64(58,6)	**0,022**
САД, мм рт. ст.*	112 [105; 129]	115 [102; 126]	0,887
ДАД, мм рт. ст.*	70 [70; 80]	70 [70; 80]	0,598
BNP, пг/мл*	744 [295; 1457]	915 [396; 1538]	0,668
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73 ^{2})*	91,1 [78,6; 96,0]	83,3 [69,4; 91,9]	**0,008**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], АГ- артериальная гипертония, ИМ - инфаркт миокарда, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление

По результатам сравнительного анализа ЭхоКГ показателей в группе с ХСНнФВ и ФП с шириной комплекса QRS ≥ 130 мс выявлено более выраженное ремоделирование левых камер сердца и снижение ФВ ЛЖ в сопоставлении с пациентами группы с QRS ≤ 130 мс [31] «Таблица 3.10».

Таблица 3.10 – Сравнительная оценка параметров эхокардиографии в группах узкого и широкого комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий [31]

Параметр	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 176)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 109)	p
ЛП, мм*	4,9 [4,5; 5,3]	5,05 [4,7; 5,4]	**0,046**
Объём ЛП, мл*	110 [90; 136]	120 [99; 146]	**0,032**
КДР, см*	6,5 [6,0; 7,0]	6,8 [6,3; 7,5]	**0,001**
КСР, см*	5,5 [4,8; 6,0]	5,7 [5,2; 6,4]	**0,002**
КДО, мл*	183 [157; 224]	243 [201,7; 299]	**0,001**
КСО, мл*	127 [105; 157]	169 [141; 219]	**0,001**
ФВЛЖ, %*	29 [25; 33]	28 [24; 33]	**0,001**
СДЛА, мм рт. ст.*	40 [32; 51]	45 [35; 54]	0,101

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Статистический анализ параметров ХМ ЭКГ показал значимо большее количество пробежек ЖТ/сутки у пациентов в группе с шириной комплекса QRS ≥ 130 мс, остальные показатели в группах были сопоставимы [31] «Таблица 3.11».

Таблица 3.11 – Сравнительная оценка параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий [31]

Параметр	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 176)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 109)	p
Средняя ЧЖС, уд/мин*	78 [67; 90]	80 [68; 88]	0,921
Макс. ЧЖС, уд/мин*	126 [106; 154]	122 [107; 136]	0,144
Мин. ЧЖС, уд/мин*	47 [41; 56]	47 [39; 58]	0,962
Общее количество ЖЭС/сутки*	359 [63; 2849]	653 [64; 3456]	0,409
Количество пробежек ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	1 [0; 5]	**0,001**
Общее количество НЖЭС/сутки*	26 [5; 154]	25 [7; 109]	0,597
Количество пароксизмов НЖТ/сутки *	0 [0; 1,5]	0 [0; 3,5]	0,367
Количество пароксизмов ФП/сутки*	2,0 [0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,0]	0,107

П р и м е ч а н и е: * – Me [25 %; 75 %]

Факторный анализ госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности в течение 12-ти месяцев после выписки из стационара у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Из 514 пациентов 189 (36,8 %) больных были повторно госпитализированы в стационар по причине декомпенсации ХСН в течение 12 мес. после выписки из стационара. Доля госпитализированных пациентов в группе с шириной комплекса QRS ≥ 130 мс была сопоставима с пациентами в группе с продолжительностью QRS ≤ 130 мс (QRS ≥ 130 мс - 39,1 % (n = 79) и QRS ≤ 130 мс - 35,3 % (n = 110), p = 0,377). Количество госпитализированных пациентов с ХСНнФВ и ФП по сравнению с больными ХСНнФВ и СР статистически значимо было больше по причине повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (при ФП – 135 (47,3 %), при СР – 54 (23,6 %), p < 0,001). Среди пациентов с ХСНнФВ и СР с продолжительностью комплекса QRS ≥ 130 мс и QRS ≤ 130 мс доля повторно госпитализированных больных по причине ХСН составила 31 % (n = 29) и 18 % (n

= 25), соответственно, что было статистически значимым (p = 0,025). Количество пациентов с ФП, госпитализированных в группе с QRS ≤ 130 мс (48,2 %, n = 85) было сопоставимым с числом больных в группе с QRS ≥ 130 мс (45,9 %, n = 50), p = 0,690.

Для определения вероятных предикторов госпитализации по причине декомпенсации ХСН, а также их взаимовлияния друг на друга был выполнен факторный анализ пациентов, у которых была зарегистрирована в течение 12-ти мес. после выписки из стационара госпитализация в связи с ХСН. В факторный анализ были включены традиционные факторы риска: пол, возраст, курение, ишемический генез ХСН, СД 2 типа, ФВ ЛЖ, ФК ХСН по NYHA, СКФ CKD-EPI, концентрация BNP, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс, а также ФП, средняя ЧЖС по ХМ ЭКГ.

Критерий сферичности Бартлетта < 0,001 и критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина со значением 0,600 показали, что к изучаемой выборке может быть применён факторный анализ.

С помощью факторного анализа вышеперечисленных факторов были определены основные компоненты. Значимой принимались компоненты собственное значение, которых было выше 1,0 как видно из графика на «Рисунке 3.4» и при проведении факторного анализа было выявлено 5 главных компонент, чьи суммы квадратов нагрузок извлечения были больше 1,0 «Таблица 3.12».

Рисунок 3.4 – Диаграмма факторного анализа для общей когорты больных (n = 514)

При проведении факторного анализа было выявлено 5 главных компонент, чьи суммы квадратов нагрузок извлечения были больше 1,0 «Таблица 3.12».

Таблица 3.12 – Суммарная объяснённая дисперсия компонентов

Компонент	Первичные собственные значения			Повёрнутая сумма квадратов нагрузки		
	Сумма	процент дисперсии	Совокупный процент	Сумма	процент дисперсии	Совокупный процент
1	2,285	19,042	19,042	1,958	16,313	16,313
2	1,582	13,186	32,227	1,650	13,750	30,063
3	1,341	11,173	43,400	1,343	11,189	41,252
4	1,275	10,627	54,027	1,279	10,656	51,908
5	1,040	8,669	62,695	1,195	9,955	61,864

Далее была построена матрица компонент с применением выявленных компонент и после матрицу компонент преобразовали в матрицу повернутых компонент, с выявлением ассоциаций всех включенных в факторный анализ факторов «Таблица 3.13». В повёрнутой матрице компонент были исключены факторы, которые имели факторную нагрузку менее 0,5, то есть не анализировались корреляции слабой степени.

Таблица 3.13 – Повернутая матрица компонентов [a, b]

Фактор	Компонент				
	1	2	3	4	5
Мужской пол	–	0,816	–	–	
Возраст, лет	0,800	–	–	–	
ФК ХСН по NYHA	0,536	–	–	–	
СД 2 типа	–	–	–	–	0,828
Ишемический генез ХСН	0,701	–	–	–	–
Курение	–	–	–	–	–

Продолжение таблицы 3.13

Фактор	Компонент				
	1	2	3	4	5
ФП	–	0,853	–	–	–
Средняя ЧЖС по ХМ ЭКГ	–	–	0,837	–	–
ФВ ЛЖ, %	–	–	–	-0,882	–
BNP, пг/мл		–	–	–	–
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)	-0,581	–	–	–	–
QRS ≥ 130 мс	–	–	-0,706	–	–

П р и м е ч а н и е – метод выделения факторов: метод главных компонент, метод вращения: варимакс с нормализацией Кайзера, a - вращение сошлось за 7 итераций, b - в фазе анализа используются только наблюдения, для которых госпитализация =1

В группе пациентов, у которых в течение 12-ти мес. после выписки из стационара был эпизод повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН по данным анализа первой компоненты, выявлена сильная прямая связь между возрастом, ФК ХСН и с ишемической причиной ХСН и обратная средней степени связь СКФ по CKD-EPI «Таблица 3.13». Анализируя полученные результаты, можно предположить, что госпитализация по причине ухудшения течения ХСН ассоциирована с более старшим возрастом, низкой СКФ по CKD-EPI и ишемической этиологией ХСН.

Анализ второй компоненты показал значимые прямые связи мужского пола и ФП, что является вполне логичным, так как в изучаемой выборке пациентов 95,8 % больных с ФП были мужчинами и у пациентов с ФП частота госпитализации по причине СН была значимо выше по сравнению с пациентами с СР (при ФП – 135 (47,3 %), при СР – 54 (23,6 %), $p < 0,001$) «Таблица 3.13».

В третьей компоненте средняя ЧЖС по ХМ ЭКГ имела обратную связь с длительностью комплекса QRS ≥ 130 мс «Таблица 3.13». Данный факт позволяет предположить, что госпитализация пациентов по причине ухудшения течения ХСН ассоциирована с высокой ЧЖС, но не с расширением комплекса QRS ≥ 130 мс у пациентов с ФП. Что также подтверждается данными ХМ ЭКГ, по результатам

которого Me средней ЧЖС у пациентов с СР 68 [60; 78] значимо меньше, чем у пациентов с ФП - 79 [68; 90], p < 0,001.

В четвертой компоненте показана обратная сильная ассоциация госпитализации по причине декомпенсации ХСН с ФВ ЛЖ «Таблица 3.13». Также по данным однофакторного анализа выявлено, что у пациентов, госпитализированных по причине ХСН, ФВ ЛЖ была статически значимо меньше, чем у больных без данного события в течение 12-ти мес. после выписки из стационара (30 [24; 35] vs 30 [25; 37], p = 0,017).

По данным пятой компоненты выявлена сильная ассоциация госпитализации по причине декомпенсации ХСН с СД 2 типа «Таблица 3.13».

Анализ смертности в течение 12-ти месяцев после выписки из стационара у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Смертность в течение 12-ти мес. наблюдения среди всех пациентов составила 19,5 % (n = 100). Сравнительный межгрупповой анализ частоты летальных исходов в группах в зависимости от продолжительности QRS был сопоставим: группа широкого QRS – 34 (17 %), группа узкого комплекса – 66 (21 %), p = 0,227 «Рисунок 3.5».

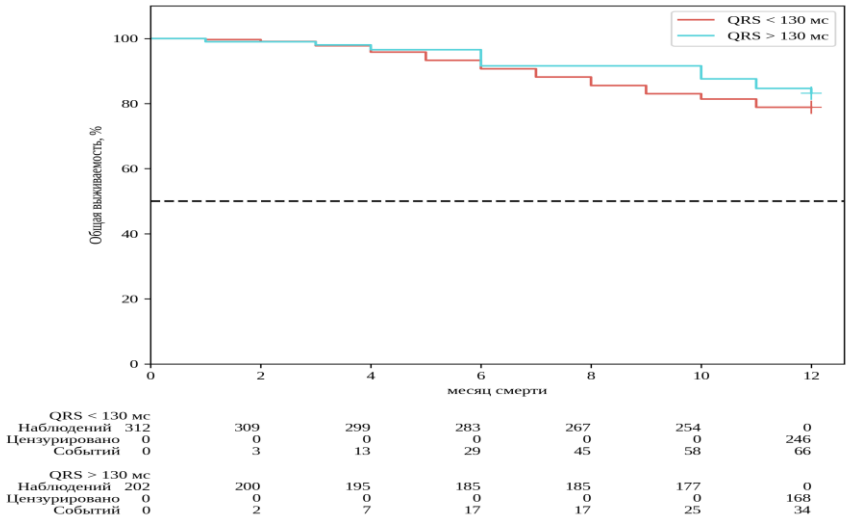


Рисунок 3.5 – Кривая общей выживаемости в зависимости от значения QRS в течение 12-ти месяцев после выписки из стационара (критерий Log Rank p = 0,195)

Выживаемость у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с СР при анализе Каплана-Майера была статистически значимо хуже «Рисунок 3.6».

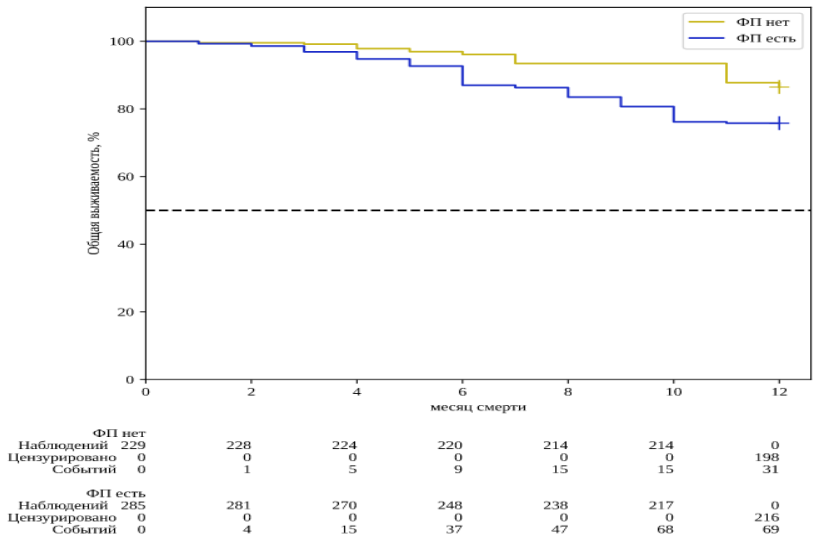


Рисунок 3.6 – Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия фибрилляции предсердий в течение 12-ти месяцев после выписки из стационара (критерий Log Rank p < 0,001)

Число летальных исходов в группах в зависимости от наличия или отсутствия ФП и ширины комплекса QRS представлено в «Таблице 3.14». Смертность у пациентов с ФП наблюдалась статистически значимо чаще, чем у больных с СР (p = 0,001) [31]. Ширина комплекса QRS не влияла на смертность у пациентов в группах с СР и ФП.

Таблица 3.14 – Частота летальных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от основного ритма и ширины комплекса QRS [31]

Параметр	Пациенты с синусовым ритмом (n = 229)			Пациенты с фибрилляцией предсердий (n = 285)		p
Всего, n (%)	31 (13,5)			69 (24,2)		**0,003**
В группах, n (%)	Группа пациентов с QRS ≤ 130 мс (n = 136)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 мс (n = 93)	p	Группа пациентов с QRS ≤ 130 (n = 176)	Группа пациентов с QRS ≥ 130 (n = 109)	p
	22 (16)	9 (10)	0,225	44 (25)	25 (23)	0,801

Для определения предикторов общей смертности был применен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с использованием метода обратного пошагового включения ковариат по Вальду.

Были проанализированы стандартные факторы риска: пол, возраст, ИМТ, курение, ишемический генез ХСН, ПИКС, СД 2 типа, ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, СДЛА, СКФ CKD-EPI, средняя ЧЖС по ХМ ЭКГ, САД, концентрация BNP, ширина QRS, продолжительность комплекса QRS ≥ 130 мс, повторные госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Независимыми предикторами общей смертности в изучаемой выборке пациентов явились: ФП, СДЛА, СКФ CKD-EPI и курение «Таблица 3.15».

Таблица 3.15 – Результаты многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов риска наступления общей смертности у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в течение 12-ти месяцев после выписки

Параметр	Многофакторный анализ			
	Коэффициент B	OP	95 % ДИ	p
ФП	0,742	2,099	1,093 – 4,031	**0,026**
СДЛА	0,030	1,031	1,010 – 1,051	**0,003**
СКФ по CKD-EPI	- 0,023	0,977	0,959 – 0,959	**0,015**
Курение	- 0,859	1,529	1,015 – 2,304	**0,042**

П р и м е ч а н и е – p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо, OP - отношение рисков (Hazard ratio), ДИ - доверительный интервал, B - регрессионный коэффициент

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми независимыми предикторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0{,}742 \times X_{\text{ФП: ФП есть}} - 0{,}859 \times X_{\text{курение: курение нет}} - 0{,}023 \times X_{\text{СКФ}} + 0{,}030 \times X_{\text{СДЛА}}) \quad (5)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск общей смертности для i-того элемента наблюдения (в %);

$h_0(t)$ – базовый риск общей смертности за определенный временной период t (в %);

$X_{\text{ФП: ФП есть}}$ – ФП (0 – ФП нет, 1 – ФП есть);

$X_{\text{курение: курение нет}}$ – курение (0 – курение есть, 1 – курение нет);

$X_{\text{СКФ}}$ – СКФ, $X_{\text{СДЛА}}$ – СДЛА (мм рт.ст.).

Заключение

Таким образом, ретроспективный анализ данных пациентов с ХСНнФВ в зависимости от продолжительности комплекса QRS показал, что расширение

комплекса QRS сопровождается повышением частоты повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов с СР. У пациентов с ХСНнФВ и ФП частота госпитализаций в связи с ХСН статистически значимо выше, чем при СР, и не зависит от продолжительности комплекса QRS [31]. Мужской пол, ишемическая этиология ХСН, снижение почечной функции, ФК ХСН, ФП, высокая частота ЧЖС, низкая ФВ ЛЖ и СД 2 типа были ассоциированы с повторной госпитализацией по причине декомпенсации ХСНнФВ в изучаемой выборке. В настоящем исследовании у пациентов с ХСНнФВ и ФП не было установлено значимого влияния показателя ширины QRS на смертность [31]. Среди независимых предикторов смертности ФП повышала ее риск наступления в 2,099 раза (95 % 1,093 – 4,031), $p < 0,026$.

3.2 Усовершенствование техники позиционирования эндокардиальных электродов устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

Модификация имплантации желудочковых электродов устройства модуляции сердечной сократимости.

В настоящем исследовании 60-ти пациентам имплантация устройства МСС проводилась с предварительным проведением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон позиционирования ЖЭ и 40 пациентам имплантация электродов выполнялась по стандартным критериям имплантации электростимулирующих устройств.

Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по основным исходным параметрам, данные представлены в «Таблице 3.16».

Таблица 3.16 – Сравнительная демографическая и клинико-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от проведения сцинтиграфии миокарда перед имплантацией системы модуляции сердечной сократимости

Параметр	Сцинтиграфия миокарда + ** (n = 60)	Сцинтиграфия миокарда -*** (n = 40)	p
Возраст, лет *	59 [56; 66]	60,5 [54; 66]	0,640
Мужчины / женщины, n (%)	51 (85) / 9 (15)	32 (80) / 8 (20)	0,514
ИМТ, кг/м^2*	30 [27; 35]	29 [25; 32]	0,087
Этиология ХСН: - ишемическая, n (%) - неишемическая, n (%)	 31 (52) 29 (49)	 23 (50) 17 (50)	0,567
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%)	 24 (40) 36 (60)	 17 (43) 23 (57)	0,804
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 48]	18 [18; 36]	0,054
Длительность ФП, мес. *	24 [12; 48]	18 [4; 60]	0,559
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 30 (50) 30 (50)	 20 (50) 20 (50)	1,000
СД 2 типа, n (%)	19 (31,1)	11 (27,5)	0,656
ФВ ЛЖ, % *	35 [29; 37]	30 [27; 37]	0,150
КДО, мл*	202 [171; 247]	201 [173; 256]	0,868
КСО, мл	135 [107; 169]	143 [116; 170]	0,631
КДР, мм*	66 [62; 70]	68 [62; 71]	0,592
КСР, мм*	53 [48; 61]	56 [50; 61]	0,401
ЛП, мм*	47 [44; 55]	46 [40; 50]	0,181
Объем ЛП, мл*	106 [87; 138]	110 [86; 144]	0,687
СДЛА, мм рт. ст.*	33 [28; 39]	34 [24; 40]	0,781
NT-proBNP, пг/мл.*	1210 [454; 3301]	1325 [711; 2911]	0,975
QRS, мс*	110 [102; 128]	120 [105; 130]	0,212

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], ** - сцинтиграфия миокарда проводилась, *** - сцинтиграфия миокарда не проводилась

Среди 100 пациентов с имплантированными устройствами МСС, LS-электрод преимущественно был позиционирован в область средней и нижней трети МЖП, а RV-электрод – в область верхней и средней трети МЖП «Рисунок 3.7».

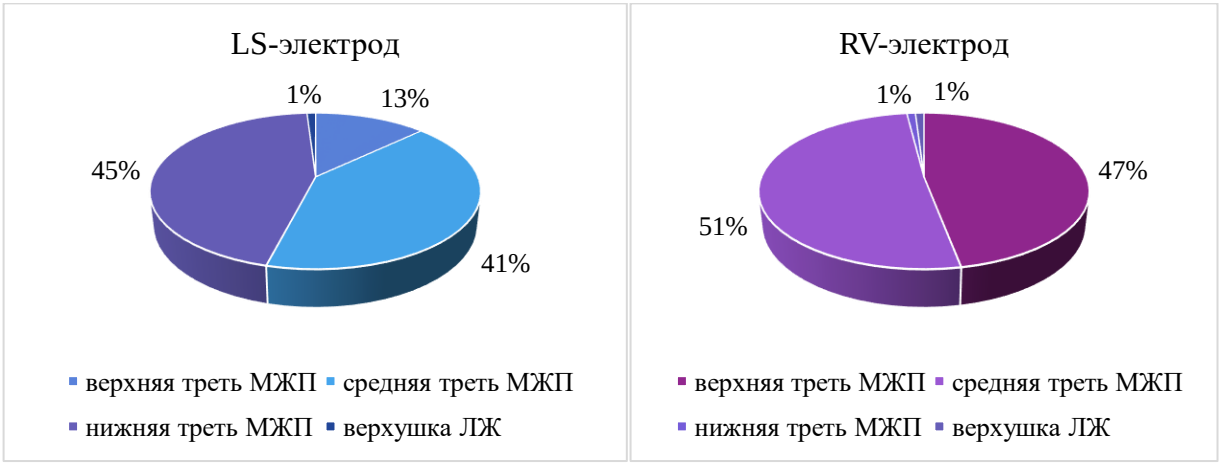


Рисунок 3.7 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости в общей когорте пациентов (n = 100)

В группе пациентов, которым имплантация устройства МСС проводилась без предварительного проведения сцинтиграфии миокарда расположение LS-электрода было преимущественно в области нижней и средней трети МЖП, а RV-электрода– в области верхней и средней трети МЖП «Рисунок 3.8».

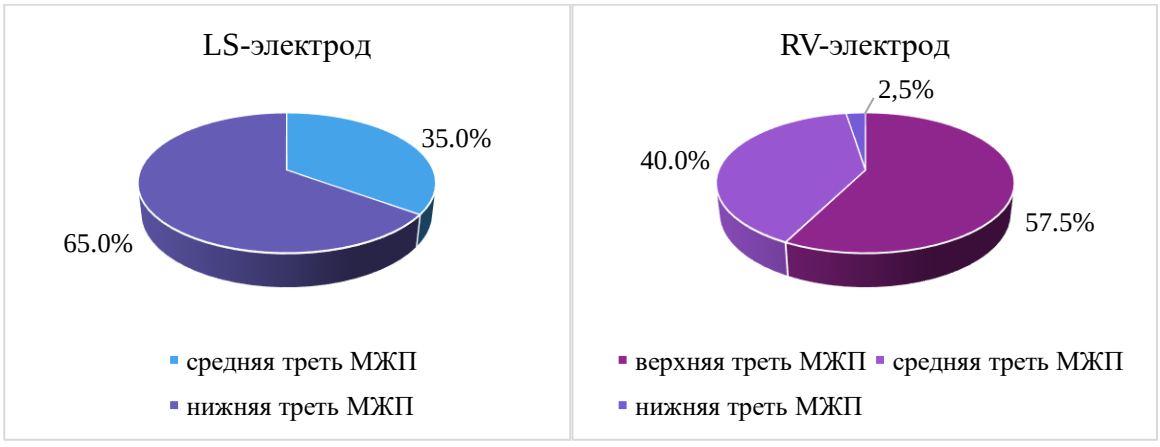


Рисунок 3.8 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов в группе (n = 40) имплантации без применения сцинтиграфии миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ

По результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ местом фиксации LS-электрода была верхняя (21,7 %), средняя (45 %) и нижняя треть МЖП (31,7 %), RV-электрода верхняя (40 %) и и средняя треть МЖП (58,3 %) «Рисунок 3.9».

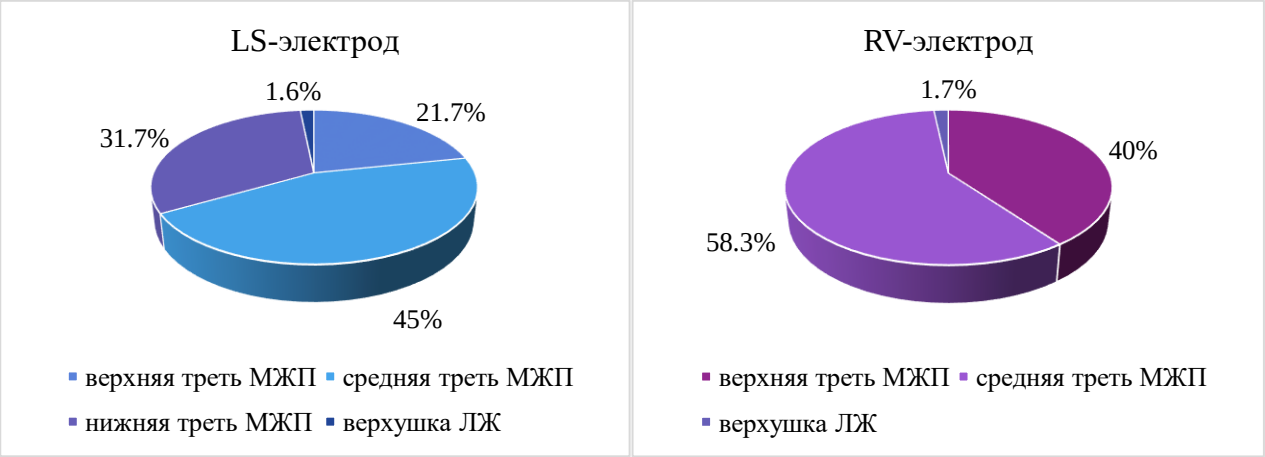


Рисунок 3.9 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов в группе (n = 60) имплантации с применением сцинтиграфии миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ

Сравнительный анализ параметров перфузии у пациентов ишемического и неишемического генеза ХСН показал, что по анализируемым параметрам имеются статистически значимые отличия. Как видно из «Таблицы 3.17», показатели, отражающие глубину и площадь дефекта перфузии ЛЖ в состоянии покоя, а также интегральный показатель TPD значимо выше у пациентов в группе ишемической ХСН. Данные различия являются закономерными и вызваны наличием у пациентов с ишемическим генезом ХСН обширных или крупных дефектов перфузии, которые отражают необратимое очаговое поражение вследствие перенесенного инфаркта миокарда. Эти дефекты перфузии имеют связь с областями коронарного кровоснабжения у пациентов с ИБС. В то время как у пациентов в группе неишемического генеза ХСН значения SRS, Extent и TPD имеют незначительную степень выраженности. Дефекты перфузии миокарда у пациентов с неишемической ХСН имели мозаично-неравномерный характер без связи с бассейнами кровоснабжения коронарных артерий.

Таблица 3.17 – Сравнительный анализ параметров перфузии по данным сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической и неишемической этиологией хронической сердечной недостаточности

Параметр	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности, (n = 31)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности, (n = 29)	p
SRS*	24 [17; 34]	8 [6; 11]	**0,001**
Extent, %*	44 [29,5; 52]	12 [9; 17]	**0,001**
TPD, %*	36,5 [23; 52]	10 [8; 14]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], SRS – (стр. 58), Extent – (стр. 58), TPD – (стр. 58)

Анализ накопления РФП по интенсивности (относительно максимума) и по баллам SRS в зонах имплантации, как видно из «Таблицы 3.18» и «Таблицы 3.19», как по интенсивности накопления, так и по баллам в группе ишемической этиологии ХСН в зонах позиционирования ЖЭ были значимо хуже показатели перфузии по сравнению с неишемической этиологией ХСН. По базальному сегменту передне-перегородочной локализации показатели были сопоставимы в обеих группах.

Таблица 3.18 – Результаты сцинтиграфии миокарда по интенсивности накопления радиофармпрепарата (относительно максимума) у пациентов в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности

Сегменты левого желудочка	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 31)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 29)	p
2*	50 [48; 56]	51 [45; 53]	0,385
3*	39 [23; 45]	47 [38; 57]	**0,003**
8*	57 [43; 73]	75 [67; 77]	**0,008**

Продолжение таблицы 3.18

Сегменты левого желудочка	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 31)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 29)	p
9*	61 [54; 70]	72 [65; 74]	**0,029**
14*	45 [32; 73]	76 [68; 79]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], показатель интенсивности накопления РФП выражается в %

Таблица 3.19 – Результаты сцинтиграфии миокарда по баллам у пациентов в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности

Сегменты левого желудочка	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 31)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 29)	p
2*	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,443
3*	2 [2; 3]	2 [1; 2]	**0,008**
8*	1 [0; 2]	0 [0; 1]	**0,003**
9*	1 [0; 1]	0 [0; 1]	**0,014**
14 *	2 [0; 2]	0 [0; 1]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Таким образом, преимущественно у пациентов в группе ишемического генеза ХСН при позиционировании ЖЭ мы ориентировались на данные перфузии РФП в области МЖП. На томосцинтиграммах очагово-рубцовое поражение верхушечного сегмента и базального и среднего сегментов перегородочной областей ЛЖ были определены у 14 пациентов (45 %) из 31 с ИБС, из них у 5 пациентов (16 %) было поражение всех сегментов передне- и нижне-перегородочной областей, у 4 (13 %)– только верхушечный, базальные и средние сегменты передне-перегородочной стенки ЛЖ и у 5 пациентов (16 %) было поражение базальных и средних сегментов нижне-перегородочной стенки ЛЖ. По результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое у пациентов с ИБС LS-электрод был имплантирован у 8-ми пациентов в верхнюю треть МЖП, у 12-ти в среднюю треть

МЖП, у 10-ти – в нижнюю треть МЖП. RV-электрод был имплантирован у 13-ти пациентов в верхнюю треть МЖП, у 17-ти в среднюю треть МЖП. У 1-го пациента в связи с обширным очагово-рубцовым поражением МЖП по данным сцинтиграфии миокарда, низкой чувствительностью и высоким ПС во время интраоперационного тестирования электроды LS и RV фиксированы в области верхушки ЛЖ.

У пациентов с неишемической этиологией ХСН перфузия МЖП была удовлетворительной во всех сегментах, кроме базального сегмента нижне-перегородочной области, где было выявлено сниженное накопление РФП, которое соответствовало мелкоочаговому фиброзу «Таблица 3.18» и «Таблица 3.19».

Сравнительный анализ позиционирования ЖЭ в зависимости от проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда показал значимое отличие в отношении LS-электрода «Таблица 3.20».

Таблица 3.20 – Сравнительный анализ позиционирования электродов в зависимости от проведения сцинтиграфии миокарда

Параметр	Сцинтиграфия миокарда -* (n = 40)		Сцинтиграфия миокарда +** (n = 60)		p***	p
	LS-электрод	RV-электрод	LS-электрод	RV-электрод		
Позиционирование электродов:						
- верхняя треть МЖП., n (%)	0 (0)	57,5 (23)	21,7 (13)	40 (24)	**0,002**	0,086
- средняя треть МЖП., n (%)	35 (14)	40 (16)	45 (27)	58,3 (35)	0,319	0,072
- нижняя треть МЖП., n (%)	65 (26)	2,5 (1)	31,7 (19)	0 (0)	**0,001**	0,218
- верхушка ЛЖ, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,6 (1)	1,7 (1)	0,412	0,412

Примечание – p*** - сравнение LS-электродов в группах, p - сравнение RV-электродов, * - сцинтиграфия миокарда не проводилась, ** - сцинтиграфия миокарда проводилась

У пациентов в группе имплантации ЖЭ по стандартным критериям имплантации электростимулирующих устройств LS-электрод был преимущественно имплантирован в нижней трети МЖП (p = 0,001). Это можно объяснить приоритетной имплантацией первым этапом RV-электрода в верхнюю треть МЖП ввиду того, что он является первым в восприятии сигнала от миокарда.

Анализ расположения электродов с учетом проведения перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ и этиологии ХСН для оценки сопоставимости их локализации внутри групп показал, что в случае имплантации электродов без предварительного проведения сцинтиграфии миокарда в покое расположение LS-электрода (p = 0,973), и RV-электрода (p = 0,684), в группах как с ишемической, так и неишемической, причиной ХСН не имело статически значимых различий «Рисунок 3.10» и «Рисунок 3.11».

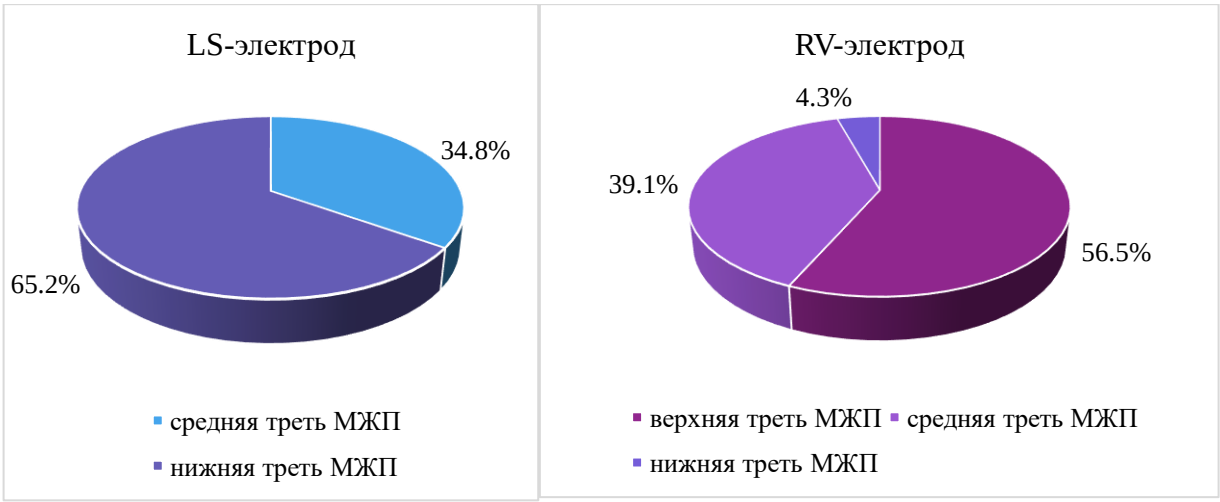


Рисунок 3.10 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе (n = 23) имплантации без применения сцинтиграфии миокарда

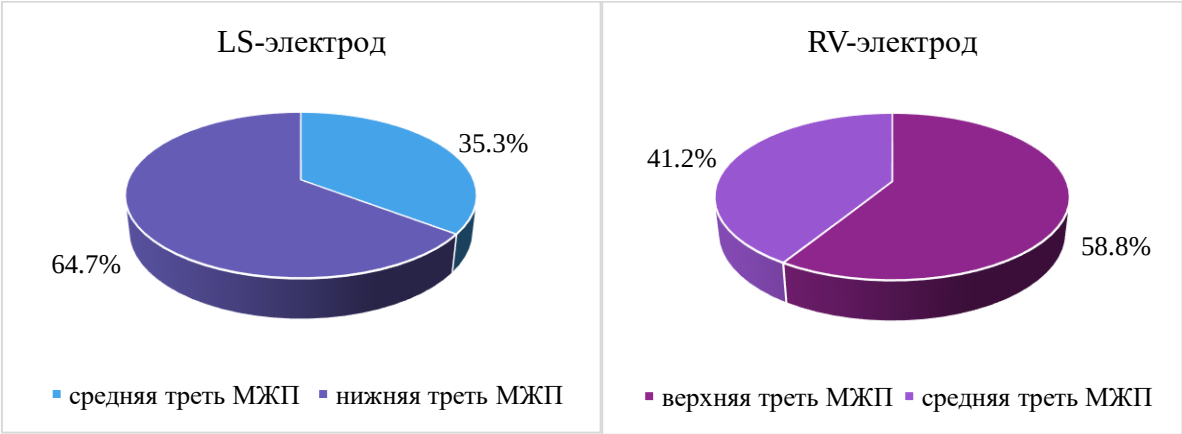


Рисунок 3.11 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе (n = 17) имплантации без применения сцинтиграфии миокарда

В группе пациентов, которым имплантация ЖЭ проводилась с предварительным проведением сцинтиграфии миокарда для определения наиболее оптимальных зон перфузии РФП, также расположение LS (p = 0,570) и RV (p = 0,395) электродов была сопоставимой по локализации независимо от этиологии ХСН «Рисунок 3.12» и «Рисунок 3.13».

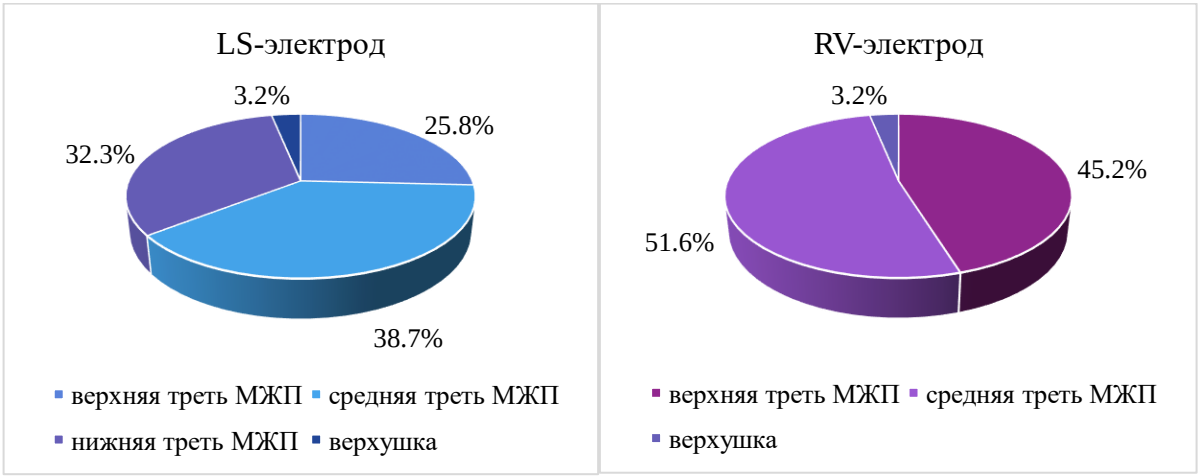


Рисунок 3.12 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе (n = 31) имплантации с применением сцинтиграфии миокарда

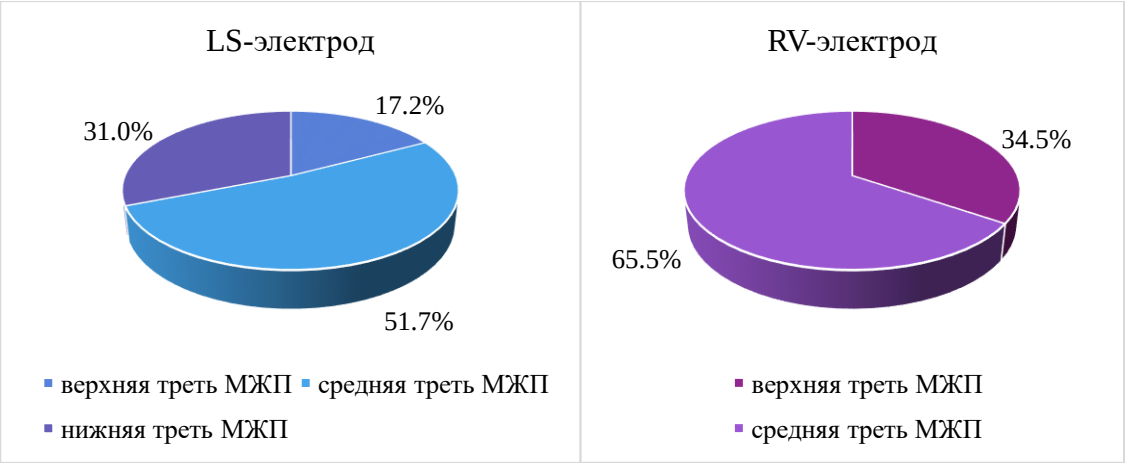


Рисунок 3.13 – Локализация электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе (n = 29) имплантации с применением сцинтиграфии миокарда

Таким образом, исходя из данного анализа можно сделать заключение, что группы были сопоставимы по расположению электродов независимо от этиологии ХСН, а значит можно ожидать сопоставимую эффективность терапии МСС в отношении ремоделирования миокарда внутри группы в зависимости от выполнения перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ перед имплантацией устройства МСС. В связи с чем для оценки эффективности МСС терапии в зависимости от предварительного выполнения сцинтиграфии миокарда с целью определения оптимальных зон позиционирования ЖЭ был выполнен сравнительный анализ основных показателей ремоделирования ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ у пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН.

У пациентов с ишемическим генезом ХСН как в группе стандартной имплантации ЖЭ, так и в группе с позиционированием электродов в область наилучших зон перфузии РФП отмечалась значимая положительная динамика в виде уменьшения объёма ЛП, КДО, КСО и увеличения ФВ ЛЖ через 12 мес. наблюдения по сравнению с исходными данным. Однако, при сравнительном анализе параметров ремоделирования ЛЖ данных групп было выявлено, что у пациентов, которым ЖЭ были имплантированы в зоны наименьшего очагово-

рубцового поражения МЖП Me КДО и КСО ЛЖ были меньше и достигли статистически значимых критериев по сравнению с группой имплантации ЖЭ по стандартной методике. Данные представлены в «Таблице 3.21».

Таблица 3.21 – Сравнительный анализ эхокардиографических параметров через 12 месяцев наблюдения в зависимости от предварительного проведения сцинтиграфии миокарда у пациентов с ишемической хронической сердечной недостаточностью

Параметр	Сцинтиграфия миокарда **-*** (n = 23)	Сцинтиграфия миокарда +** (n = 31)	p***
Объём ЛП, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	115 [86; 157]	113 [90; 140]	0,791
12 месяцев	101 [77; 142]	95 [70; 110]	0,346
p	**0,049**	**0,006**	–
КДО, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	228 [184; 262]	205 [174; 240]	0,267
12 месяцев	209 [191; 235]	180 [155; 200]	**0,003**
p	**0,042**	**0,009**	**–**
КСО, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	150 [120; 180]	135 [109; 167]	0,311
12 месяцев	138 [119; 165]	110 [89; 130]	**0,007**
p	**0,047**	**0,001**	**–**
ФВ ЛЖ, %, Me [25 %; 75 %]			
исходно	31 [25; 36]	33 [28; 37]	0,336
12 месяцев	36 [30; 42]	38 [34; 41]	0,613
p	**0,001**	**0,001**	–

П р и м е ч а н и е – p*** - сравнение параметров между группами, p - сравнение параметров исходно и через 12 мес., * - сцинтиграфия миокарда не проводилась, ** - сцинтиграфия миокарда проводилась

У пациентов в группе неишемического генеза ХСН отмечалась также значимое обратное ремоделирование параметров ЛЖ, в то время как уменьшение Me объема ЛП не достигло значимой динамики как в группе стандартной имплантации ЖЭ, так и в группе с предварительным выполнением перфузионной сцинтиграфии миокарда перед оперативным вмешательством. Важно отметить, что значимых различий выявлено не было независимо от способа имплантации ЖЭ. Вероятнее всего, это обусловлено наличием мелких очагов фиброза у пациентов с неишемической ХСН, которые не имеют принципиального значения при позиционировании электродов. Значимость фиброза у пациентов с неишемической ХСН возрастает в случае крупных очагов в области МЖП. Но тем не менее, в настоящем исследовании мы ориентировались на данные перфузии МЖП у пациентов для позиционирования электродов в группе неишемической этиологии ХСН в том числе. Результаты представлены в «Таблице 3.22».

Таблица 3.22 – Сравнительный анализ эхокардиографических параметров через 12 месяцев наблюдения в зависимости от предварительного проведения сцинтиграфии миокарда у пациентов с неишемической хронической сердечной недостаточностью

Параметр	Сцинтиграфия миокарда – ** (n = 17)	Сцинтиграфия миокарда + *** (n = 29)	p***
Объём ЛП, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	106 [86; 144]	97 [77; 139]	0,696
12 месяцев	105 [75; 125]	95 [70; 125]	0,476
p	0,593	0,225	–
КДО, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	194 [159; 232]	202 [144; 278]	0,661
12 месяцев	180 [120; 204]	167 [135; 235]	0,799
p	**0,050**	**0,004**	**–**

Продолжение таблицы 3.22

Параметр	Сцинтиграфия миокарда –** (n = 17)	Сцинтиграфия миокарда +*** (n = 29)	p***
КСО, мл, Me [25 %; 75 %]			
исходно	133 [109; 163]	132 [96; 201]	0,942
12 месяцев	110 [61; 143]	105 [80; 135]	0,967
p	**0,007**	**0,039**	–
ФВ ЛЖ, %, Me [25 %; 75 %]			
исходно	30 [26; 36]	35 [29; 37]	0,286
12 месяцев	37 [30; 47]	40 [35; 46]	0,336
p	**0,002**	**0,001**	–

П р и м е ч а н и е – p*** - сравнение параметров между группами, p - сравнение параметров исходно и через 12 мес., ** - сцинтиграфия миокарда не проводилась, *** - сцинтиграфия миокарда проводилась

С целью оценки преимущества применения усовершенствованного протокола позиционирования электродов перед стандартной методикой имплантации электродов устройства МСС выполнен анализ интраоперационных параметров электродов в обеих группах.

Сравнительный анализ выявил, что в группе больных, где ЖЭ были имплантированы в наиболее оптимальные зоны перфузии РФП по данным сцинтиграфии миокарда средние значения ПС на RV и LS электродах были значимо ниже, а средние значения амплитуды R-волны были значимо выше в сопоставлении с группой имплантации электродов по стандартной методике. Импеданс ЖЭ в обеих группах был в пределах нормальных значений, хотя были выявлены статически значимые различия, которые не имели клинического значения. Данные представлены в «Таблице 3.23».

Таблица 3.23 – Интраоперационные параметры электродов в зависимости от проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое в общей когорте пациентов (n = 100)

Параметр	Сцинтиграфия миокарда –** (n = 40)		Сцинтиграфия миокарда +*** (n = 60)		p***	p
	RV-электрод	LS-электрод	RV-электрод	LS-электрод		
ПС, В, M ± SD	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,98 ± 0,2	0,95 ± 0,2	**0,001**	**0,001**
Амплитуда R-волны, мВ, M ± SD	10,8 ± 3,4	9,7 ± 1,7	13,1 ± 2,2	12,1 ± 3,2	**0,001**	**0,001**
Импеданс, Ом, M ± SD	874 ± 85	801± 83	796 ± 81	829 ± 114	**0,001**	**0,024**

П р и м е ч а н и е – p*** - сравнение исходных параметров на RV-электроде между группами, p - сравнение исходных параметров на LS-электроде между группами, ** - сцинтиграфия миокарда не проводилась, *** - сцинтиграфия миокарда проводилась, ПС – порог стимуляции

Статистический анализ интраоперационных параметров электродов в зависимости от этиологии ХСН как в группе ишемической, так и неишемической ХСН показал сопоставимые результаты в пользу применения перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ перед имплантацией ЖЭ устройства МСС. Результаты подробно представлены в «Таблица 3.24» и «Таблица 3.25». Необходимо отметить, более низкие ПС на ЖЭ и высокая амплитуда R волны в группе пациентов с имплантацией ЖЭ в зоны с наилучшей перфузией РФП обусловлены наименьшим очагово-рубцовым поражением миокарда и меньшим фиброзом в области МЖП.

Таблица 3.24 – Интраоперационные параметры электродов в зависимости от проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое у пациентов с ишемической этиологией хронической сердечной недостаточности

Параметр	Сцинтиграфия миокарда –** (n = 29)		Сцинтиграфия миокарда +*** (n = 31)		p***	p
	RV-электрод	LS-электрод	RV-электрод	LS-электрод		
ПС, В, M ± SD	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,5	1,01 ± 0,2	0,95 ± 0,1	**0,046**	**0,004**
Амплитуда R-волны, мВ, M ± SD	11,1 ± 3,7	10,2 ± 1,3	13,5 ± 2,2	11,7 ± 2,6	**0,006**	**0,047**
Импеданс, Ом, M ± SD	889 ± 90	812 ± 81	804 ± 92	832 ± 111	**0,001**	0,406

П р и м е ч а н и е – p*** - сравнение исходных данных на RV-электроде между группами, p* - сравнение исходных данных на LS-электроде между группами, ** - сцинтиграфия миокарда не проводилась, *** - сцинтиграфия миокарда проводилась, ПС – порог стимуляции

Таблица 3.25 – Интраоперационные параметры электродов в зависимости от проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда в покое у пациентов с неишемической этиологией хронической сердечной недостаточности

Параметр	Сцинтиграфия миокарда –** (n = 17)		Сцинтиграфия миокарда +*** (n = 29)		p***	p
	RV-электрод	LS-электрод	RV-электрод	LS-электрод		
ПС, В, M ± SD	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	**0,001**	**0,007**
Амплитуда R-волны, мВ, M ± SD	10,5 ± 3,2	9,1 ± 2,0	12,8 ± 2,0	12,6 ± 3,9	**0,008**	**0,001**
Импеданс, Ом, M ± SD	860 ± 79	768 ± 84	789± 64	824 ± 120	**0,001**	**0,029**

П р и м е ч а н и е – p*** - сравнение исходных данных на RV-электроде между группами, p - сравнение исходных данных на LS -электроде между группами, ** - сцинтиграфия миокарда не проводилась,*** - сцинтиграфия миокарда проводилась, ПС – порог стимуляции

Среднее время оперативного вмешательства составило 82,5 ± 21,2 мин. Время рентгеновского излучения в среднем составило 6,7 ± 4,3 мин, Me дозы облучения была 28,00 мЗв [14,00; 38,75]. Сравнительный анализ изучаемых

параметров показал статически значимое меньшее время рентгеноскопии и лучевой нагрузки в группе пациентов, которым имплантация устройства МСС проводилась после предварительного определения наиболее оптимальных зон для позиционирования ЖЭ по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда «Таблица 3.26».

Таблица 3.26 – Время рентгеновского излучения и доза облучения при позиционировании электродов устройства модуляции сердечной сократимости

Параметр	Сцинтиграфия миокарда –** (n = 40)	Сцинтиграфия миокарда +*** (n = 60)	p
Время, мин, M ± SD	8,12 ± 3,2	5,8 ± 4,6	**0,001**
Доза излучения, мЗв, Me [25 %; 75 %]	38,00 [28,00; 48,00]	17,00 [12,00; 31,00]	**0,001**

П р и м е ч а н и е – ** - сцинтиграфия миокарда не проводилась, *** - сцинтиграфия миокарда проводилась

Учитывая данные анализа, имплантация желудочковых электродов LS и RV в место наименьшего очагово-рубцового поражения/ фиброза по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ позволяет сократить время рентгеноскопии на 28,6 %, и, соответственно лучевую нагрузку на 55,3 %. А в группе пациентов, где позиционирование проводилось с интраоперационным поиском наиболее оптимальной зоны для позиции электродов по стандартным критериям имплантации потребовало значительно большего времени и, соответственно, увеличило лучевую нагрузку на оператора и пациента.

Заключение

Применение перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон для имплантации ЖЭ устройства МСС в сравнении со стандартной методикой имплантации было сопряжено с более выраженным обратным ремоделированием миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН, с сокращанием времени рентгеноскопии и лучевой

нагрузки, а также было ассоциировано с более оптимальными интраоперационными параметрами – ПС и амплитудой R-волны на электродах устройства МСС.

3.3 Интраоперационные и послеоперационные осложнения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения

Всего было проведено 102 оперативных вмешательства по имплантации устройства МСС и всего было зарегистрировано 8,8 % случаев осложнений «Рисунок 3.14».

Рисунок 3.14 – Структура осложнений за 12 месяцев наблюдения у пациентов с устройствами модуляции сердечной сократимости

Интраоперационные осложнения. Всего было зарегистрировано 2 (1,9 % случаев) интраоперационных осложнения. У 2-х пациентов во время оперативного

вмешательства в период проведения электрода в полость ПЖ через трикуспидальный клапан возник устойчивый эпизод желудочковой мономорфной тахикардии с ЧЖС до 240 уд/мин, который сопровождался нестабильной гемодинамикой [4]. Были многочисленные безуспешные попытки перепозиционирования ЖЭ, которые снова вызывали устойчивые пароксизмы ЖТ. Данным пациентам было принято решение не имплантировать устройство МСС, и связи с этим они были исключены из исследования [4].

Послеоперационные осложнения.

При наблюдении за 100 пациентами возникли послеоперационные осложнения доля которых составила 7 % случаев. Среди послеоперационных осложнений необходимо выделить ранние и поздние, а среди них неинфекционные и инфекционные.

К ранним осложнения были отнесены осложнения, которые возникли у пациентов в период госпитализации. В составе ранних осложнений основную часть имели неинфекционные осложнения 3 % (n = 3), которые развились в 1-е сутки после оперативного вмешательства и включали в себя возникновение пневмоторакса, гематомы ложа устройства МСС, эпизод ЖТ, индуцированный МСС [4]. Ранние инфекционные осложнения развились у 2-х пациентов (2 %). Среди поздних осложнений у одного пациента через 2 мес. была обнаружена дислокация одного из ЖЭ (1 %) и у другой пациентки развилась имплантассоциированная инфекция (1%), которая потребовала деимплантацию системы МСС.

При сравнительном анализе осложнений в зависимости от способа имплантации ЖЭ не было выявлено статистически значимых различий (p = 0,337): усовершенстованный способ имплантации ЖЭ (3 %) и стандартная техника позиционирования ЖЭ (4 %). При сопоставлении осложнений, обусловленных ЖЭ, у пациентов, которым позициионирование ЖЭ выполнялось в оптимальные зоны перфузии РФП (0 %) по сравнению со стандартной техникой позиционирования (2%) также не было выявлено значимой разницы (p = 0,08), но стоит подчеркнуть,

что при применении усовершенствованной техники имплантации ЖЭ не возникло ни одного осложнения, которое было бы связано с электродами.

Ниже подробно описаны клинические случаи осложнений.

Клинический случай 1.

У пациента Е., 68 лет в 1-е сутки после операции по данным компьютерной томографии органов грудной клетки левой плевральной полости определялся свободный воздух наибольшим количеством в наддиафрагмальных отделах - на протяжении до 8 см (максимально до 15 см) на аксиальных срезах, в средних отделах плевральной полости - до 2 см, в верхних отделах - до 0,5 - 1,0 см, примерный объем пневмоторакса - около 500 мм^3 [4]. При ЭхоКГ в правых камерах сердца визуализировались электроды стимулирующего устройства, патологического количества жидкости в полости перикарда и признаков повышения центрального венозного давления не было выявлено. С учетом стабильной гемодинамики была выбрана консервативная тактика ведения пациента. При динамическом наблюдении и контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки на 8-е сутки после операции при сравнении с предыдущим исследованием отмечалась положительная динамика в виде регрессирования признаков пневмоторакса. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 2.

У пациента П., 65 лет в раннем послеоперационном периоде на 7-е сутки в области ложа устройства МСС образовалась гематома на фоне антикоагулянтной терапии [4]. Гематома была пунктирована, содержимое удалено в количестве 2 мл. По данным ультразвукового исследования ложе ИГИ над и под зоной расположения ИГИ лоцируется гетерогенное образование размерами в поперечном сечении 2,4 см, в продольном сечении до 4,5 - 5,0 см, не содержащее кровотока – организованная гематома. Гематома была пунктирована. После пункции гематомы на фоне продолженной антибактериальной терапии и скорректированной антикоагулянтной терапии наблюдалась положительная динамика. На 12-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем при

динамических осмотрах на визите 2 мес., 6 мес. и 12 мес. признаков гематомы и инфекции ложа ИГИ не было.

Клинический случай 3.

У пациента Ш., 73 лет в 1-е сутки после имплантации устройства МСС во время наблюдения в отделении реанимации по прикроватному монитору была зарегистрирована пробежка ЖТ, состоящая из 10 комплексов «Рисунок 3.15» [4]. Важно отметить, что причиной ХСН у пациента была ИБС, перенесенный инфаркт миокарда прошлом, ФВ ЛЖ была 30 – 32 %, указания на ЖТ в анамнезе не было. Исходно при проведении ХМ ЭКГ перед имплантацией прибора МСС регистрировался основной ритм сердца в виде постоянной формы ФП и минимальная желудочковая эктопическая активность (1118 ЖЭС/сут) [4].

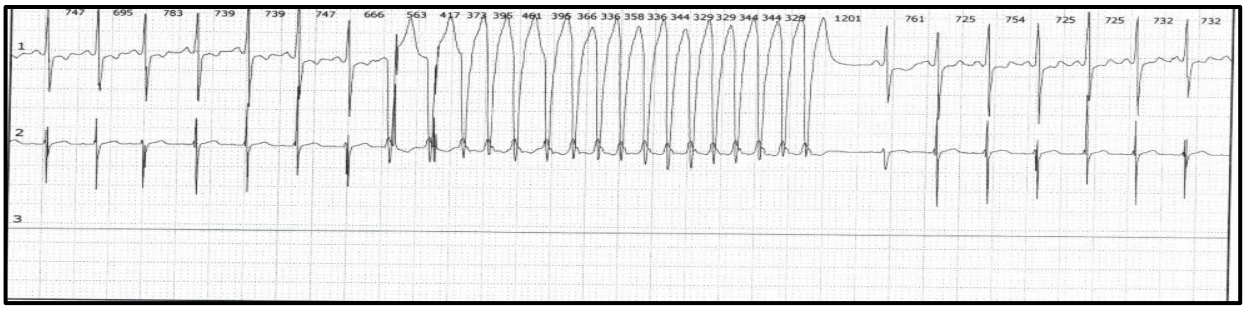


Рисунок 3.15 – Пробежка желудочковой тахикардии, вызванная стимулом устройства модуляции сердечной сократимости [155]

Как видно на представленном рисунке данная пробежка ЖТ была инициирована стимулом устройства МСС в относительно рефрактерный период работы желудочков [4]. В связи с чем была проведена коррекция параметров программирования устройства МСС (оптимизированы параметры стимуляции в соответствии с продолжительностью комплекса QRS и рефрактерными периодами). По данным контрольного ХМ ЭКГ нарушений в работе МСС-устройства и пробежки ЖТ не регистрировались.

Клинический случай 4.

У пациента Ч., 50 лет в раннем послеоперационном периоде отмечался в медиальном углу шва диастаз краев кожи размером 1,5 мм с серозным отделяемым, наложены вторичные узловые швы [4]. Проводилось ежедневная обработка места доступа растворами антисептика (хлоргексидин). По результатам общего анализа

крови выявлялся лейкоцитоз в пределах 11-15 х 10*^{9}/л без повышения температуры и изменения со стороны послеоперационной раны. Проводилась антибактериальная терапия (цефперазон 1г / 2 раза в сутки), смена антибиотика (ванкомицин по 1 г / 2 раза в сутки) с положительной динамикой (лейкоциты 10 х 10*^{9}/л). По данным ЭхоКГ образований на ЖЭ выявлено не было. Швы состоятельные. В дальнейшем при динамическом наблюдении через 2 мес., 6 мес. и 12 мес. ложе устройства МСС клинического осмотра без признаков воспаления, общий анализ крови в норме.

Клинический случай 5.

У пациента Д., 57 лет развилась инфекция ложа в раннем послеоперационном периоде. На 8-е сутки после операции появилась гиперемия послеоперационной раны и было подозрение на поверхностную раневую инфекцию, в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз - 12,1 х 10*^{9}/л, увеличение числа нейтрофилов – 8,8 тыс/мкл, повышение с-реактивного белка до 39 мг/дл, температура тела в норме [4]. Проводилась комбинированная антибиотикотерапия (ванкомицин по 1 г / 2 раза в сутки в/в капельно с имипенем+ циластатин 1 г / 2 раза в сутки в/в капельно). На первую инфузию ванкомицина у пациента развилась аллергическая реакция в виде гипотонии, гиперемии кожи верхней половины тела, слабость, купирована глюкокортикостероидами [4]. Терапия ванкомицином была отменена. На фоне монотерапии имипенем + циластатин 500 мг каждые 8 часов (доза была скорректирована согласно СКФ по CKD- EPI = 51 мл/мин/1,73 м^{2}) по данным анализов крови отмечалась положительная динамика: через 5 дней снижение СРБ до 14,50 мг/дл, однако сохранялся лейкоцитоз – 12,9 х 10*^{9}/л. В связи с этим была продолжена антибактериальная терапия в прежнем объеме. При осмотре послеоперационной раны отмечалась положительная динамика – уменьшение гиперемии, шов состоятельный, флюктуации нет.

На фоне проводимой антибактериальной терапии на 15-е сутки после операции – в общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз без изменения лейкоцитарной формулы (лейкоциты – 11,8 х 10*^{9}/л), уровень С-реактивного белка – 21,90 мг/л, калий – 5,1 ммоль/л, креатинин – 103,7 мкмоль/л. СКФ по CKD – EPI

= 68,58 мл/мин/1,73 м^2. С целью исключения вегетаций на электродах была проведена ЭхоКГ, по данным которой в полости правого предсердия имелся эффект спонтанного эхоконтрастирования; на ЖЭ нельзя было исключить наличие подвижной нитевидной структуры (нить фибрина / вегетация?) [4]. По данным выполненной чреспищеводной ЭхоКГ – дополнительных эхогенных образований в ушках предсердий не было выявлено. В правых камерах сердца визуализировались электроды МСС, на ЖЭ, фиксированном в среднюю часть МЖП отмечалась линейная флотирующая структура ~ 0,6 см – вероятно фибриновые нити или вегетации (дифференцировать достоверно невозможно). Данная ЭхоКГ картина требовала сопоставления с клинико-лабораторными данными для исключения инфекционного эндокардита. На 17-е сутки после операции в общем анализе крови уровень лейкоцитов в норме, по результатам термометрии – температура тела в норме – 36,0-36,6^0 С. Послеоперационная рана с была положительной динамикой, гиперемии не отмечалось, флуктуации на момент осмотра не было. Было принято решение о смене антибактериальной терапии на цилапенем в дозе 1,5 г. в сутки в/в капельном под контролем лабораторных показателей. На 19-е сутки после операции с учетом сохраняющегося лейкоцитоза и подозрением на наличие вегетаций на правожелудочковом электроде МСС решено было провести деимплантацию системы МСС. Однако пациент категорически отказался от вмешательства, был подписан отказ и проведена смена антибактериальной терапии на меропенема тригидрат 1г / 3 раза в сутки в/в на фоне которой через 2-е суток отмечалось увеличение лейкоцитоза (до 13,2 тыс.) с нейтрофильным сдвигом (8,5 тыс.), уровень С-реактивного белка – 4,6 мг/л. На 23 -е сутки после операции выполнена повторная ЭхоКГ, по данным которой на правожелудочковом электроде сохранялись дополнительные структуры: утолщение в виде "муфты" и небольшие флотирующие нитевидные образования [4]. По данным объективного осмотра признаков активно текущего воспалительного процесса не было обнаружено, послеоперационная рана была без признаков воспаления. Во время подробной беседы с пациентом и родственниками было выяснено, что эпизоды повышения лейкоцитов максимально до 16 тыс. в общем анализе крови отмечались у пациента

на протяжении 3-х лет, пациент предоставил подтверждающую данную информацию медицинские документации. Учитывая вышеуказанный анамнез, данные лабораторных и инструментальных исследований было целесообразно проведение операции экстракции системы МСС в связи с риском наличия бактериальных вегетаций на электроде в полости ПЖ. Пациент от оперативного лечения категорически отказывался, с возможными рисками был ознакомлен, письменный отказ был получен. В связи с этим, было принято решение о консервативной тактике ведения. В условиях сохраняющегося лейкоцитоза выполнена смена антибактериальной терапии (на 26-е сутки после операции) с меропенема тригидрата на линезолид в дозе 600 мг / 2 раза в сутки, в/в капельно на 2 недели. На фоне чего отмечалась положительная динамика по данным лабораторных показателей с нормализацией уровня лейкоцитов и СРБ. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Через 1 мес. после выписки пациент был вызван на визит, по данным контрольной ЭхоКГ данных за фибриновые нити на электродах не получено, ложе МСС было без признаков воспаления. Через 6 и 12 мес. на контрольных визитах также без отрицательной динамики.

Таким образом, у обоих пациентов с развитием инфекции ложа МСС была успешно проведена антибактериальная терапия с сохранением имплантированной системы МСС. При контрольных визитах признаков воспаления ложа и воспалительной реакции в анализах крови не наблюдалось.

Клинический случай 6.

Пациент Е., 68 лет. Осложнений во время проведения имплантации не зарегистрировано. В 1-е сутки после операции был выявлен пневмоторакс, случай описан выше (клинический случай 1). При плановом визите через 2 мес. и проверке параметров программирования МСС-устройства отмечалось значительно повышение сопротивления (свыше 2000 Ом) на одном из электродов (LS-электрод) «Рисунок 3.16».

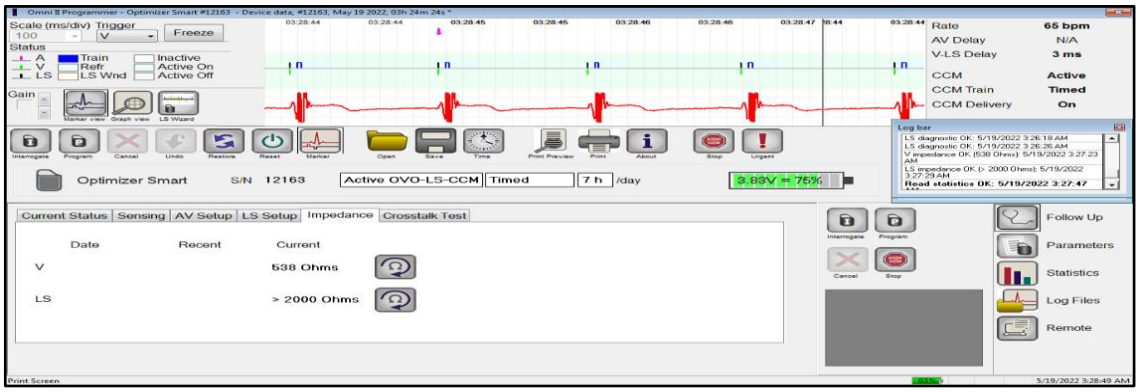


Рисунок 3.16 – Скриншот экрана программатора при измерении импеданса электродов устройства модуляции сердечной сократимости [4]

Для уточнения локализации электродов было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки и выявлена дислокация ЖЭ «Рисунок 3.17» и «Рисунок 3.18».

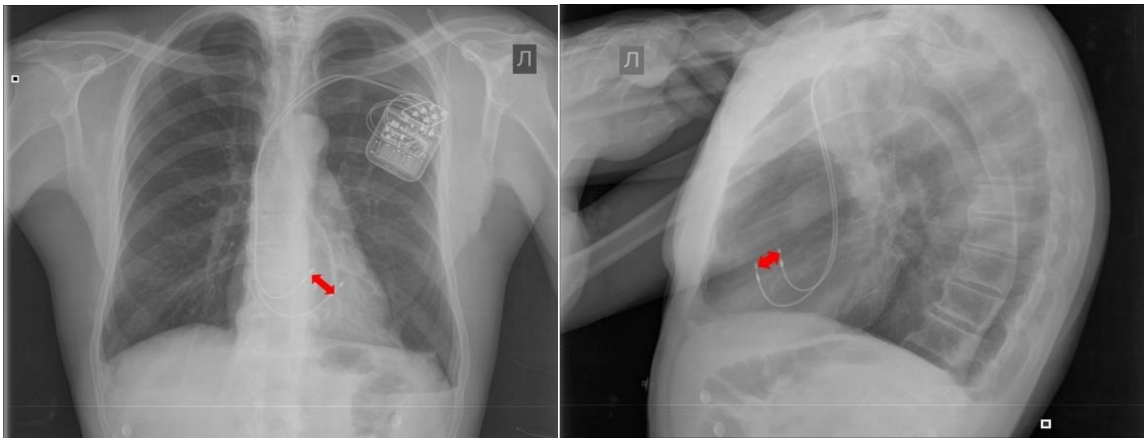


Рисунок 3.17– Рентгенография органов грудной клетки пациента Е. В 1-е сутки после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости [4]

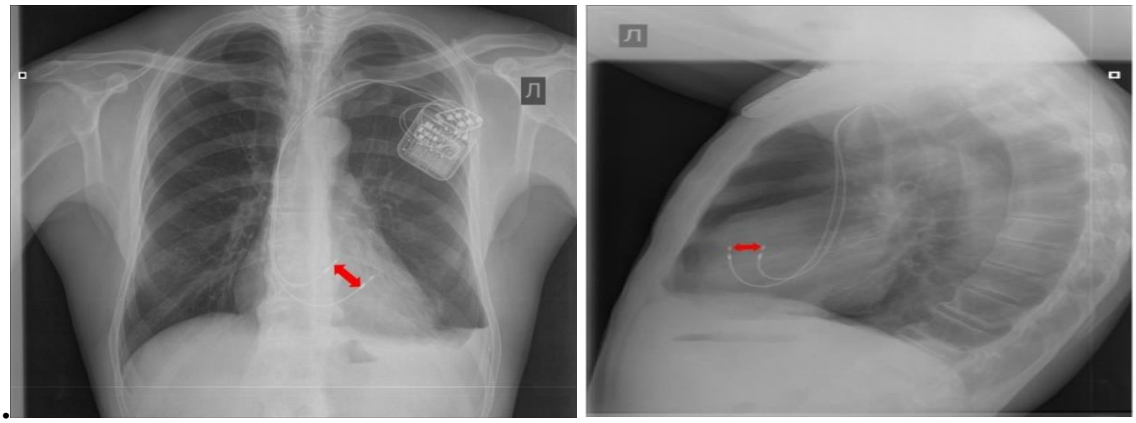


Рисунок 3.18 – Рентгенография органов грудной клетки пациента Е. Спустя 2 месяца после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости. Выявлена дислокация желудочкового электрода [4]

Пациент был госпитализирован, выполнена репозиция ЖЭ. Оперативное вмешательство прошло успешно. Послеоперационный период без осложнений. В дальнейшем через 6 мес. и 12 мес. при контрольных визитах данных за нарушение в работе МСС не получено.

Клинический случай 7.

У пациентки С., 71 года имплантация устройства МСС прошла без осложнений. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Через 2 мес. пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде появления и нарастания одышки при физической нагрузке и эпизоды снижения артериального давления до 90 / 60 мм рт. ст. При контрольном визите признаков декомпенсации явлений ХСН у пациентки выявлено не было, объективно – выраженная тенденция к гипотонии (снижение артериалнього давления до 80 / 40 – 90 / 60 мм рт. ст. на фоне отмены терапии сакубитрил-валсартаном и бета-адреноблокаторов, ранее хорошо переносимой), температуры не было. Пациентка была госпитализирована для решения вопроса о деимплантации системы МСС. При осмотре послеоперационной раны визуализировались дефект в пределах подкожной жировой клетчатки размерами 10х35х8мм, стенки и дно раны частично покрыты фибринозным налетом. В анализах крови наблюдалось повышение креатинина до 181,8 мкмоль/л (СКФ по CKD - EPI 34 мл/мин/1,73м^2), снижение гемоглобина, повышение С –реактивного белка до 29 мг/дл, положительный анализ на прокальцитонин (однако, в пределах референсных значений 0,13 нг/мл). По данным ЭхоКГ в полости правого предсердия на ЖЭ определялись дополнительные флотирующие образования (d~5-7 мм). В динамике при проведении чреспищеводной ЭхоКГ данные образования так же были выявлены, однако нельзя было дифференцировать их между вегетациями и фибрином. В области ЖЭ МСС, на клапанах сердца при чреспищеводной ЭхоКГ дополнительных наложений выявлено не было, но наличие положительного прокальцитонина. Были взяты посевы крови и раневого отделяемого, начата антибактериальная терапия линезолидом 600 мг / 2 раза в сутки, в/в капельно и

цефоперазон+сульбактам 1 г / 2 раза в сутки, в/в капельно. Учитывая положительную динамику на фоне проводимой МСС-терапии (трехкратное снижение уровня NT-proBNP, уменьшение клинических проявлений ХСН, прирост ФВ ЛЖ), было принято решение продолжить антибиотикотерапию с контролем маркеров воспаления. По результатам бактериологического исследования раневого отделяемого был выделен Staphylococcus aureus, чувствительный к цефалоспоринам. При повторном бактериологическом посеве крови роста не отмечалось. В динамике при проведении чреспищеводной ЭхоКГ у пациентки отмечалось постепенное уменьшение размера флотирующих структур, в лабораторных анализах наблюдалась снижение гемоглобина и лейкоцитов, сохранялась тенденция к гипотонии. Проведено исследование иммунного статуса с определением субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, показателей фагоцитоза, иммуноглобулинов А, М, G, для исключения реакцию отторжения имплантированного устройства МСС, как реакцию на титан, эпоксидную смолу или силиконовый каучук. По результатам анализов на иммунный статус была констатирована имплант-ассоциированная инфекция на фоне вторичного иммунодефицитного состояния комбинированного типа с преобладанием угнетения гуморального звена [4]. С учетом полученных данных обследования была проведена деимплантация системы МСС. Послеоперационный период был без особенностей. В дальнейшем на визитах 6 мес. и 12 мес. состояние пациентки стабильное, признаков воспаления в области послеоперационной раны и в анализах крови нет. Пациентке была продолжена ОМТ ХСН, на фоне которой сохранялся 3 ФК ХСН по NYHA.

Заключение

Анализируя зарегистрированные осложнения в настоящем исследовании, можно сделать вывод, что основной процент осложнений, возник при имплантации устройств МСС первым 25 пациентам (6 %) [4]. В дальнейшем по мере накопления опыта оперирующих хирургов количество осложнений значительно снизилось (2,8 %).

В целом, осложнения, которые были связаны с электродами составили 2 %. При применении усовершенствованного протокола имплантации ЖЭ с предварительным определением наиболее оптимальной зоны имплантации электродов с применением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ не возникло ни одного осложнения, ассоциированного с ЖЭ.

3.4 Параметры программирования устройства модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и с фибрилляцией предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения

Программирование параметров стимуляции устройства модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения.

Статический анализ параметров стимуляции системы МСС в настоящем исследовании показал оптимальную и терапевтически эффективную работу устройства. В «Таблице 3.27» представлены параметры на госпитальном этапе – исходно и на каждом последующем визите в общей когорте пациентов, включенных в исследование.

Таблица 3.27 – Динамика параметров стимуляции у пациентов на фоне терапии модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Процент стимуляции за сутки, %, Me [25 %; 75 %]	Амплитуда стимуляции, В, Me [25 %; 75 %]	Время терапии в сутки, ч, Me [25 %; 75 %]
Госпитальный этап	96,0 [85,5; 99,5]	7,5 [7,0; 7,5]	7,0 [7,0; 7,0]
2 месяца	98,2 [90,8; 99,0]	7,5 [7,5; 7,5]	7,0 [7,0; 7,0]
p	**0,001**	**0,002**	0,675
6 месяцев	98,1 [89,5; 99,5]	7,5 [7,0; 7,5]	7,0 [7,0; 7,0]
p*	**0,003**	**0,028**	0,804

Продолжение таблицы 3.27

Параметр	Процент стимуляции за сутки, %, Me [25 %; 75 %]	Амплитуда стимуляции, В, Me [25 %; 75 %]	Время терапии в сутки, ч, Me [25 %; 75 %]
12 месяцев	98,3 [92,9; 99,3]	7,5 [7,5; 7,5]	7,0 [7,0; 8,0]
p**	**0,006**	**0,001**	0,567

П р и м е ч а н и е – p - сравнение исходных параметров и через 2 мес., * - сравнение исходных параметров и через 6 мес., p** - сравнение исходных параметров и через 12 мес.

Для оценки эффективности терапевтической стимуляции устройства МСС в зависимости от основного ритма, этиологии ХСН и варианта позиционирования электродов был выполнен анализ параметров программирования у пациентов в группах с пароксизмальной и постоянной формой ФП, ишемической и неишемической причиной ХСН, и с учетом способа позиционирования ЖЭ – по стандартной методике и с применением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ для фиксации ЖЭ в наиболее оптимальные области перфузии МЖП.

Сравнительный анализ динамики показателей стимуляции у пациентов в зависимости от основного ритма показал, что независимо от формы ФП были достигнуты максимальные терапевтические параметры стимуляции устройства МСС за 12 мес. исследования [20]. Как видно из «Таблицы 3.28», за весь период наблюдения у пациентов с пароксизмальной формой ФП процент стимуляции оставался стабильным, без значимой динамики, в то время как в группе постоянной формы ФП на госпитальном он был в терапевтических пределах, но значимо ниже, чем в последующих визитах наблюдения. Время стимуляции у пациентов с постоянной формой ФП на госпитальном этапе и через 6 и 12 мес. было более продолжительным по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП [20]. Это обусловлено более высокой целевой ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП. Положительная динамика в виде повышения процента стимуляции обусловлена достижением максимально возможной целевой ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП. Амплитуда стимуляции у пациентов с пароксизмальной и с постоянной формой ФП была максимально возможной в течение 12-ти мес. наблюдения.

Таблица 3.28 – Динамика показателей стимуляции у пациентов на фоне терапии модуляции сердечной сократимости в зависимости от формы фибрилляции предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (n = 50)	Постоянная форма фибрилляции предсердий (n = 50)	p***
Процент стимуляции за сутки, %, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	98,0 [90,0; 99,5]	92,9 [78,2; 99,4]	0,085
2 месяца	98,3 [94,5; 99,0]	98,0 [88,0; 99,0]	0,118
p	0,141	**0,001**	–
6 месяцев	98,1 [92,9; 99,5]	98,1 [88,5; 99,6]	0,484
p*	0,286	**0,003**	–
12 месяцев	98,7 [94,0; 99,5]	98,0 [88,8; 99,0]	0,216
p**	0,105	**0,028**	–
Амплитуда стимуляции, В, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,5 [6,8; 7,5]	7,5 [7,0; 7,5]	0,513
2 месяца	7,5 [7,5; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	0,614
p	**0,002**	0,121	–
6 месяцев	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	0,196
p*	**0,044**	0,241	–
12 месяцев	7,5 [7,5; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	0,776
p**	**0,007**	**0,035**	–
Время терапии в сутки, ч, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,239
2 месяца	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 8,0]	**0,004**
p	0,319	0,794	–
6 месяцев	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,071
p*	0,871	0,873	–
12 месяцев	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,080
p**	0,204	0,915	–

Примечание – p - сравнение исходных параметров и через 2 мес., * - сравнение исходных параметров и через 6 мес., p** - сравнение исходных параметров и через 12 мес., p*** - сравнение показателей между группами

Сравнительный статистический анализ показателей стимуляции устройства МСС у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН также не выявил значимой разницы и были достигнуты за 12 мес. наблюдения максимально возможные терапевтические параметры программирования независимо от этиологии ХСН «Таблица 3.29».

Таблица 3.29 – Динамика показателей стимуляции у пациентов на фоне терапии модуляции сердечной сократимости в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n =54)	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 46)	p***
Процент стимуляции за сутки, %, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	95,6 [84,2; 99,4]	97,5 [87,5; 99,7]	0,414
2 месяца	96,5 [89,0; 99,0]	99,0 [91,5; 99,0]	0,363
p	**0,004**	**0,042**	–
6 месяцев	96,0 [88,8; 99,3]	98,3 [90,0; 99,7]	0,159
p*	0,065	**0,017**	–
12 месяцев	98,2 [94,0; 99,0]	98,3 [90,9; 99,5]	0,767
p**	**0,029**	0,088	–
Амплитуда стимуляции, В, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [6,0; 7,5]	0,200
2 месяца	7,5 [7,5; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	0,859
p	0,243	**0,002**	–
6 месяцев	7,5 [7,5; 7,5]	7,5 [7,0; 7,5]	0,184
p*	0,149	0,081	–
12 месяцев	7,5 [7,5; 7,5]	7,5 [7,0; 7,5]	0,141
p**	**0,002**	**0,026**	–

Продолжение таблицы 3.29

Параметр	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n =54)	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 46)	p***
Время терапии в сутки, ч, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,174
2 месяца	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,924
p	0,318	0,659	–
6 месяцев	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,877
p*	0,456	0,659	–
12 месяцев	7,0 [7,0; 7,3]	7,0 [7,0; 7,5]	0,935
p**	0,307	0,087	–

Примечание – p - сравнение исходных параметров и через 2 мес., * - сравнение исходных параметров и через 6 мес., p** - сравнение исходных параметров и через 12 мес., p*** - сравнение показателей между группами

При анализе параметров программирования устройства МСС у пациентов в зависимости от способа позиционирования ЖЭ были получены следующие результаты. В группе пациентов с предварительной оценкой наиболее оптимальных зон перфузии по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ для фиксации электродов амплитуда импульса МСС была значимо выше «Таблица 3.30». Это вероятно обусловлено тем, что ЖЭ устройства МСС фиксированы в зонах наименьшего фиброза/ и очагово-рубцового поражения, что безусловно влияет на эффективность настройки параметров программирования устройства МСС. По остальным параметрам значимых отличий не было выявлено.

Таблица 3.30 – Динамика показателей стимуляции у пациентов на фоне терапии модуляции сердечной сократимости с учетом предварительного проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Сцинтиграфия миокарда -* (n = 40)	Сцинтиграфия миокарда +** (n = 60)	p***
Процент стимуляции за сутки, %, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	92,0 [80,0; 97,7]	98,3 [89,5; 99,8]	**0,002**
2 месяца	92,9 [84,0; 97,7]	99,0 [97,7; 99,1]	**0,001**
p	**0,003**	**0,040**	–
6 месяцев	93,0 [86,0; 98,8]	98,7 [95,7; 99,8]	**0,001**
p*	**0,018**	0,061	–
12 месяцев	97,5 [91,5; 99,0]	98,5 [93,7; 99,7]	0,080
p**	**0,001**	0,540	–
Амплитуда стимуляции, В, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,5 [6,0; 7,5]	7,5 [7,0; 7,5]	0,943
2 месяца	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	**0,016**
p	0,052	**0,015**	**–**
6 месяцев	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [7,5; 7,5]	**0,016**
p*	**0,048**	0,159	**–**
12 месяцев	7,0 [7,0; 7,0]	7,5 [7,5; 7,5]	**0,007**
p**	0,131	**0,003**	**–**
Время терапии в сутки, ч, Me [25 %; 75 %]			
Госпитальный этап	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,066
2 месяца	7,0 [7,0; 7,8]	7,0 [7,0;7,0]	0,924
p	**0,008**	0,206	–
6 месяцев	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,125
p*	**0,002**	0,096	–
12 месяцев	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,404
p**	0,088	0,513	**–**

П р и м е ч а н и е – p - сравнение исходных параметров и через 2 мес.,* - сравнение исходных параметров и через 6 мес., p** - сравнение исходных параметров и через 12 мес., p*** - сравнение показателей между группами, * - сцинтиграфия миокарда не проводилась, ** - сцинтиграфия миокарда проводилась

Заключение

Таким образом, за весь период наблюдения параметры стимуляции устройства МСС были оптимально и эффективно запрограммированы у пациентов независимо от формы ФП и этиологии ХСН. При этом следует отметить, что субанализ параметров программирования у пациентов с имплантацией ЖЭ в наиболее оптимальные зоны по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m}Тс-МИБИ по сравнению с пациентами, где ЖЭ были имплантированы по стандартной методике, показал, что амплитуда стимуляции была значимо выше, что непосредственно влияет на эффективность проводимой терапии МСС.

3.5 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения

Сравнительная характеристика исходных клинико-демографических данных и медикаментозной терапии.

Подробная сравнительная клинико-демографическая характеристика группы МСС и группы ОМТ представлена в «Таблице 3.31». На момент включения в исследование по исходным параметрам группы пациентов были сопоставимы.

Таблица 3.31 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование [25]

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)	p
Возраст, лет*	60,0 [56,0; 66,0]	61,0 [52,0; 67,0]	0,787
Мужчины / женщины, n (%)	83 (83) / 17 (17)	81 (81) / 19 (19)	0,713

Продолжение таблицы 3.31

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)	p
ИМТ, кг / м^2*	29 [27; 33]	29 [25; 33]	0,343
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	54 (54) 16 (16) 30 (30)	51 (51) 18 (18) 31 (31)	0,896
ФК ХСН (NYHA): - II, n (%) - III, n (%)	 41 (41) 59 (59)	 43 (43) 57 (57)	0,774
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	30 [25; 35]	0,622
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 44]	25 [16; 39]	0,790
Длительность ФП, мес.*	24 [12; 48]	17 [9; 49]	0,648
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 50 (50) 50 (50)	 49 (49) 51 (51)	0,888
СД 2 типа, n (%)	30 (30)	29 (29)	0,877
ИКД, n (%)	25 (25)	27 (27)	0,747

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Включение пациентов в исследование проводилось при действующих клинических рекомендациях по СН, включавших в ОМТ назначение 3-х групп препаратов: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минеролокортикоидных рецепторов [28, 112, 128], все пациенты с СД 2 типа получали ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – 30 % в группе МСС и 29 % в группе ОМТ.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации устройства МСС получали ОМТ ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II / ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минерокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики) и находились в состоянии

компенсаций явлений СН как минимум 30 дней [25]. Данные представлены в «Таблице 3.32».

Таблица 3.32 – Сравнительная характеристика медикаментозной терапии пациентов при включении в исследование [25]

Параметр	Процент назначения		p
	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)	
иАПФ: -Периндоприл -Эналаприл	43 35 8	40 31 9	0,667 0,547 0,800
БРА: -Кандесаран -Лозартан -Валсартан	25 5 18 2	21 6 13 2	0,502 0,756 0,329 1,000
АРНИ: -Сакубитрил/валсартан	32	39	0,301
БАБ: -Бисопролол -Карведилол -Метопролол	100 85 5 10	99 81 5 13	0,316 0,451 1,000 0,506
Амиодарон	13	16	0,547
Дигоксин	15	18	0,568
АМКР: -Эплеренон -Спиронолактон	100 18 82	100 21 79	1,000 0,592 0,592
Диуретики: -Торасемид -Фуросемид	100 65 35	100 68 32	1,000 0,653 0,653
Антикоагулянты: -Апиксабан -Ривароксабан -Дабигатран этаксилат -Варфарин	100 30 45 15 10	100 34 42 12 12	1,000 0,544 0,669 0,535 0,651

Примечание – иАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА-блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ- ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ - бета-адреноблокаторы, АМКР - антогонисты минерокортикоидных рецепторов

Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни.

Функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

У пациентов через 6 мес. после имплантации МСС отмечалось статистически значимое уменьшение ФК ХСН с 2,59 ± 0,49 до 2,16 ± 0,37 (p < 0,001) и в процентом соотношении наблюдалось снижение ФК до II у 84 % пациентов, у 10 % пациентов уровень ФК снизился до III, у остальных 6 % – остался без динамики [20]. В дальнейшем анализ ФК ХСН у пациентов в группе МСС показал значимое снижение через 12 мес. по сравнению с исходными данными (через 12 мес. ФК ХСН снизился до 1,78 ± 0,55 от исходного 2,59 ± 0,49, p = 0,009). В группе ОМТ через 6 и 12 мес. не было выявлено значимой динамики ФК ХСН: с 2,57 ± 0,50 до 2,27 ± 0,89 (p = 1,000) и с 2,57 ± 0,50 до 2,53 ± 0,50 (p = 0,513), соответственно. Исходно ФК ХСН в обеих группах наблюдения был сопоставим «Рисунок 3.19».

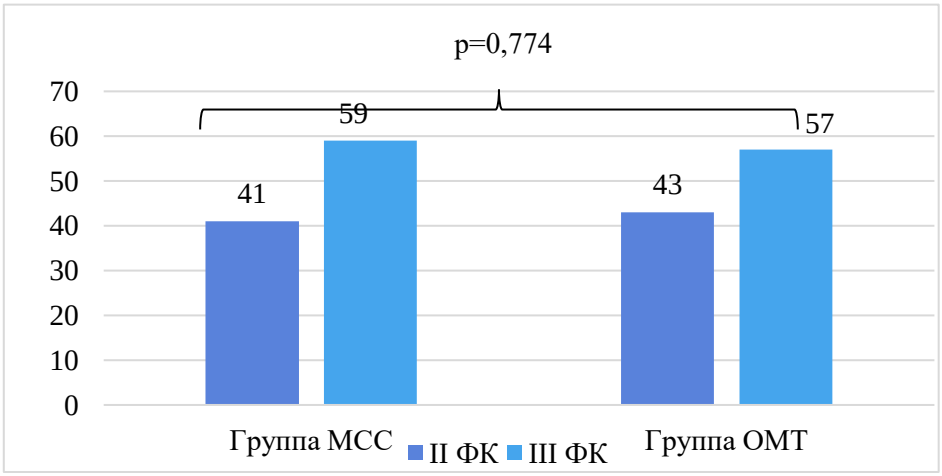


Рисунок 3.19 – Исходный функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA в группах наблюдения (%)

Межгрупповой сравнительный анализ показал статистически значимое снижение ФК ХСН в пользу терапии МСС через 6 и 12 мес. наблюдения «Рисунок 3.20» и «Рисунок 3.21».

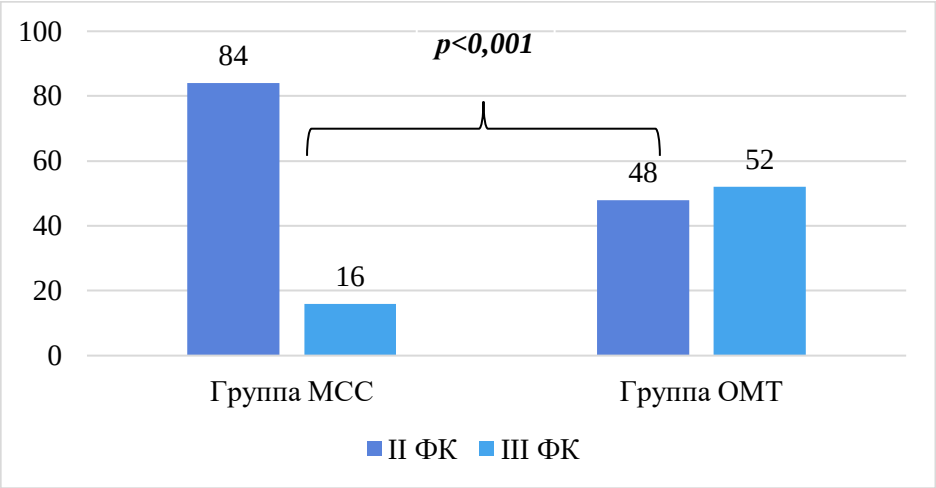


Рисунок 3.20 – Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA в группах наблюдения через 6 месяцев (%)

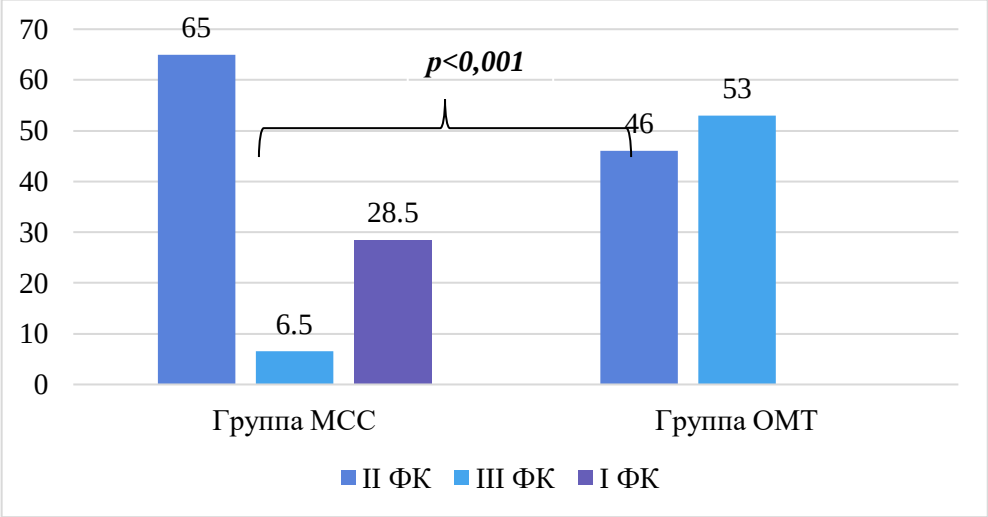


Рисунок 3.21 – Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA в группах наблюдения через 12 месяцев (%)

Тест шестиминутной ходьбы.

На фоне МСС терапии при динамическом наблюдении отмечалось значимое улучшение функционального статуса пациентов. Через 6 мес. после имплантации системы МСС у всех пациентов отмечалось статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, что объективно демонстрировалось увеличением пройденного расстояния по результатам ТШХ и составило через 6 мес. – 340 м [300; 400] по сравнению с исходными данными – 330 м [283; 384], ($p < 0,0008$), через 12 мес. – с 330 м [283; 384] до 400 м [361;446], ($p < 0,001$) [126]. В

группе ОМТ значимой динамики показателя ТШХ через 6 мес. (318 м [260; 377] до 320 м [260; 382], (p = 0,359) и 12 мес. (318 м [260; 377] до 317 м [261; 357], (p = 0,374)) наблюдения зарегистрировано не было.

Исходно группа МСС и группа ОМТ были сопоставимы по значению параметра ТШХ (330 м [283; 384]) и 318 м [260; 377], p = 0,125). При сравнительном анализе показателей ТШХ через 6 мес. (340 м [300; 400] vs 320 м [260; 382], p < 0,001) и 12 мес. (400 м [361; 446] vs 317 м [261; 357] p < 0,001) отмечалось статистически значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам в группе имплантации устройств МСС в отличие от группы ОМТ.

Миннесотский опросник качества жизни.

По результатам Миннесотского опросника КЖ отмечалось значимое снижение количества баллов с 40 баллов [33; 45] до 28 баллов [24; 29] (p < 0,005) через 6 мес. на фоне терапии МСС [29]. В то время как в группе ОМТ не было выявлено динамики через 6 мес. наблюдения (с 40 баллов [32; 50] до 42 баллов [30; 51], p = 0,159).

Через 12 мес. отмечалось статистически значимое снижение Me суммарного индекса КЖ в группе МСС – с 40 баллов [33; 45] до 29 баллов [18; 38] (p < 0,001), в то время как в группе ОМТ значимой динамики не отмечено (40 [32; 50] до 46 [32; 53], p = 0,131). Исходно группы наблюдения были сопоставимы по суммарному индексу КЖ (группа МСС: 40 [33; 45] и группа ОМТ: 40 [32; 50], p=0,256). При сравнении групп наблюдения между собой по показателю КЖ через 6 мес. (28 [24; 29] в группе МСС и 42 [30; 51] в группе ОМТ, p < 0,021) и через 12 мес. (29 [18; 38] в группе МСС и 46 [32; 53] в группе ОМТ, p < 0,001) было выявлено значимое снижение Me суммы баллов у пациентов на фоне терапии МСС в отличие от пациентов только на ОМТ.

Динамика концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

На момент включения в исследование концентрация NT-proBNP была сопоставима в группах МСС и ОМТ [25]. На фоне 6-ти мес. терапии МСС была проанализирована концентрация маркера NT-proBNP и определена тенденция к

снижению данного показателя с 1180 пг/мл [482,8; 3123] до 1108 пг/мл [403,2; 2000] (p = 0,070) [29]. В группе ОМТ через 6 мес. наблюдалось повышение концентрации биомаркера, но без достижения статистически значимой разницы. Через 12 мес. в группе МСС отмечалась тенденция к снижению NT-proBNP, но статистически значимой разницы не достигнуто. В группе ОМТ отмечалась значимая отрицательная динамика в виде повышения концентрации NT-proBNP [25]. При сравнительном анализе концентрации биомаркера в сыворотке крови между группой МСС и ОМТ через 6 и 12 мес. отмечено повышение показателя в группе ОМТ, но значимого различия не достигнуто. Результаты представлены в «Таблице 3.33».

Таблица 3.33 – Динамика плазменной концентрации NT - proBNP в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии (n = 100)	p
NT-proBNP, пг/мл:			
- исходно*	1180 [483; 3123]	1223 [589; 2008]	0,900
- 6 месяцев*	1108 [403; 2000]	1315 [685; 2142]	0,858
- 12 месяцев*	1042 [458,0; 2181]	1398 [532; 2353]	0,230
p**	0,070	0,109	–
p***	0,072	**0,001**	

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей между группами, p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных через 12 мес.

Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Исходные параметры результатов ХМ ЭКГ в группах МСС и ОМТ были сопоставимы на момент включения в исследование.

На фоне имплантации устройства МСС через 12 мес. у пациентов не было выявлено увеличения количества желудочковых нарушений ритма сердца, отмечалось статистически значимое уменьшение количества одиночных ЖЭС, куплетов ЖЭС. В группе ОМТ выявлено значимое увеличение количества ЖЭС по типу бигеминий через 12 мес. наблюдения.

Уменьшение частоты пароксизмов ФП на фоне терапии МСС не достигла статистической разницы, в то время как у пациентов в группе ОМТ отмечено увеличение количества пароксизмов ФП. При сравнении частоты пароксизмов ФП между группами через 12 мес. выявлено значимое увеличение в группе ОМТ в сопоставлении с группой МСС. Важно отметить, что на фоне терапии МСС не выявлено повышения как средней, так и максимальной ЧСС через 12 мес. наблюдения.

Сравнительный межгрупповой анализ показателей ХМ ЭКГ показал, что через 12 мес. на фоне терапии МСС у пациентов не было выявлено увеличения количества желудочковых нарушений ритма сердца в отличие от пациентов на ОМТ [25]. В группе ОМТ при сопоставлении с данными группы МСС через 12 мес. наблюдалось статистически значимое повышение количества общего числа ЖЭС, одиночных ЖЭС и ЖЭС по типу бигеминий, а также пробежек ЖТ.

В «Таблице 3.34» представлены показатели ХМ ЭКГ у пациентов группы МСС и группы ОМТ исходно и через 12 мес. наблюдения.

Таблица 3.34 – Динамика параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)		p	p**	p***
	Исходно, (n = 100)	12 месяцев, (n = 89)		Исходно, (n = 100)	12 месяцев, (n = 86)			
ЧСЖ:								
- сред. уд/мин*	70 [62; 80]	72 [63; 82]	0,463	77 [63; 86]	76[68;82]	0,414	0,070	0,264
- макс. уд/мин*,	110 [97; 138]	121 [105; 142]	0,062	109 [96; 131]	123 [100;143]	0,372	0,475	0,517
- мин. уд/мин*	49 [41; 56]	49 [41; 53]	0,936	49 [42; 59]	53 [44;60]	0,685	0,186	**0,007**
ЖЭС/сутки*	330 [64; 2053]	194 [23; 1300]	0,169	582 [206; 2613]	762 [121; 2500]	0,668	0,089	**0,007**
- одиночные *	234 [27; 1611]	46 [0; 709]	**0,004**	447 [95; 1913]	762 [121; 2500]	0,258	0,106	**0,014**
- бигеминии *	1 [0; 27]	0 [0; 10]	0,089	2 [0; 20]	6 [0; 30]	**0,021**	0,095	**0,028**
- куплеты *	2 [0; 15]	0 [0; 0]	**0,001**	3,5 [0; 20]	0 [0; 16]	0,236	0,585	0,111
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	0 [0; 0,5]	0,429	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,719	0,461	**0,033**
- 0, n (%)	65 (65)	67 (75,3)	0,124	59 (59)	49 (57)	0,781	0,383	**0,011**
- 1, n (%)	15 (15)	9 (10,1)	0,314	18 (18)	22 (25,6)	0,210	0,568	**0,008**
- 2, n (%)	8 (8)	3 (3,4)	0,175	11(11)	7 (8,1)	0,511	0,470	0,175
- 3, n (%)	2 (2)	0 (0)	0,181	4 (4)	1 (1,2)	0,233	0,408	0,308
- > 3, n (%)	10 (10)	10 (11,2)	0,783	8 (8)	7 (8,1)	0,973	0,622	0,490

Продолжение таблицы 3.34

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)		p	p**	p***
	Исходно, (n = 100)	12 месяцев, (n = 89)		Исходно, (n = 100)	12 месяцев, (n = 86)			
Длительность пауз*	2 [1,8; 2,7]	2,5 [1,85; 2,85]	0,181	2,1 [1,10; 2,45]	2,5 [2,2; 2,9]	0,248	0,181	1,000
НЖЭС/сутки*	50 [5; 184]	83 [26; 287]	0,674	43 [0; 139]	114 [34; 656]	0,272	0,643	0,499
Пробежки НЖ/сутки*	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,431	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,070	0,968	0,351
Пароксизмы ФП*	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,321	2 [0; 2]	2 [2; 2]	**0,017**	0,684	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных параметров и через 12 мес., p** - сравнение исходных показателей в группах наблюдения, p** - сравнение показателей через 12 мес. в группах наблюдения

Динамика продолжительности комплекса QRS по результатам 12-ти канальной электрокардиограммы.

В группе МСС не выявлено увеличения продолжительности комплекса QRS за весь 12-ти месячный период наблюдения, в то время как в группе ОМТ отмечалось статистически значимое удлинение продолжительности комплекса QRS через 6 и 12 мес. «Таблица 3.35».

Исходно пациенты в обеих группах были сопоставимы по ширине комплекса QRS. Межгрупповой анализ не выявил значимых различий по продолжительности комплекса QRS через 6 мес., а через 12 мес. наблюдалось значимое увеличение QRS в группе ОМТ по сравнению с группой МСС «Таблица 3.35».

Таблица 3.35 – Динамика продолжительности комплекса QRS в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)	p
QRS, мс:			
- исходно*	117 [102; 130]	108 [100; 128]	0,137
- 6 месяцев*	114 [103; 130]	124 [104; 130]	0,142
- 12 месяцев*	116 [102; 130]	128 [109; 140]	**0,023**
p**	0,515	**0,001**	–
p***	0,418	**0,001**	–

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных показателей, через 6 и 12 мес. между группами наблюдения, p** - сравнение исходных показателей и через 6 мес. динамике в группах наблюдения, p*** - сравнение исходных показателей и через 12 мес. динамике в группах наблюдения

Корреляционный анализ между показателем QRS и параметрами ЭхоКГ в группе МСС показал наличие значимых прямых умеренной степени связей между QRS и объёмными рамерами ЛЖ исходно и через 12 мес. данные связи усиливались. Между QRS и ФВ ЛЖ была зарегистрирована значимая обратная

связь слабой степени выраженности, которая через 12 мес. усилилась «Таблица 3.36».

Таблица 3.36 – Результаты корреляционного анализа показателя QRS с параметрами эхокардиографии исходно и через 12 месяцев в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр	QRS, исходно	QRS, мс, через 12 месяцев
ФВ ЛЖ, исходно	**r = - 0,240, p = 0,016**	–
ФВ ЛЖ, 12 месяцев	–	**r = - 0,274, p = 0,012**
КДО, исходно	**r = 0,310, p = 0,002**	–
КДО, 12 месяцев	–	**r = 0,326, p = 0,003**
КСО, исходно	**r = 0,332, p < 0,001**	–
КСО, 12 месяцев	–	**r = 0,370, p < 0,001**
СДЛА, исходно	**r = 0,256, p = 0,012**	–
СДЛА, 12 месяцев	–	r = 0,185, p = 0,099

П р и м е ч а н и е – r-коэффициент Спирмена

На «Рисунке 3.22» представлен пример корреляционных связей между QRS и КСО исходно.

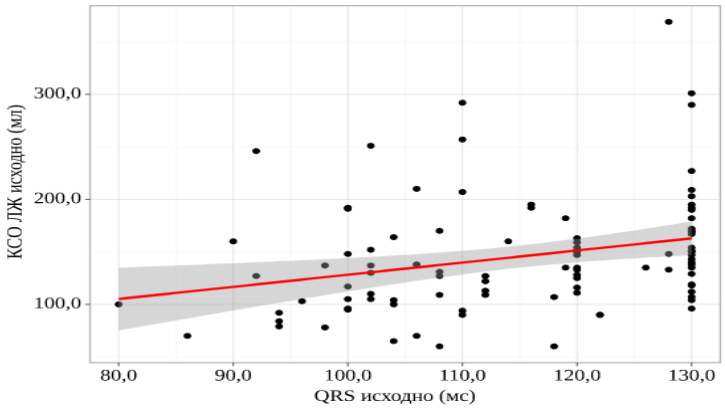


Рисунок 3.22 – Корреляционные связи между QRS и конечно-систолическим объемом левого желудочка исходно

На «Рисунке 3.23» представлен пример корреляционных связей между QRS и КСО через 12 мес. после имплантации устройства МСС.

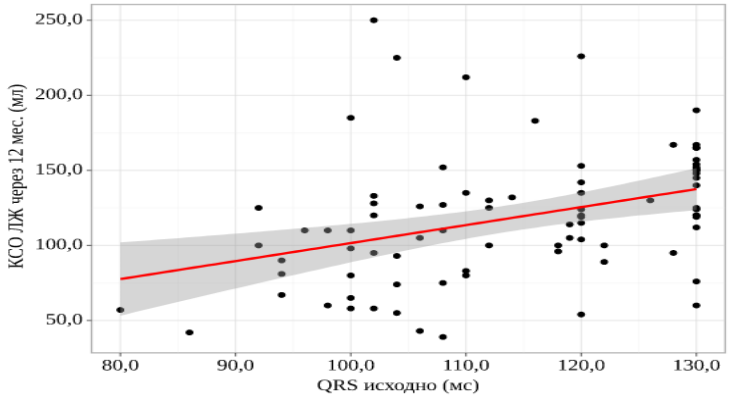


Рисунок 3.23 – Корреляционные связи между QRS и конечно-систолическим объемом левого желудочка через 12 месяцев после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости

Динамика параметров эхокардиографии.

У пациентов с имплантированными устройствами МСС в течение 12-ти мес. наблюдения была выявлена наглядная положительная динамика в виде уменьшения размеров, объемов ЛЖ и ЛП, а также увеличения ФВ ЛЖ.

На фоне МСС терапии через 2 мес. статистически значимо увеличилась Me ФВ ЛЖ с 33 % [28; 37] до 35 % [30; 40] (p = 0,001). Через 6 и 12 мес. отмечалось выраженное статистически значимое увеличение Me ФВ ЛЖ по сравнению с исходными данными – 38% [32; 37] и 38 % [34; 44], соответственно. [24]. Повышение ФВ ЛЖ до значений, превышающих 40 % на фоне МСС терапии через 12 мес. отмечалось у 51 пациента, из них у 11 больных ФВ ЛЖ составила более 50 % через 12 мес. Согласно универсальному определению СН [47] количество пациентов, которых можно отнести к группе с восстановленной ФВ ЛЖ составило 25 человек через 12 мес. после имплантации устройства МСС.

В группе МСС линейные и объемные размеры ЛЖ достигли значимой динамики уже через 2 мес. лечения, а через 6 и 12 мес. отмечалось дальнейшая статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения данных

показателей. Линейные размеры ЛП значимо снижались через 2 мес., в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению, но значимой динамики не достигли. Следует отметить, что в отношении объёма ЛП достигнуто значимое уменьшение через 2 мес. лечения и стабильное сохранение данного показателя через 6 и 12 мес. терапии, что также было статистически значимым при сравнении с исходными данными. Статистически значимо снизилась степень митральной регургитации (МР), отмечена тенденция к снижению показателя E/Em, который косвенно отражает повышение давления в ЛП. Тенденция к снижению показателя E/Em обусловлена увеличением скорости диастолического движения септальной части кольца МК. В совокупности это можно рассматривать как тенденцию к улучшению диастолической функции миокарда ЛЖ на фоне МСС терапии [24]. Степень трикуспидальной регургитации на фоне МСС терапии не увеличилась. Результаты представлены в «Таблице 3.37».

Таблица 3.37 – Динамика показателей эхокардиографии в группе модуляции сердечной сократимости [24]

Параметр	Исходно, (n = 100)	2 месяца, (n = 98)	p	6 месяцев, (n = 93)	p**	12 месяцев, (n = 91)	p***
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	35 [30; 40]	**0,001**	38 [32; 37]	**0,001**	38 [34; 44]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	66 [62; 71]	64 [60; 70]	**0,001**	63 [59; 69]	**0,001**	63 [58; 69]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	55 [49; 61]	53 [45; 57]	**0,001**	51 [45; 58]	**0,001**	50 [45; 55]	**0,001**
КДО ЛЖ, мл*	202 [173; 250]	196 [148; 239]	**0,001**	196 [160; 237]	**0,056**	186 [155; 222]	**0,001**
КСО ЛЖ, мл*	137 [110; 182]	130 [93; 162]	**0,001**	115 [94 ;160]	**0,001**	119 [90; 145]	**0,001**
ЛП, мм*	47 [43; 51]	45[42; 50]	**0,007**	46 [42; 50]	0,091	45 [41; 49]	0,358
Объём ЛП, мл*	108 [87; 140]	98 [77; 135]	**0,050**	95 [70; 128]	**0,022**	95 [70; 125]	**0,006**
МР, степень•	1,94 ± 0,59	1,87 ± 0,62	**0,033**	1,85 ± 0,60	**0,037**	1,75 ± 0,54	**0,033**
ТР, степень•	1,44 ± 0,48	1,51 ± 0,50	0,080	1,59 ± 0,49	**0,005**	1,52 ± 0,51	0,153
Eml *	8 [5,9; 10,3]	9 [6,0; 11,0]	0,904	8 [6,0; 11,0]	0,264	9 [7,0;1 0,0]	0,451
Ems *	4,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,5]	**0,002**	5,0 [4,0; 6,0]	**0,001**	5,0 [4,0; 7,0]	**0,022**
E/Em*	14,5 [9,0; 20,5]	13,0 [8,4; 18,0]	0,167	11,0 [8,0; 17,0]	**0,011**	12,0 [8,0; 15,0]	0,092
ПЗР ПЖ, см*	2,9 [2,6; 3,1]	2,9 [2,6; 3,0]	0,056	2,9 [2,6; 3,0]	0,093	2,8 [2,6; 3,0]	0,066
Площадь ПП, $см^2$*	21 [18,0; 26,0]	20 [17,0; 25,0]	0,316	20 [16,0; 24,0]	0,100	19 [17,0; 23,0]	0,290
СДЛА, мм рт. ст.*	31 [25; 38]	32 [27; 39]	0,123	31 [27; 40]	0,281	30 [28; 40]	0,104

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], • - M ± SD, p - сравнение исходных данных и через 2 мес., p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных и через 12 мес., ПЗР - передне-задний размер, ПЖ – правый желудочек, ПП - правое предсердие,ТР -трикуспидальная регургитация

В группе ОМТ через 6 мес. наблюдения выявлена значимая отрицательная динамика в виде снижения ФВ ЛЖ, увеличения КСО и объёма ЛП и повышения СДЛА. Через 12 мес. отмечается статистически значимое увеличение линейных размеров ЛЖ и ЛП по сравнению с исходными данными, а также дальнейшее повышение СДЛА в группе ОМТ. Результаты представлены в «Таблице 3.38».

Таблица 3.38 – Динамика параметров эхокардиографии в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно, (n = 100)	6 месяцев, (n = 90)	p	12 месяцев, (n = 86)	p**
ФВ ЛЖ, %*	30 [25; 35]	28 [23; 36]	**0,003**	31 [26; 35]	0,622
КДР ЛЖ, мм*	66 [62; 71]	65 [61; 70]	0,179	68 [62; 73]	**0,018**
КСР ЛЖ, мм*	55 [48; 61]	56 [50; 65]	0,192	56 [51; 64]	**0,029**
КДО ЛЖ, мл*	213 [170; 245]	220 [171; 245]	0,097	210 [171; 261]	0,252
КСО ЛЖ, мл*	145 [110; 190]	145 [112; 190]	**0,028**	142 [110; 183]	0,339
ЛП, мм*	50 [40; 50]	50 [40; 50]	**0,027**	50 [45; 50]	**0,001**
Объем ЛП, мл*	113 [90; 135]	115 [90; 135]	0,433	111 [90; 132]	0,931
МР, степень, M ± SD	2,03 ± 0,39	2,11 ± 0,52	**0,033**	2,01 ± 0,50	0,366
СДЛА, мм рт. ст.*	35 [30; 36]	35 [31; 38]	**0,001**	35 [30; 43]	**0,005**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 6 мес., p** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Сравнительный анализ исходных изучаемых показателей ЭхоКГ группы МСС и ОМТ не показал статистически значимых различий. Через 6 мес. при сопоставлении показателей между группами было выявлено значимое повышение ФВ ЛЖ, уменьшение КСР и КСО ЛЖ, степени МР и СДЛА в группе МСС по сравнению с группой ОМТ. Через 12 мес. при сопоставлении параметров ЭхоКГ между группами МСС и ОМТ наблюдалось значимое улучшение ФВ ЛЖ, линейных и объёмных размеров ЛЖ и ЛП в пользу терапии устройством МСС [25]. Результаты представлены в «Таблице 3.39».

Таблица 3.39 – Сравнительный анализ эхокардиографических параметров в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно			6 месяцев			12 месяцев		
	группа**, (n = 100)	группа***, (n = 100)	p	группа**, (n = 93)	группа***, (n = 90)	p	группа**, (n = 91)	группа***, (n = 86)	p
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	30 [25; 35]	0,137	38 [32; 37]	28 [23; 36]	**0,001**	38 [34; 44]	31 [26; 35]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	66 [62; 71]	66 [62; 71]	0,988	63 [59; 69]	65 [61; 70]	0,548	63 [58; 69]	68 [62; 73]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	55 [49; 61]	55 [48; 61]	0,888	51 [45; 58]	56 [50; 65]	**0,001**	50 [45; 55]	56 [51; 64]	**0,001**
КДО ЛЖ, мл*	202 [173; 250]	213 [170; 245]	0,845	196 [160; 237]	220 [171; 245]	0,082	186 [155; 222]	210 [171; 261]	**0,003**
КСО ЛЖ, мл*	137 [110; 182]	145 [110; 190]	0,846	115 [94; 160]	145 [112; 190]	**0,001**	119 [90; 145]	142 [110; 183]	**0,001**
ЛП, мм*	47 [43; 51]	50 [40; 50]	0,208	46 [42; 50]	50 [40; 50]	0,162	46 [41; 49]	50 [45; 50]	**0,005**
Объем ЛП, мл	108 [87; 140]	113 [90; 135]	0,663	95 [70; 128]	115 [90; 135]	0,024	95 [70; 125]	111 [90; 132]	**0,018**
МР, степень, M ± SD	1,94 ± 0,59	2,03 ± 0,39	0,092	1,85 ± 0,60	2,11 ± 0,52	**0,001**	1,75 ± 0,54	2,01 ± 0,50	**0,002**
СДЛА, мм рт. ст.*	31 [25; 38]	35 [30; 36]	0,131	31 [27; 40]	35 [31; 38]	**0,050**	30 [28; 40]	35 [30; 43]	**0,051**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], группа** – группа модуляции сердечной сократимости, группа*** – группа оптимальной медикаментозной терапии

С учетом наиболее неблагоприятного прогноза ХСН у пациентов с ФВ ЛЖ < 35 %, был проведен анализ параметров ЭхоКГ в группах пациентов с ФВ ЛЖ менее 35 % и более 35 % на фоне имплантации устройства МСС [24]. В обеих группах отмечалась положительная динамика в виде значимого повышения ФВ ЛЖ через 12 мес. после имплантации устройства МСС. У пациентов с исходной ФВ ЛЖ > 35% линейные размеры и КСО ЛЖ имели статистически значимое уменьшение, в то время как КДО ЛЖ имел тенденцию к снижению, но не достиг статистически значимого результата через 12 мес. после имплантации устройства МСС [24]. В группе пациентов с ФВ ЛЖ < 35% линейный и объемный размеры ЛЖ значимо уменьшились через 12 мес. терапии МСС. Динамика объемных и линейных размеров ЛП у пациентов с ФВ ЛЖ > 35 % отсутствовала, в то время как у пациентов с ФВ ЛЖ < 35 % отмечалась значимая положительная динамика объёмного показателя ЛП через 12 мес. после имплантации МСС [24]. Данные представлены в «Таблице 3.40».

Таблица 3.40 – Динамика исходных показателей эхокардиографии и через 12 месяцев наблюдения у пациентов с фракцией выброса левого желудочка более и менее 35 % на фоне модуляции сердечной сократимости

Параметр	Пациенты с фракцией выброса левого желудочка > 35 %		p	Пациенты с фракцией выброса левого желудочка < 35 %		p
	Исходно, (n = 46)	12 месяцев, (n = 43)		Исходно (n = 54)	12 месяцев, (n =46)	
ФВ ЛЖ, %*	37 [36; 38]	42 [37; 47]	**0,001**	28 [25; 30]	35 [30; 40]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	63 [60; 67]	61 [58; 65]	**0,014**	70 [65; 74]	66 [62; 72]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	50 [45; 54]	47 [41; 52]	**0,036**	59 [54; 65]	54 [49; 57]	**0,001**
КДО ЛЖ, мл*	182 [160; 215]	173 [142; 201]	0,112	236 [193; 276]	193 [168; 230]	**0,002**
КСО ЛЖ, мл*	117 [102; 136]	100 [76; 126]	0,015	169 [134; 204]	125 [105; 157]	**0,001**
ЛП, мм*	46 [42; 49]	45 [42; 50]	0,399	48 [45; 52]	47 [43; 50]	0,106
Объем ЛП, мл*	95 [85; 120]	95 [69; 122]	0,914	122 [94; 148]	99 [78; 128]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе МСС был выполнен корреляционный анализ основных параметров ЭхоКГ с плазменной концентрацией NT-proBNP и длительностью QRS исходно и через 12 мес. Результаты анализы представлены в «Таблице 3.41».

Таблица 3.41 – Результаты **к**орреляционного анализа параметров эхокардиографии с концентрацией NT-proBNP и продолжительностью QRS у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр		Исходно	
		NT-proBNP, пг / мл	QRS, мс
Исходно	ФВ ЛЖ, %,	**r = -0,350, p = 0,020**	**r = -0,240, p = 0,016**
	КСО ЛЖ, мл	**r = 0,360, p = 0,016**	**r = 0,336, p <0,001**
	КДО ЛЖ, мл	**r = 0,310, p = 0,041**	**r = 0,312, p = 0,002**
	Объем ЛП, мл	**r = 0,302, p = 0,003**	**r = 0,190, p = 0,007**
	СДЛА, мм. рт. ст.	**r = 0,300, p = 0,002**	**r = 0,228, p = 0,024**
2 месяца	–	2 месяца	
	–	NT-proBNP, пг/мл	QRS, мс
	ФВ ЛЖ, %,	–	**r = -0,299, p = 0,007**
	КСО ЛЖ, мл	–	**r = 0,404, p = 0,045**
	КДО ЛЖ, мл	–	**r = 0,425, p < 0,001**
	Объем ЛП, мл	–	**r = 0,351, p = 0,002**
	СДЛА, мм. рт. ст.	–	**r = 0,362, p = 0,001**
6 месяцев	–	6 месяцев	
	–	NT-proBNP, пг/мл	QRS, мс
	ФВ ЛЖ, %,	**r = -0,476, p < 0,001**	**r = -0,210, p = 0,050**
	КСО ЛЖ, мл	**r = 0,447, p < 0,001**	r = 0,141, p = 0,213
	КДО ЛЖ, мл	**r = 0,360, p = 0,003**	r = 0,172, p = 0,129
	Объем ЛП, мл	**r = 0,504, p < 0,001**	r = 0,117, p = 0,282
	СДЛА, мм. рт. ст.	**r = 0,580, p <0,001**	r = 0,092, p = 0,406

Продолжение таблицы 3.41

Параметр		Исходно	
		NT-proBNP, пг / мл	QRS, мс
12 месяцев	–	12 месяцев	
	–	NT-proBNP, пг / мл	QRS, мс
	ФВ ЛЖ, %,	**r = -0,572, p < 0,001**	**r = -0,297, p = 0,023**
	КСО ЛЖ, мл	**r = 0,469, p < 0,001**	**r = 0,371, p < 0,001**
	КДО ЛЖ, мл	**r = 0,328, p = 0,007**	**r = 0,326, p = 0,003**
	Объем ЛП, мл	**r = 0,550, p < 0,001**	r = 0,173, p = 0,117
	СДЛА, мм. рт. ст.	**r = 0,603, p < 0,001**	r = 0,189, p = 0,087

П р и м е ч а н и е – r-коэффициент Спирмена

Динамика параметров работы миокарда и глобальной продольной деформации.

Анализ параметров работы миокарда и ГПД проводился у 66 пациентов в группе МСС и у 35 – в группе ОМТ.

На фоне имплантации устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП отмечается статистически значимое улучшение эффективности глобальной работы (с 74 % [65; 79] до 80 % [73; 87], p=0,001) за счет повышения показателей глобальной конструктивной работы (с 699 мм рт. ст.% [516; 940] до 882 мм рт. ст. % [714; 1242], p = 0,001) [102]. Также значимо увеличилось значение индекса глобальной работы миокарда (с 460 мм рт. ст. % [339; 723] до 668 мм рт. ст. % [497; 943], p = 0,001) [11]. Показатель глобальной утраченной работы в динамике не изменился. В отношении ГПД миокарда наблюдалось статистически значимое улучшение данного параметра на фоне терапии МСС «Таблица 3.42».

Таблица 3.42 – Динамика параметров работы миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости (n = 66) [11,109]

Параметр	Исходно	12 месяцев	p	Нормативные параметры работы миокарда левого желудочка
GWE, %*	74 [65; 79]	80 [73; 87]	**0,001**	96 [94; 97]
GCW, мм рт. ст. % *	699 [516; 940]	882 [714; 1242]	**0,001**	2232 [1582; 2881]
GWW, мм рт. ст. % *	200 [153; 280]	190 [128; 292]	0,824	78 [53; 122]
GWI, мм рт. ст. % *	460 [339; 723]	668 [497; 943]	**0,001**	1896 [1292; 2505]
ГПД, %*	- 6,00 [-8; -4]	-8 [-10; -6]	**0,001**	–

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

На «Рисунке 3.24» представлена петля «давление-деформация» и показатели работы миокарда у пациента с ХСНнФВ и ФП до имплантации устройства МСС.

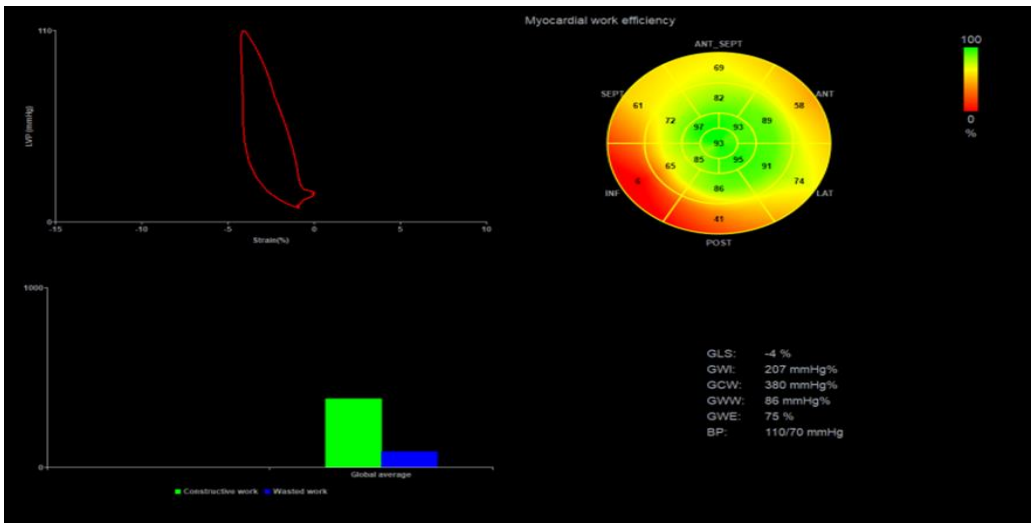


Рисунок 3.24 – Изображение петли «давление-деформация» при хронической сердечной недостаточности исходно.

(GWE – 75 %, GCW – 380 мм рт. ст. %, GWW – 86 мм рт. ст. %, GWI – 207 мм рт. ст. %, ГПД – -4 %, АД – 110/70 мм рт. ст.)

На «Рисунке 3.25» представлена петля «давление-деформация» и показатели работы миокарда у пациента с ХСНнФВ и ФП через 12 мес. после имплантации устройства МСС.

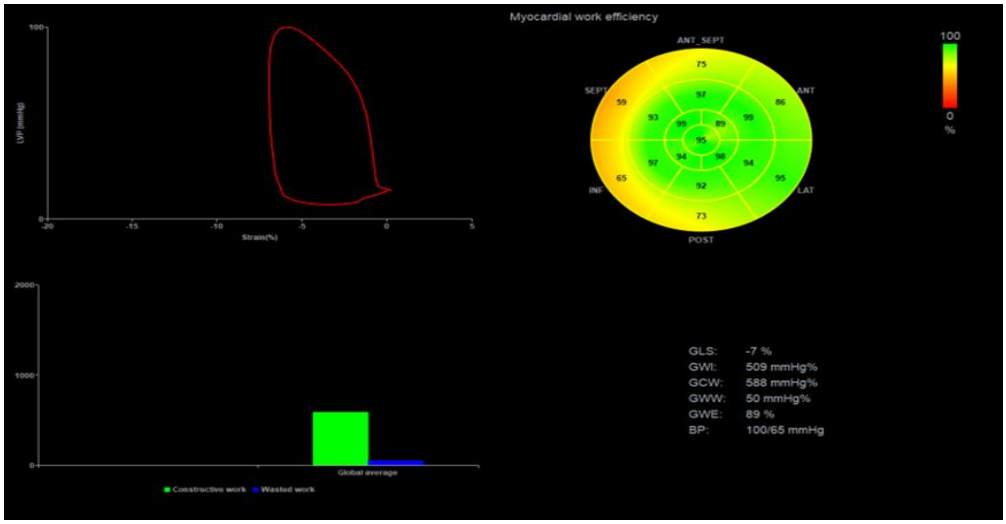


Рисунок 3.25 – Изображение петли «давление-деформация» при хронической сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев после имплантации устройства.
(GWE – 89 %, GCW – 588 мм рт. ст. %, GWW – 50 мм рт. ст. %, GWI – 509 мм рт. ст. %, ГПД – 7 %, АД – 100/65 мм рт. ст.) [11]

У пациентов в группе ОМТ показатели работы миокарда и ГПД через 12 мес. по сравнению с исходными данными не изменились «Таблица 3.43»

Таблица 3.43 – Динамика параметров работы миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в группе оптимальной медикаментозной терапии (n = 35) [11]

Параметр	Исходно	12 месяцев	p
GWE, % *	73 [65; 83]	75 [67; 85]	0,952
GCW, мм рт. ст. % *	635 [396; 808]	643[505; 850]	0,829
GWW, мм рт. ст. % *	152 [131; 244]	156 [111; 214]	0,438

Продолжение таблицы 3.43

Параметр	Исходно	12 месяцев	p
GWI, мм рт. ст. % *	427 [231; 582]	442 [299; 557]	0,589
ГПД, %*	-5 [-4; -8]	-6,5 [-3; -8]	0,619

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный межгрупповой анализ параметров работы миокарда и ГПД в группах МСС и ОМТ показал сопоставимость исходных изучаемых показателей в группах МСС и ОМТ «Рисунок 3.26».

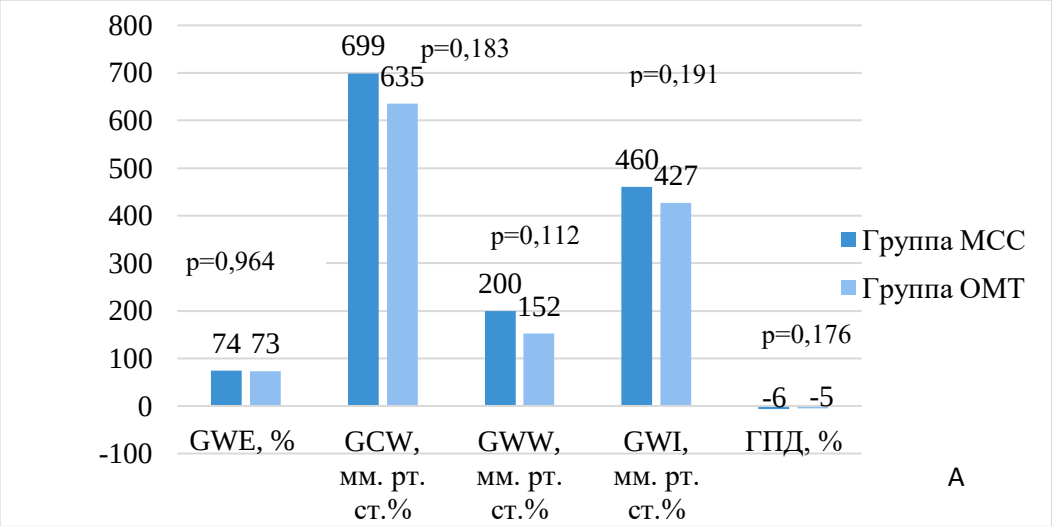


Рисунок 3.26 – Сравнительный анализ исходных показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации в группах модуляции сердечной сократимости (n = 66) и оптимальной медикаментозной терапии (n = 35)

Сравнительный межгрупповой анализ параметров работы миокарда и ГПД в группах МСС и ОМТ показал значимое улучшение GWE, GCW, GWI и ГПД у пациентов на фоне терапии МСС по сравнению только с ОМТ через 12 мес. «Рисунок 3.27».

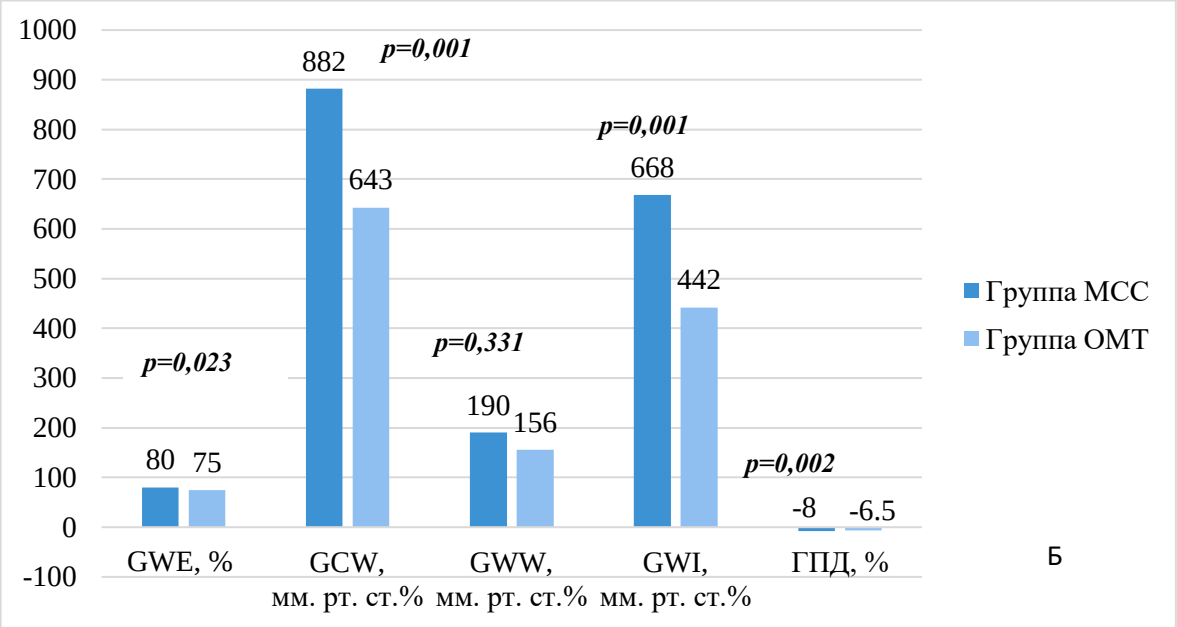


Рисунок 3.27 – Сравнительный анализ работы миокарда и глобальной продольной деформации в группах модуляции сердечной сократимости (n = 66) и оптимальной медикаментозной терапии (n = 35) через 12 месяцев

В группе МСС был выполнен корреляционный анализ параметров работы миокарда с антропометрическими данными, с исходными эхокардиографическими показателями, QRS, NT-proBNP и через 12 мес. Результаты представлены в «Таблице 3.44» и «Таблице 3.45». По данным анализа исходно обнаружено 18 значимых связей между анализируемыми параметрами, 3 из них имели прямую корреляцию, и 15 обратную, через 12 мес. после имплантации устройства МСС также было выявлено 18 связей, из них 4 прямые и 14 обратные. Между исходными значениями GWE, GCW, GWI и ГПД наблюдалась сильная значимая обратная корреляция, которая через 12 мес. стала менее выраженной по силе, но осталась также значимой.

Между исходными значениями GWE, GCW, GWI и ФВ ЛЖ выявлена средней степени прямая значимая корреляция, а между GWW и ФВ ЛЖ– слабая обратная значимая связь. Через 12 мес. между GWE, GWI и ФВ ЛЖ связь несколько уменьшилась по степени выраженности, а между GWW и ФВ ЛЖ– отсутствовала. В то время как корреляционная связь между GCW и ФВ ЛЖ в динамике стала значимо сильнее.

Между GWE и КДО, и КСО отмечалась слабая и умеренной степени обратная корреляция, соответственно, которая была статистически значимой, а через 12 мес. связь между показателями отсутствовала.

Корреляционная обратная связь исходно регистрировалась между GWI и КСО, также была незначимая обратная слабая связь между КДО, через 12 мес. между этими показателями наблюдалось увеличение степени и значимости связи.

Между GCW и объемными показателями ЛЖ исходно значимых связей не было, а через 12 мес. после имплантации устройства МСС регистрировалась умеренной степени обратная значимая корреляция.

Также были выявлены исходно и через 12 мес. значимые обратные связи между GCW, GWI и объемом ЛП, и СДЛА.

Между исходными значениями GWE, GCW, GWI и NT-proBNP наблюдалась сильная значимая обратная корреляция. Через 12 мес. между показателем GWE и NT-proBNP она не регистрировалась, а между GCW, GWI и NT-proBNP стала менее выраженной по силе, но осталась также значимой.

Исходно регистрировалась обратная слабая связь между GWE и GWI и возрастом, через 12 мес. корреляция между GWI и возрастом не наблюдалась, но появилась прямая связь между GWW и возрастом.

Таблица 3.44 – Результаты корреляционного анализа показателей работы миокарда с антропометрическими данными, с исходными эхокардиографическими показателями, продолжительностью QRS и NT-proBNP до имплантации устройства модуляции сердечной сократимости (n = 66)

Параметр	GWE, %	GCW, мм рт. ст. %	GWI, мм рт. ст. %	GWW, мм рт. ст. %
ИМТ, кг / м^2	r = 0,000 p = 1,000	r = 0,042 p = 0,742	r = 0,019 p = 0,880	r = 0,028 p = 0,822
Возраст, лет	**r = -0,277** **p = 0,024**	r = -0,210 p = 0,091	**r = -0,295** **p = 0,017**	r = 0,195 p = 0,120
ГПД, %	**r = -0,717** **p < 0,001**	**r = -0,796** **p < 0,001**	**r = -0,883** **p < 0,001**	r = 0,132 p = 0,294
ФВ ЛЖ, %	**r = 0,492** **p < 0,001**	**r = 0,445** **p < 0,001**	**r = 0,577** **p < 0,001**	**r = -0,245** **p = 0,049**

Продолжение таблицы 3.44

Параметр	GWE, %	GCW, мм рт. ст. %	GWI, мм рт. ст. %	GWW, мм рт. ст. %
КДО, мл	**r = -0,252 p = 0,045**	r = -0,167 p = 0,190	r = -0,245 p = 0,053	r = -0,044 p = 0,731
КСО, мл	**r = -0,340 p = 0,006**	r = -0,234 p = 0,062	**r = -0,297 p = 0,017**	r = 0,086 p = 0,499
Объем ЛП, мл	r = -0,195 p = 0,126	**r = -0,300 p = 0,017**	**r = -0,402 p = 0,001**	r = -0,046 p = 0,721
СДЛА, мм рт. ст.	r = -0,071 p = 0,578	**r = -0,419 p < 0,001**	**r = -0,315 p = 0,013**	r = -0,166 p = 0,199
QRS, мс	r = -0,229 p = 0,067	r = -0,137 p = 0,274	r =-0,168 p = 0,180	r = 0,109 p = 0,387
NT-proBNP, пг / мл	**r = -0,320 p = 0,016**	**r = -0,621 p < 0,001**	r = **-0,640 p < 0,001**	r = -0,240 p = 0,112

П р и м е ч а н и е – r-коэффициент Спирмена

Таблица 3.45 – Результаты корреляционного анализа показателей работы миокарда с антропометрическими данными, с эхокардиографическими показателями, продолжительностью QRS и NT-proBNP через 12 месяцев после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости (n = 59)

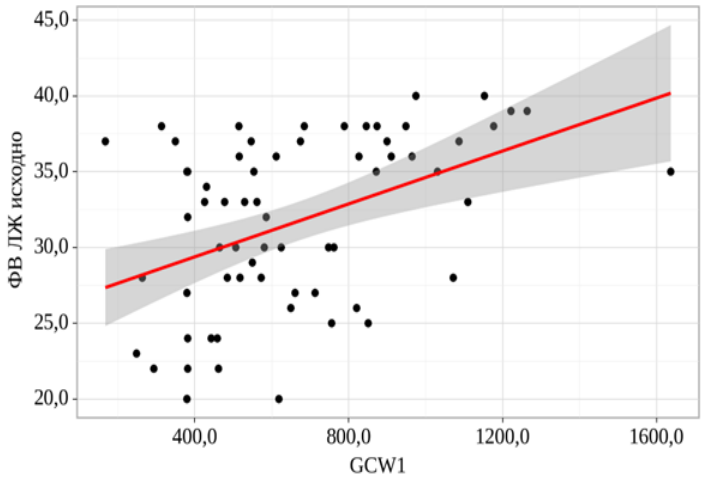
Параметр	GWE, %	GCW, мм рт. ст. %	GWI, мм рт. ст. %	GWW, мм рт. ст. %
ИМТ, кг / м2	r = 0,075 p = 0,579	r =-0,026 p =0,847	r = 0,096 p = 0,479	r =-0,121 p = 0,370
Возраст, лет	**r = -0,264 p = 0,047**	r = 0,003 p = 0,984	r =-0,204 p = 0,127	**r =0,292 p = 0,027**
ГПД, %	**r = -0,469 p < 0,001**	**r = -0,782 p < 0,001**	**r = -0,781 p < 0,001**	r = 0,152 p = 0,264
ФВ ЛЖ, %	**r = 0,278 p = 0,037**	**r = 0,655 p = < 0,001**	**r = 0,574 p < 0,001**	r = -0,033 p = 0,807
КДО, мл	r =-0,221 p = 0,102	**r = -0,455 p < 0,001**	**r = -0,303 p = 0,023**	r = -0,012 p = 0,930
КСО, мл	r = -0,255 p = 0,058	**r = -0,542 p < 0,001**	**r = -0,409 p = 0,002**	r = 0,005 p = 0,969
Объем ЛП, мл	r = 0,056 p = 0,681	**r = -0,397 p = 0,002**	**r =-0,399 p = 0,002**	r = -0,242 p = 0,072
СДЛА, мм рт. ст.	r = -0,160 p = 0,239	**r = -0,479 p < 0,001**	**r = -0,316 p = 0,018**	r = -0,133 p = 0,328

Продолжение таблицы 3.45

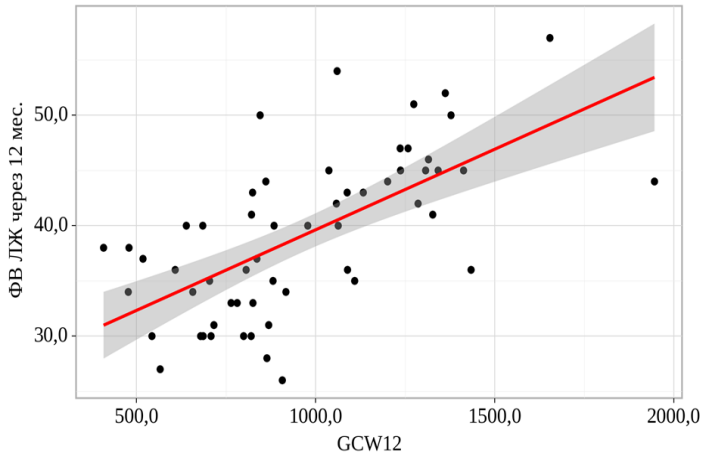
Параметр	GWE, %	GCW, мм рт. ст. %	GWI, мм рт. ст. %	GWW, мм рт. ст. %
QRS, мс	r = -0,168 p = 0,216	r = -0,177 p = 0,191	r = -0,207 p = 0,125	r = 0,098 p = 0,473
NT-proBNP пг / мл	r = -0,068 p = 0,645	**r = - 0,467** **p < 0,001**	**r = -0,447** **p = 0,001**	r =-0,173 p = 0,235

Примечание – r-коэффициент Спирмена

На «Рисунке 3.28» и «Рисунке 3.29» представлен пример прямых корреляционных связей между GCW и ФВ ЛЖ и обратной связи между GCW и исходно и через 12 мес.

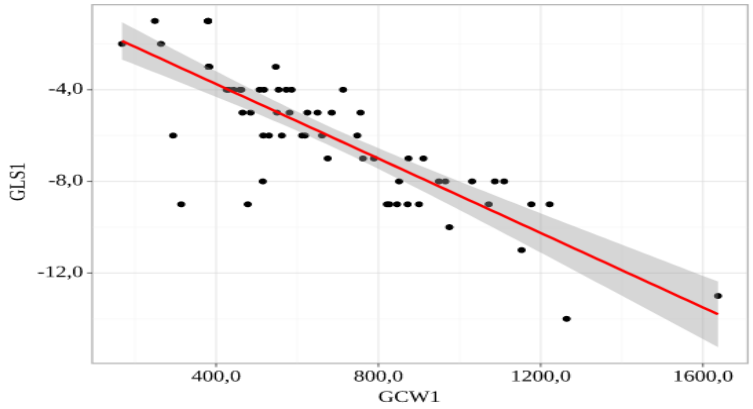


А

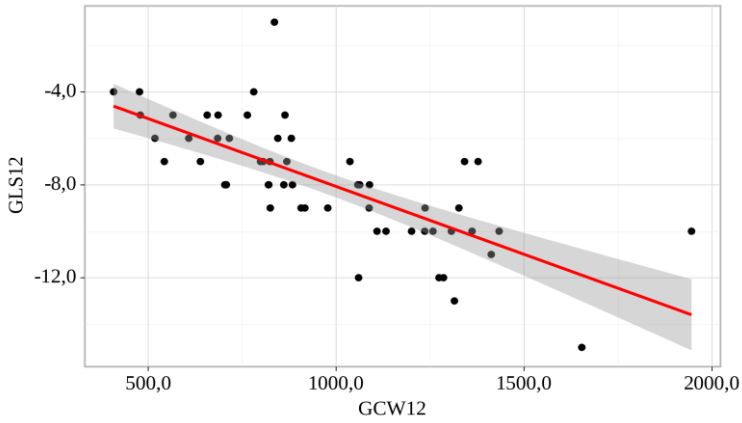


Б

Рисунок 3.28 – Корреляционные связи между глобальной конструктивной работой и фракцией выброса левого желудочка исходно (А) и через 12 месяцев (Б)



А



Б

Рисунок 3.29 – Корреляционные связи между глобальной конструктивной работой и глобальной продольной деформацией исходно (А) и через 12 месяцев (Б)

Динамика параметров сократимости миокарда левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда.

С-ОЭКТ миокарда в покое была выполнена 60 пациентам в группе МСС и 60 пациентам в группе ОМТ исходно и через 6 мес. [1]. У пациентов на фоне проводимой терапии МСС наблюдался статистически значимое повышение ФВ ЛЖ, уменьшение КСО и КДО, увеличение минутного объема, которое не достигло статистической значимости. Данные представлены в «Таблице 3.46».

Таблица 3.46 – Динамика параметров сократимости левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда в группе модуляции сердечной сократимости [1]

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости		p
	исходно, (n = 60)	6 месяцев, (n = 57)	
ФВ ЛЖ, %*	22 [18; 30]	25,5 [19; 38]	**0,002**
КДО ЛЖ, мл*	229 [174; 290]	209 [159; 259]	**0,007**
КСО ЛЖ, мл*	187 [114; 238]	154 [100; 201]	**0,001**
Минутный объем, л/мин*	3,5 [3,02; 4,2]	3,9 [2,9; 4,9]	0,500

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ наблюдалась некоторая тенденция к уменьшению объемов ЛЖ, которая не достигла статистической значимости. Данные представлены в «Таблице 3.47».

Таблица 3.47 – Динамика параметров сократимости левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда в группе оптимальной медикаментозной терапии [1]

Параметр	Группа оптимальной медикаментозной терапии		p
	исходно, (n = 60)	6 месяцев, (n = 55)	
ФВ ЛЖ, %*	20 [15; 26]	21 [18; 29]	0,20
КДО ЛЖ, мл*	255 [197; 310]	254 [200; 316]	0,07
КСО ЛЖ, мл*	210 [152; 249]	212 [161; 282]	0,08
Минутный объем, л/мин*	3,6 [2,8; 4,3]	3,2 [3,0; 4,2]	0,90

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный межгрупповой анализ изучаемых параметров в группах МСС и ОМТ показал значимое улучшение систолической функции ЛЖ, КДО и КСО, минутного объема в группе МСС по сравнению с группой ОМТ «Рисунок 3.30»

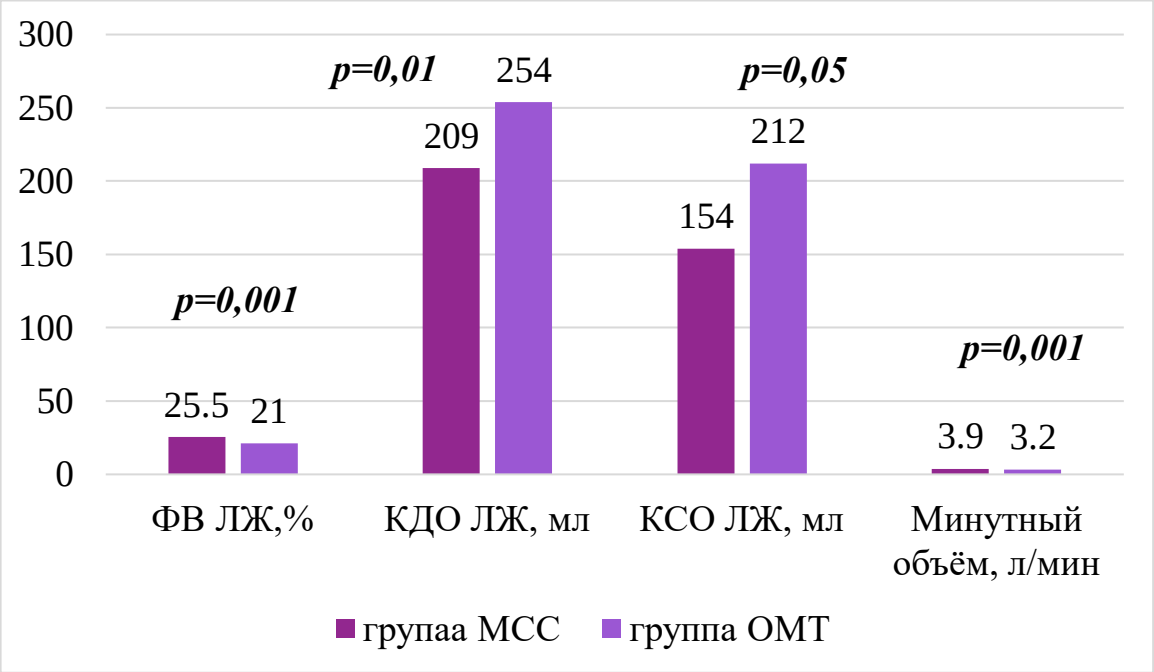


Рисунок 3.30 – Сравнительный анализ параметров сократимости левого желудочка по данным по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда в группах наблюдения через 6 месяцев

В группе МСС был выполнен корреляционный анализ параметров сократимости миокарда по данным С-ОЭКТ с исходными ЭхоКГ показателями, QRS, NT-proBNP и через 12 мес. Результаты представлены в «Таблице 3.48».

Таблица 3.48 – Результаты корреляционного анализа параметров сократимости левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда с данными эхокардиографии, плазменной концентрацией NT-proBNP и длительностью QRS у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр		Параметры левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда исходно		
		ФВ ЛЖ, %	КСО ЛЖ, мл	КДО ЛЖ, мл
Исходно	ФВ ЛЖ, %	**r = 0,598 p < 0,001**	**r = -0,529 p < 0,001**	**r = -0,461 p < 0,001**
	КСО ЛЖ, мл	**r = -0,651 p < 0,001**	**r = 0,857 p < 0,001**	**r = 0,846 p < 0,001**
	КДО ЛЖ, мл	**r = -0,537 p < 0,001**	**r = 0,795 p = 0,007**	**r = 0,811 p = 0,007**
	NT-proBNP, пг/мл	**r = -0,513 p < 0,001**	**r = 0,441 p = 0,002**	**r = 0,360 p = 0,014**
	QRS, мс	**r = -0,351 p = 0,019**	**r = 0,330 p = 0,029**	**r = 0,288 p = 0,050**
–	–	Параметры левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной томографии миокарда через 6 месяцев		
6 месяцев	–	ФВ ЛЖ, %	КСО ЛЖ, мл	КДО ЛЖ, мл
	ФВ ЛЖ, %	**r = 0,760 p < 0,001**	**r = -0,809 p < 0,001**	**r = -0,773 p < 0,001**
	КСО ЛЖ, мл	**r = -0,679 p < 0,001**	**r = 0,896 p < 0,001**	**r = 0,912 p < 0,001**
	КДО ЛЖ, мл	**r = -0,580 p < 0,001**	**r = 0,893 p = 0,007**	**r = 0,893 p = 0,007**
	NT-proBNP, пг/мл	**r = -0,576 p < 0,001**	**r = 0,668 p < 0,001**	**r = 0,638 p < 0,001**
	QRS, мс	**r = -0,360 p = 0,018**	**r = 0,357 p = 0,035**	**r = 0,429 p = 0,010**

Примечание – r-коэффициент Спирмена

Заключение

Таким образом, на фоне имплантации устройства МСС отмечалось улучшение функционального статуса и КЖ пациентов, что выражалось в виде статистически значимого увеличения дистанции по данным ТШХ, снижения ФК ХСН и уменьшения Ме баллов по Миннесотскому опроснику через 12 мес. Межгрупповой сравнительный анализ вышеперечисленных показателей у пациентов группы МСС и ОМТ показал значимое улучшение в пользу терапии устройством МСС.

При 12-ти месячном наблюдении пациентов с имплантированными двухэлектродными устройствами МСС по результатам ХМ ЭКГ получены данные, свидетельствующие об отсутствии прогрессирования желудочковых нарушений ритма на фоне стимуляции МЖП у пациентов с ХСНнФВ и ФП и снижении частоты пароксизмов ФП при сравнении с группой ОМТ.

Анализ длительности комплекса QRS у пациентов на фоне терапии МСС не выявил увеличения его продолжительности через 12 мес. после имплантации устройства МСС, в то время как в группе ОМТ наблюдалось прогрессирование расширения комплекса QRS.

По данным ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, работы миокарда и С-ОЭКТ миокарда на фоне имплантации системы МСС было выявлено улучшение сократительной функции миокарда ЛЖ и наблюдалось обратное ремоделирование миокарда.

По результатам трансторакальной ЭхоКГ у пациентов в группе МСС произошло значимое улучшение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, уменьшение размеров камер ЛЖ и ЛП, снижение СДЛА и уменьшение степени МР через 12 мес. наблюдения.

При оценке параметров работы миокарда наблюдалось значимое улучшение глобальной конструктивной работы, индекса глобальной работы, эффективности глобальной работы, что свидетельствует о повышении сократимости миокарда ЛЖ на фоне имплантации устройства МСС. Аналогичная положительная динамика отмечалась в виде увеличения значения ГПД на фоне МСС терапии, что отражало

улучшение систолической функции ЛЖ. В группе ОМТ значимой динамики параметров работы миокарда и ГПД через 12 мес. не наблюдалось.

По данным С-ОЭКТ миокарда ЛЖ в покое была выявлена значимая положительная динамика улучшения объёмных показателей ЛЖ и систолической функции ЛЖ у пациентов через 6 мес. наблюдения на фоне имплантации устройства МСС.

3.6 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий в зависимости от этиологии сердечной недостаточности в течение 12-ти месяцев наблюдения

Сравнительная характеристика исходных клинико-демографических данных пациентов.

Ввиду возможного влияния этиологии СН на эффективность терапевтического воздействия имплантированного устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП был выполнен статистический анализ изучаемых показателей пациентов в группах МСС и ОМТ в зависимости от этиологии: ишемической этиологии и неишемической этиологии ХСН.

В группе МСС ИБС как основная причина развития ХСН была диагностирована у 54 % обследованных, остальные 46 % пациентов имели ДКМП (30 %) и ГБ (16 %) [1]. В группе ОМТ у 51% этиологическим фактором развития ХСН явилась ИБС, а ГБ и ДКМП – в 18 % и 31 % случаев, соответственно.

Исходно по основным клинико-демографическим показателям пациенты с ишемической и неишемической этиологией ХСН группы МСС и группы ОМТ были сопоставимы. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов группы МСС и группы ОМТ в зависимости от этиологии представлена в «Таблице 3.49».

Таблица 3.49 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с ишемической и неишемической хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии (n = 100)		p	p*	p**
	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 54)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 46)		Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 51)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 49)			
Возраст, лет*	62 [52; 70]	59, [47; 63]	0,061	61 [54; 67]	61 [49; 69]	0,112	0,226	0,091
Мужчины / женщины, n (%)	47 (87) / 7 (13)	36 (78,3) / 10 (21,7)	0,244	41 (80,4) / 10 (19,6)	40 (81,6) / 9 (18,4)	0,874	0,356	0,681
ИМТ, кг/м^2 *	29 [25; 32]	31 [28; 34]	0,474	29 [26; 35]	29 [25; 33]	0,222	0,618	0,144
ФК ХСН по NYHA: -II, n (%) -III, n (%)	 23 (42,6) 31 (57,4)	 18 (39,1) 28 (60,9)	0,726	 21 (41,2) 30 (58,8)	 22 (44,9) 27 (55,1)	0,707	0,883	0,569
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	33 [27; 37]	0,855	32 [25; 36]	30[27;37]	0,255	0,244	0,390

Продолжение таблицы 3.49

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии (n = 100)		p	p*	p**
	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 54)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 46)		Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 51)	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности (n = 49)			
NT-proBNP, пг/мл*	1179 [660; 3301]	1016 [313; 2824]	0,103	1206 [751; 1928]	1261 [419; 2013]	0,339	0,839	0,884
Длительность ХСН, мес.*	24[18;36]	27[15;48]	0,091	23[18;48]	24[15;36]	0,332	0,933	0,434
Длительность ФП, мес.*	24[12;48]	24[12;54]	0,451	22[8;38]	26[12;43]	0,445	0,432	0,163
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) -постоянная форма, n (%)	27(50) 27(50)	23 (50) 23 (50)	1,000	28(54,9) 23(45,1)	21 (42,9) 28 (57,1)	0,228	0,615	0,485
СД 2 типа, n (%)	20(37)	10(21,7)	0,096	16(31,4)	13(26,5)	0,594	0,541	0,586
ИКД, n (%)	13 (24,1)	12 (26,1)	0,817	12 (23,5)	15 (30,6)	0,425	0,948	0,625

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных параметров у пациентов с ишемической и неишемической ХСН в группах МСС и ОМТ, p* - сравнение исходных параметров у пациентов с ишемической ХСН группы МСС и группы ОМТ, p** - сравнение исходных показателей у пациентов с неишемической ХСН группы МСС и группы ОМТ

Статистический анализ изучаемых показателей проводился в группах МСС и ОМТ в динамике в зависимости от генеза ХСН, также был выполнен сравнительный межгрупповой анализ исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения и проведено сопоставление показателей пациентов ишемической и неишемической ХСН в группе МСС.

Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни.

У пациентов с ишемическим генезом ХСН на фоне имплантации устройства МСС через 6 и 12 мес. наблюдалось статистически значимое увеличения дистанции (м) по данным ТШХ, снижения ФК ХСН по NYHA и уменьшения Me суммарного индекса баллов по Миннесотскому опроснику КЖ « Таблица 3.50 ».

Таблица 3.50 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости

Параметр	Исходно (n = 54)	6 месяцев (n = 49)	p	12 месяцев (n = 48)	p**
ТШХ, м*	330 [274; 380]	360 [300; 400]	**0,001**	405 [370; 425]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,58 ± 0,49	2,21 ± 0,41	**0,001**	1,79 ± 0,54	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы*	33 [20; 55]	32 [14; 42]	**0,001**	27 [15; 37]	**0,001**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

Анализ изучаемых параметров клинико-функционального статуса и КЖ у больных с неишемической ХСН также показал значимое повышение расстояния, пройденного при ТШХ, улучшение ФК ХСН по NYHA и уменьшение количества баллов по данным Минесотского опросника КЖ через 6 мес. и 12 мес. после имплантации устройства МСС «Таблица 3.51».

Таблица 3.51 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости

Параметр	Исходно (n = 46)	6 месяцев (n = 44)	p	12 месяцев (n = 43)	p**
ТШХ, м*	344 [295; 388]	340 [304; 384]	0,064	400 [360; 465]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,60 ± 0,49	2,11 ± 0,32	**0,001**	1,77 ± 0,57	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы*	36 [28; 56]	29 [16; 48]	**0,015**	29 [20; 44]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

У больных на фоне только ОМТ не отмечалось значимого изменения изучаемых параметров как с ишемическим, так и с неишемическим генезом ХСН, данные представлены в «Таблице 3.52» и в «Таблице 3.53».

Таблица 3.52 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 51)	6 месяцев (n = 44)	p	12 месяцев (n = 42)	p**
ТШХ, м*	280 [226; 350]	287 [238; 349]	0,068	292 [252; 330]	0,423
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,54 ± 0,42	2,50 ± 0,46	1,000	2,67 ± 0,48	0,763
Миннесотский опросник, баллы*	40 [31; 55]	40 [30; 48]	0,141	46 [34; 52]	0,218

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

Таблица 3.53 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 49)	6 месяцев (n = 45)	p	12 месяцев (n = 44)	p**
ТШХ, м*	340 [300; 400]	330 [290; 400]	0,917	337 [276; 390]	0,525
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,41 ± 0,48	2,33 ± 0,47	1,000	2,38 ± 0,49	0,206
Миннесотский опросник, баллы*	40 [33; 52]	40 [30; 45]	0,465	40 [23; 54]	0,950

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

При сравнительном межгрупповом анализе у пациентов с ишемической причиной ХСН в группе МСС по сравнению с группой ОМТ значимо повысилась толерантность к физическим нагрузкам, снизился ФК ХСН и суммарный балл по Миннесотскому опроснику КЖ через 6 мес. «Таблица 3.54».

Таблица 3.54 – Сравнительный анализ показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметры	Исходно			6 месяцев			12 месяцев		
	группа**, (n = 54)	группа***, (n = 51)	p	группа**, (n = 49)	группа***, (n = 45)	p	группа**, (n = 48)	группа*** (n = 44)	p
ТШХ, м*	330 [274; 380]	280 [226; 350]	0,090	360 [300; 400]	287 [238; 349]	**0,001**	405 [370; 425]	292 [252; 330]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,58 ± 0,49	2,74 ± 0,42	0,922	2,21 ± 0,41	2,70 ± 0,46	**0,001**	1,79 ± 0,54	2,67 ± 0,48	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы *	33 [20; 55]	40 [31; 55]	0,196	32 [14; 42]	40 [30; 48]	0,089	27 [15; 37]	46 [34; 52]	**0,001**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], группа** – группа модуляции сердечной сократимости, группа*** – группа оптимальной медикаментозной терапии

Сравнительный анализ изучаемых параметров через 12 мес. у пациентов с ишемической и неишемической ХСН в группах МСС и ОМТ показал значимое улучшение показателей в пользу терапии имплантированными устройствами МСС «Таблица 3.54» и «Таблица 3.55».

Таблица 3.55 – Сравнительный анализ показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно			6 месяцев			12 месяцев		
	группа**, (n = 46)	группа***, (n = 49)	p	группа**, (n = 44)	группа***, (n = 44)	p	группа**, (n = 43)	группа***, (n = 42)	p
ТШХ, м*	344 [295; 388]	340 [300; 400]	0,815	340 [304; 384]	330 [290; 400]	0,836	400 [360; 465]	337 [276; 390]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,60 ± 0,49	2,41 ± 0,48	0,056	2,11 ± 0,32	2,33 ± 0,47	**0,015**	1,77 ± 0,57	2,38 ± 0,49	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы*	36 [28; 56]	40 [33; 52]	0,702	29 [16; 48]	40 [30; 45]	0,234	29 [20; 44]	40 [23; 54]	**0,039**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], группа** – группа модуляции сердечной сократимости, группа*** – группа оптимальной медикаментозной терапии

Динамика концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

При оценке уровня биомаркера NT-proBNP у пациентов ишемического генеза ХСН в группе МСС через 6 мес. после операции отмечалось снижение по сравнению с исходными данными, но значимой динамики достигнуто не было (с 1179 пг/мл [660; 3301] до 1343 пг/мл [769; 2868], p = 0,081). Через 12 мес. выявлена статистически значимая положительная динамика в виде снижения концентрации NT-proBNP с 1179 пг/мл [660; 3301] до 640 пг/мл [413; 2049], p = 0,019. В группе ОМТ за 12 мес. наблюдения концентрация маркера имела некоторую тенденцию к снижению, однако статистическая значимость не была достигнута (через 6 мес. с 1206 пг/мл [751; 1928] до 1300 пг/мл [494; 2023], p = 0,723 и через 12 мес. с 1206 пг/мл [751; 1928] до 1060 мг/мл [563; 2245], p = 0,086). Сравнительный анализ биомаркера у пациентов с ишемическим генезом ХСН в группах МСС и ОМТ показал значимое снижение показателя через 12 мес. в пользу МСС. Исходно пациенты в группах МСС и ОМТ были сопоставимы по уровню NT-proBNP «Рисунок 3.31».

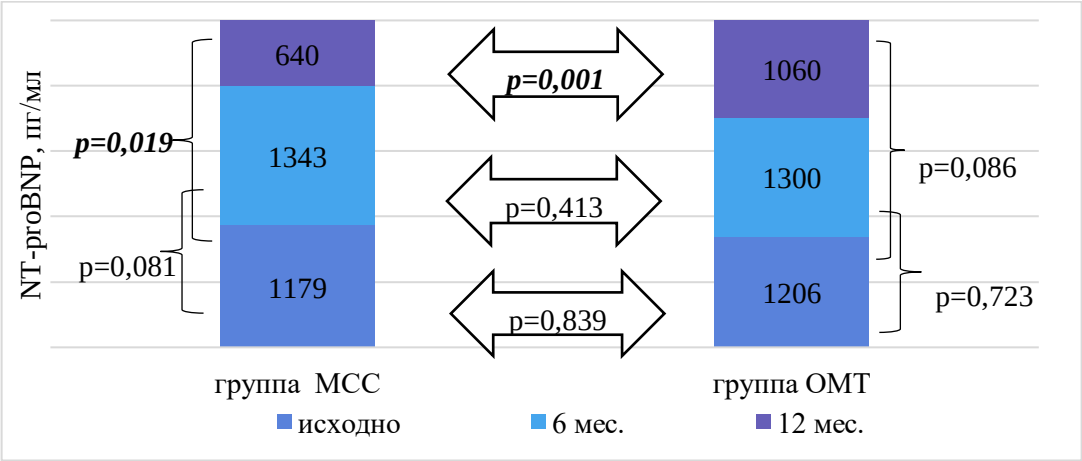


Рисунок 3.31 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Анализ уровня NT-proBNP у больных с имплантированными устройствами МСС неишемической этиологии ХСН уже через 6 мес. после операции показал значимое снижение маркера (с 1016 пг/мл [313; 2824] до 887 пг/мл [212; 1574], p = 0,043), которое имело данную тенденцию и через 12 мес. (с 1016 пг/мл [313; 2824] до 883 пг/мл [343; 1478], p = 0,022). Анализ уровня NT-proBNP у больных неишемического генеза ХСН в группе ОМТ показал тенденцию к повышению уровня биомаркера через 6 мес. (с 1261 пг/мл [419; 2013] до 1300 пг/мл [793; 3329], p = 0,084), а через 12 мес. повышение стало статически значимым (с 1261 пг/мл [419; 2013] до 1805 пг/мл [719; 2904], p = 0,008). При сопоставлении уровня NT-proBNP у пациентов неишемического генеза ХСН группы МСС и группы ОМТ было выявлено значимое снижение биомаркера у больных с имплантированными устройствами «Рисунок 3.32». Исходно пациенты в группах МСС и ОМТ были сопоставимы по уровню NT-proBNP.

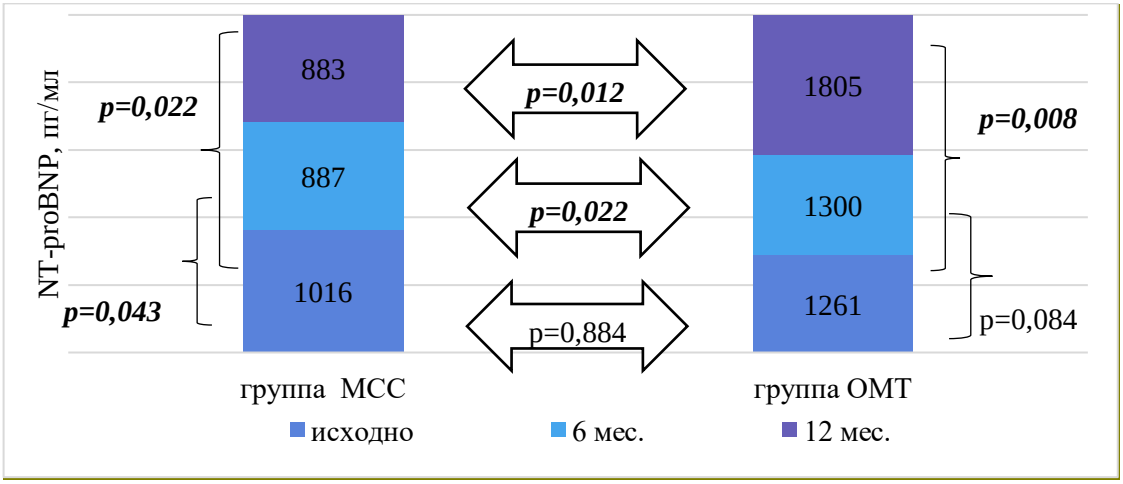


Рисунок 3.32 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Исходно при сопоставлении Me концентрации NT-proBNP в группе МСС у пациентов с ишемической и неишемической ХСН была сопоставима (p = 0,103), аналогичная картина наблюдалась у пациентов в группе ОМТ (p = 0,339). Через 6 мес. после операции в группе МСС сравнительный межгрупповой анализ NT-

proBNP показал значимое снижение показателя у пациентов с неишемической причиной ХСН (p = 0,023), а через 12 мес. отмечалось сопоставимая динамика снижения концентрации маркера как у пациентов с ишемической, так и неишемической ХСН в группе МСС (p = 0,772), что позволяет сделать вывод об эффективности терапии устройствами МСС независимо от этиологии ХСН. В группе только ОМТ через 6 мес. (p = 0,341) и 12 мес. наблюдения (p = 0,402), концентрация NT-proBNP была сопоставима у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН.

Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

На фоне терапии МСС в течение 12 мес. у пациентов как с ишемической, так и неишемической ХСН не было выявлено ухудшения в виде увеличения частоты или тяжести нарушений ритма сердца, в частности ЖЭС и пробежек ЖТ. Не увеличилось также количество пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой независимо от этиологии ХСН.

У пациентов с ХСН ишемической этиологии отмечается значимое снижение общего количества ЖЭС и максимальной ЧЖС по сравнению с исходными показателями [20]. Данные представлены в «Таблице 3.56».

Таблица 3.56 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с неишемической и ишемической этиологией хронической сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости [20]

Параметр	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p
	исходно (n = 46)	12 месяцев (n = 41)		исходно (n = 54)	12 месяцев (n = 48)	
ЧЖС:						
- сред. уд / мин*	76 [68; 84]	79 [66; 87]	0,434	65 [59; 80]	68 [61; 74]	0,831
- макс. уд / мин*	123 [105; 154]	133 [115; 152]	0,255	105 [90; 122]	96 [109; 130]	**0,045**
- мин. уд / мин*	49 [42; 56]	49 [41; 54]	0,400	49 [40; 55]	48 [41; 52]	0,285
ЖЭС/ сутки*	145 [15; 1664]	117 [19; 1245]	0,614	897 [110; 2698]	215 [38; 1329]	**0,021**
Пробежки ЖТ/ сутки*	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,877	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,135
- 0, n (%)	28 (61)	28 (68)	0,470	37 (69)	39 (82)	0,141
- 1, n (%)	10 (21)	5 (12,2)	0,239	5 (9)	4 (8)	0,872
- 2, n (%)	3 (7)	3 (7,6)	0,367	5 (9)	2 (4)	0,312
- 3, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,343	1 (1,9)	1 (2)	0,933
- > 3, n (%)	4 (9)	5 (12,2)	0,617	6 (11,1)	2 (6)	0,238
НЖЭС/ сутки*	20 [0; 124]	31 [0; 194]	0,266	53 [0; 181]	39 [0; 176]	0,548

Продолжение таблицы 3.56

Параметр	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p
	исходно (n = 46)	12 месяцев (n = 41)		исходно (n = 54)	12 месяцев (n = 48)	
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий						
	исходно (n = 23)	12 месяцев (n =19)	p	исходно (n = 27)	12 месяцев (n = 25)	p
Пароксизмы ФП/сутки*	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,429	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,520
- 0, n (%)	6 (26)	8 (41)	0,274	8 (30)	11 (44)	0,283
- 1, n (%)	3 (13)	3 (18)	0,801	3 (11)	3 (12)	0,921
- > 2, n (%)	14 (61)	8 (41)	0,226	16 (59)	11 (44)	0,272

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

У пациентов в группе ОМТ ишемической этиологии ХСН наблюдалось значимое увеличение числа пациентов с пробежками ЖТ 1/сутки и увеличение общего количества пациентов с пароксизмами ФП / сутки и, в частности, тенденция к увеличению пациентов с пароксизмами ФП более 2/сутки через 12 мес. наблюдения [20]. Также было выявлено значимое снижение средней ЧЖС через 12 мес. по сравнению с исходными данными. Остальные показатели не имели значимой динамики. Подробная характеристика представлена в «Таблице 3.57».

Таблица 3.57 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с неишемической и ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметр	Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p	Ишемическая этиология хронической сердечной недостаточности		p
	исходно (n = 49)	12 месяцев (n = 44)		исходно (n = 51)	12 месяцев (n = 42)	
ЧЖС:						
- сред. уд/ мин*	77 [67; 87]	76 [76; 85]	0,639	78 [61; 86]	73 [56; 83]	**0,015**
- макс. уд/ мин*	124 [105; 136]	115 [98; 138]	0,204	102 [92; 121]	106 [87; 121]	0,753
- мин. уд/ мин*	52 [43; 62]	55 [44; 60]	0,814	47 [40; 58]	51 [44; 59]	0,726
ЖЭС/сутки*	446 [84; 2223]	743 [121; 2466]	0,085	1255 [253; 2579]	836 [137; 2980]	0,477
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,471	0 [0; 2]	1 [0; 1]	0,809
- 0, n (%)	32 (65,3)	31 (70,5)	0,596	27 (53)	18 (42,9)	0,333
- 1, n (%)	9 (18,4)	7 (15,8)	0,754	9 (17,6)	15 (35,7)	**0,048**
- 2, n (%)	3 (6,1)	4 (9,1)	0,588	8 (15,7)	3 (7,1)	0,205
- 3, n (%)	2 (4,1)	1 (2,3)	0,623	2 (3,9)	0 (0)	0,195
- > 3, n (%)	3 (6,1)	1 (2,3)	0,361	5 (9,8)	6 (14,3)	0,506
НЖЭС/ сутки*	73 [4; 147]	162 [44; 532]	0,273	32 [0; 134]	114 [25; 343]	0,646
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий						
	исходно (n = 21)	12 месяцев (n = 18)	p	исходно (n = 28)	12 месяцев (n = 22)	p
Пароксизмы ФП/сутки*	2 [2; 2]	2 [2; 2,25]	0,102	2 [0; 2]	2 [2; 2,25]	0,068
- 0, n (%)	7 (33)	2 (11)	0,101	9 (32)	2 (9)	**0,050**
- 1, n (%)	1 (5)	1 (6)	0,911	1 (4)	1 (5)	0,862
- > 2, n (%)	13 (62)	15 (83)	0,139	18 (64)	19 (86)	0,078

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный анализ изучаемых параметров в группах МСС и ОМТ в зависимости от этиологии ХСН показал, что исходно все показатели были сопоставимы в обеих группах независимо от этиологии ХСН «Таблица 3.58» и «Таблица 3.59».

Через 12 мес. у больных с ишемическим генезом ХСН наблюдалось значимое снижение минимальной ЧЖС, общего количества ЖЭС, пробежек ЖТ и пароксизмов ФП в группе МСС по сравнению с группой ОМТ «Таблица 3.58». У пациентов с неишемической этиологией ХСН в группе МСС отмечалось статистически значимое снижение количества ЖЭС и частоты пароксизмов ФП при сопоставлении с группой ОМТ «Таблица 3.59». Остальные показатели не имели значимой динамики.

Таблица 3.58 – Сравнительный анализ показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с ишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметр	Исходно		p	12 месяцев		p
	группа** (n = 54)	группа *** (n = 51)		группа** (n = 48)	группа*** (n = 42)	
ЧЖС: - сред. уд/мин*	65 [59; 80]	78 [61; 86]	0,066	68 [61; 74]	73 [56; 83]	0,721
- макс. уд/мин*	105 [90; 122]	102 [92; 121]	0,579	109 [96; 130]	106 [87; 121]	0,128
- мин. уд/мин*	49[40; 55]	47 [40; 58]	0,561	48 [41; 52]	51 [44; 59]	**0,050**
ЖЭС/сутки*	897 [110; 2698]	1255 [253; 2579]	0,647	215 [38; 1329]	836 [137; 2980]	**0,050**
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,178	0 [0; 0]	1 [0; 1]	**0,001**
- 0, n (%)	37 (69)	27 (53)	0,102	39 (82)	18 (42,9)	**0,001**
- 1, n (%)	5 (9)	9 (17,6)	0,207	4 (8)	15 (35,7)	**0,002**
- 2, n (%)	5 (9)	8 (15,7)	0,318	2 (4)	3 (7,1)	0,607
- 3, n (%)	1 (1,9)	2 (3,9)	0,525	1 (2)	0 (0)	0,347
- > 3, n (%)	6 (11,1)	5 (9,8)	0,827	2 (6)	6 (14,3)	0,216
НЖЭС/сутки*	53 [0; 181]	32 [0; 134]	0,133	39 [0; 176]	114 [25; 343]	0,625
Пароксизмы ФП*	2 [0; 2]	2 [0; 2]	0,625	1 [0; 2]	2 [2; 2,5]	**0,001**

Примечание – * - Me [25%; 75%], группа** – группа модуляции сердечной сократимости с ишемичекой причиной ХСН, группа*** – группа оптимальной медикаментозной терапии с ишемической причиной ХСН

Таблица 3.59 – Сравнительный анализ показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметры	Исходно			12 месяцев		
	группа**, (n = 46)	группа***, (n = 49)	p	группа**, (n = 41)	группа***, (n = 44)	p
ЧЖС:						
- сред. уд/мин*	76 [68; 84]	77 [67; 87]	0,661	79 [66; 87]	76 [76; 85]	0,665
- макс. уд/мин*	123 [105; 154]	124 [105; 136]	0,440	133 [115; 152]	115 [98; 138]	0,062
- мин. уд/мин*	49 [42; 56]	52 [43; 62]	0,200	49 [41; 54]	55 [44; 60]	0,067
ЖЭС/сутки*	145 [15; 1664]	446 [84; 2233]	0,073	117 [19; 1245]	743 [121; 2466]	0,053
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,674	0 [0;1]	0 [0;1]	0,596
- 0, n (%)	28 (61)	32 (65,3)	0,655	28 (68)	31 (70,5)	0,829
- 1, n (%)	10 (21)	9 (18,4)	0,682	5 (12,2)	7 (15,8)	0,624
- 2, n (%)	3 (7)	3 (6,1)	0,937	3 (7,6)	4(9,1)	0,767
- 3, n (%)	1 (2)	2 (4,1)	0,596	0 (0)	1 (2,3)	0,332
- > 3, n (%)	4 (9)	3 (6,1)	0,554	5 (12,2)	1 (2,3)	0,075
НЖЭС/сутки*	20 [0; 124]	73 [4; 147]	0,295	31 [0; 194]	162 [44; 532]	0,465
Пароксизмы ФП*	2 [0; 2]	2 [0; 2]	0,957	1 [0; 2]	2 [2; 2,5]	**0,008**

Примечание – * - Me [25%; 75%], группа** – группа модуляции сердечной сократимости с неишемической причиной ХСН, группа*** – группа оптимальной медикаментозной терапии с неишемической причиной ХСН

Динамика продолжительности комплекса QRS по результатам 12-ти канальной электрокардиограммы.

Через 12 мес. на фоне терапии МСС у пациентов с ХСН неишемической этиологии наблюдалось удлинение QRS, но Ме не превысила значение в 130 мс [20]. У пациентов с ХСН ишемической этиологии продолжительность комплекса QRS за 12 мес. наблюдения не увеличилась. В группе ОМТ наблюдалось прогрессивное расширение комплекса QRS через 6 и 12 мес. как у пациентов с ишемическим, так и неишемическим генезом ХСН. При сравнении показателя исходно, через 6 мес. и 12 мес. между группами МСС и только ОМТ значимых отличий выявлено не было. Результаты представлены в «Таблице 3.60».

Таблица 3.60 – Динамика продолжительности комплекса QRS в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)		Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)		p	p**
	ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n =54)	неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 46)	ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 51)	неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 49)		
QRS, мс - исходно*	122 [108; 130]	100 [108; 120]	117 [102; 130]	109 [101; 128]	0,093	0,710
- 6 месяцев*	120 [104; 130]	110 [101; 124]	121 [108; 130]	124 [104; 130]	0,872	0,780
- 12 месяцев*	119 [103; 131]	122 [108; 130]	124 [110; 137]	129 [108; 140]	0,281	0,854
p***	0,898	0,328	0,097	**0,034**	–	
p****	0,655	**0,018**	**0,008**	**0,002**		

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p* - сравнение показателей между группами МСС и ОМТ при ишемической ХСН, p** - сравнение показателей между группами МСС и ОМТ при неишемической ХСН, p*** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p**** - сравнение исходных данных через 12 мес.

Динамика параметров эхокардиографии.

В группе имплантированных устройств МСС при сравнительном анализе основных исходных параметров ремоделирования ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ в зависимости от этиологии ХСН статистически значимых различий не выявлено «Таблица 3.61».

Таблица 3.61 – Сравнительный анализ исходных параметров эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 54)	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 46)	p
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	34 [28; 37]	0,947
КДР ЛЖ, мм*	66 [63; 72]	66 [60; 71]	0,203
КСР ЛЖ, мм*	55 [51; 61]	54 [47; 61]	0,329
КДО ЛЖ, мл*	213 [180; 250]	199 [155; 263]	0,252
КСО ЛЖ, мл*	140 [118; 172]	133 [104; 192]	0,354
ЛП, мм*	47 [43; 50]	47 [42; 50]	0,828
Объем ЛП, мл*	113 [89; 140]	101 [83; 140]	0,310
МР, степень, M ± SD	2,00 ± 0,62	1,87 ± 0,54	0,271
СДЛА мм рт. ст.*	30 [27; 42]	30 [25; 40]	0,491

Примечание – * - Me [25%; 75%]

У пациентов в группе МСС неишемической этиологии ХСН, начиная со 2-го мес. лечения все показатели ремоделирования ЛЖ имели значимую положительную динамику, у пациентов с ишемической этиологией выявлена аналогичная динамика, кроме значения КДО, который статистически значимо снизился только через 12 мес. [22]. Что касается ремоделирования ЛП, значимая положительная динамика по объему ЛП была только у пациентов с ишемической причиной ХСН через 6 и 12 мес. на фоне МСС терапии [22].

В группе МСС у пациентов с неишемической ХСН выявлено значимое уменьшение СДЛА через 12 мес. по сравнению с исходными данными, в то время как у пациентов с неишемическим генезом ХСН уровень СДЛА имел тенденцию к снижению без значимой динамики. Степень МР снизилась значимо у пациентов с ишемической ХСН через 6 мес., и данная тенденция сохранялась через 12 мес., у больных с неишемической ХСН данный показатель снизился через 12 мес. после имплантации устройства МСС. Результаты представлены в «Таблице 3.62» и «Таблице 3.63».

Таблица 3.62 – Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с ишемической хронической сердечной недостаточностью в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметр	Исходно, (n = 54)	2 месяца, (n = 54)	p	6 месяцев, (n = 48)	p**	12 месяцев, (n = 48)	p***
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	35 [30; 39]	**0,001**	37 [32; 40]	**0,001**	38 [34; 42]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	66 [63; 72]	64 [59; 70]	**0,003**	65 [61; 71]	**0,016**	65 [61; 69]	**0,009**
КСР ЛЖ, мм*	55 [51; 61]	51 [44; 57]	**0,001**	52 [46; 59]	**0,001**	52 [46; 56]	**0,001**
КДО ЛЖ, мл*	213 [180; 252]	203 [162; 239]	0,113	196 [166; 237]	0,562	193 [166; 225]	**0,009**
КСО ЛЖ, мл*	140 [118; 172]	134 [106; 157]	**0,034**	123 [98; 166]	**0,015**	124 [96; 148]	**0,001**
ЛП, мм*	47 [43; 50]	47 [44; 52]	0,804	46 [42; 50]	0,678	45 [42; 50]	0,953
Объем ЛП, мл*	113 [89; 140]	100 [81; 139]	0,182	99 [79; 129]	**0,022**	95 [70; 125]	**0,006**
МР, степень, M ± SD	2,00 ± 0,62	2,00 ± 0,60	0,922	1,92 ± 0,55	**0,035**	1,84 ± 0,51	**0,014**
СДЛА мм рт. ст.*	30 [27; 42]	33 [29; 42]	0,864	32 [27; 45]	0,599	32 [28; 41]	0,572

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 2 мес., p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Таблица 3.63 – Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с неишемической хронической сердечной недостаточностью в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметр	Исходно, (n = 46)	2 месяца, (n = 46)	p	6 месяцев, (n = 46)	p**	12 месяцев, (n = 41)	p***
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	35 [29; 42]	**0,001**	40 [32; 44]	**0,001**	40 [34; 47]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	66 [60; 70]	59 [56; 67]	**0,001**	62 [57; 69]	**0,001**	63 [57; 67]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	53 [47; 60]	49 [40; 55]	**0,001**	50 [41; 59]	**0,005**	49 [42; 55]	**0,002**
КДО ЛЖ, мл*	196 [156; 263]	185 [133; 240]	**0,005**	190 [136; 244]	**0,045**	178 [120; 215]	**0,035**
КСО ЛЖ, мл*	133 [104; 192]	123 [76; 166]	**0,016**	118 [75; 160]	**0,004**	107 [68; 135]	**0,001**
ЛП, мм*	47 [42; 51]	49 [44; 52]	0,311	46 [42; 50]	0,648	46 [42; 50]	0,399
Объем ЛП, мл*	100 [83; 140]	91 [68; 131]	0,100	89 [70; 130]	0,321	98 [71; 125]	0,215
МР, степень, M ± SD	1,87 ± 0,54	1,68 ± 0,59	0,093	1,76 ± 0,66	0,097	1,67 ± 0,56	**0,035**
СДЛА мм рт. ст.*	30 [25; 40]	29 [24; 40]	0,197	30 [25; 35]	0,504	30 [23; 35]	**0,033**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 2 мес., p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

У пациентов в группе ОМТ анализ показателей ремоделирования ЛЖ и ЛП как при ишемической, так и неишемической ХСН не выявил положительной динамики через 6 и 12 мес. В группе ОМТ у пациентов с ишемической этиологией ХСН было выявлено статистически значимое увеличение КСО, размера ЛП через 12 мес. наблюдения, а у больных в группе с неишемической ХСН – увеличение КДР, КСР через 12 мес. Значение СДЛА имело значимую тенденцию к повышению через 6 и 12 мес. наблюдения при ишемической и неишемической ХСН в группе ОМТ. Кроме этого, у пациентов с неишемической ХСН отмечалось значимое увеличение степени МР через 6 мес. наблюдения. Результаты представлены в «Таблице 3.64» и «Таблице 3.65».

Таблица 3.64 – Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с ишемической хронической сердечной недостаточностью в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 51)	6 месяцев (n = 45)	p	12 месяцев (n = 44)	p**
ФВ ЛЖ, %*	30 [23; 35]	28 [22; 35]	0,092	30 [24; 35]	0,718
КДР ЛЖ, мм*	69 [64; 74]	67 [63; 71]	0,131	70 [63; 75]	0,555
КСР ЛЖ, мм*	56 [51; 64]	59 [52; 65]	0,686	59 [53; 65]	0,588
КДО ЛЖ, мл*	210 [180; 260]	220 [185; 245]	0,455	227 [187; 277]	0,254
КСО ЛЖ, мл*	140 [120; 215]	142 [121; 220]	0,227	160 [140; 210]	**0,028**
ЛП, мм*	50 [40;50]	50 [40; 50]	0,068	50 [49; 50]	**0,023**
Объем ЛП, мл*	117 [94;135]	115 [90; 137]	0,922	120 [100; 129]	0,379
МР, степень, M ± SD	2,06 ± 0,30	2,09 ± 0,40	0,414	2,12 ± 0,52	0,157
СДЛА мм рт. ст.*	36 [31; 39]	36 [34; 40]	**0,001**	36 [30; 44]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 6 мес., p** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Таблица 3.65 – Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с неишемической хронической сердечной недостаточностью в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 49)	6 месяцев (n = 45)	p*	12 месяцев (n = 44)	p**
ФВ ЛЖ, %*	33 [26; 37]	32 [24; 37]	0,111	33 [26; 37]	0,737
КДР ЛЖ, мм*	65 [60; 68]	63 [56; 68]	0,755	66 [61; 70]	**0,011**
КСР ЛЖ, мм*	52 [48; 56]	55 [48; 64]	0,068	55 [50; 61]	**0,013**
КДО ЛЖ, мл*	217 [168; 240]	220 [166; 256]	0,237	200 [165; 250]	0,634
КСО ЛЖ, мл*	123 [106; 170]	126 [107; 180]	0,109	130 [99; 168]	0,058
ЛП, мм*	50 [40; 50]	48 [40; 50]	0,038	50 [41; 50]	0,073
Объем ЛП, мл*	116 [81; 130]	115 [86; 130]	0,629	100 [81; 141]	0,499
МР, степень, M ± SD	2,00 ± 0,48	2,13 ± 0,63	**0,034**	1,89 ± 0,49	0,564
СДЛА мм рт. ст.*	30 [28; 35]	32 [29; 35]	**0,001**	33 [30; 40]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 6 мес., p** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Исходно пациенты по изучаемым ЭхоКГ показателям в группе МСС и ОМТ при сравнении ишемической и неишемической ХСН были сопоставимы «Рисунок 3.33 А» и «Рисунок 3.34 А». При сравнительном межгрупповом анализе у пациентов с ишемической ХСН в группе МСС наблюдалось значимое улучшение ФВ ЛЖ, КСР и КСО ЛЖ, а также уменьшение степени МР по отношению к данным показателям группы ОМТ через 6 и 12 мес. Через 12 мес. достигнуто значимое улучшение КДР и КСО ЛЖ, линейного размера и объема ЛП и снижение СДЛА «Рисунок 3.33 Б» и «Рисунок 3.33 В». При сравнении групп МСС и ОМТ с неишемической ХСН через 6 мес. отмечался значимый прирост ФВ ЛЖ, уменьшение КСО ЛЖ и степени МР в группе МСС по отношению к этим параметрам пациентов группы ОМТ «Рисунок 3.34 Б». Через 12 мес. выявлена дальнейшая положительная динамика в виде увеличения ФВ ЛЖ, уменьшения КСО и степени МР, а также сокращение линейных размеров ЛЖ – КСР и КДР и снижение СДЛА в группе МСС по сравнению с группой ОМТ «Рисунок 3.34 В».

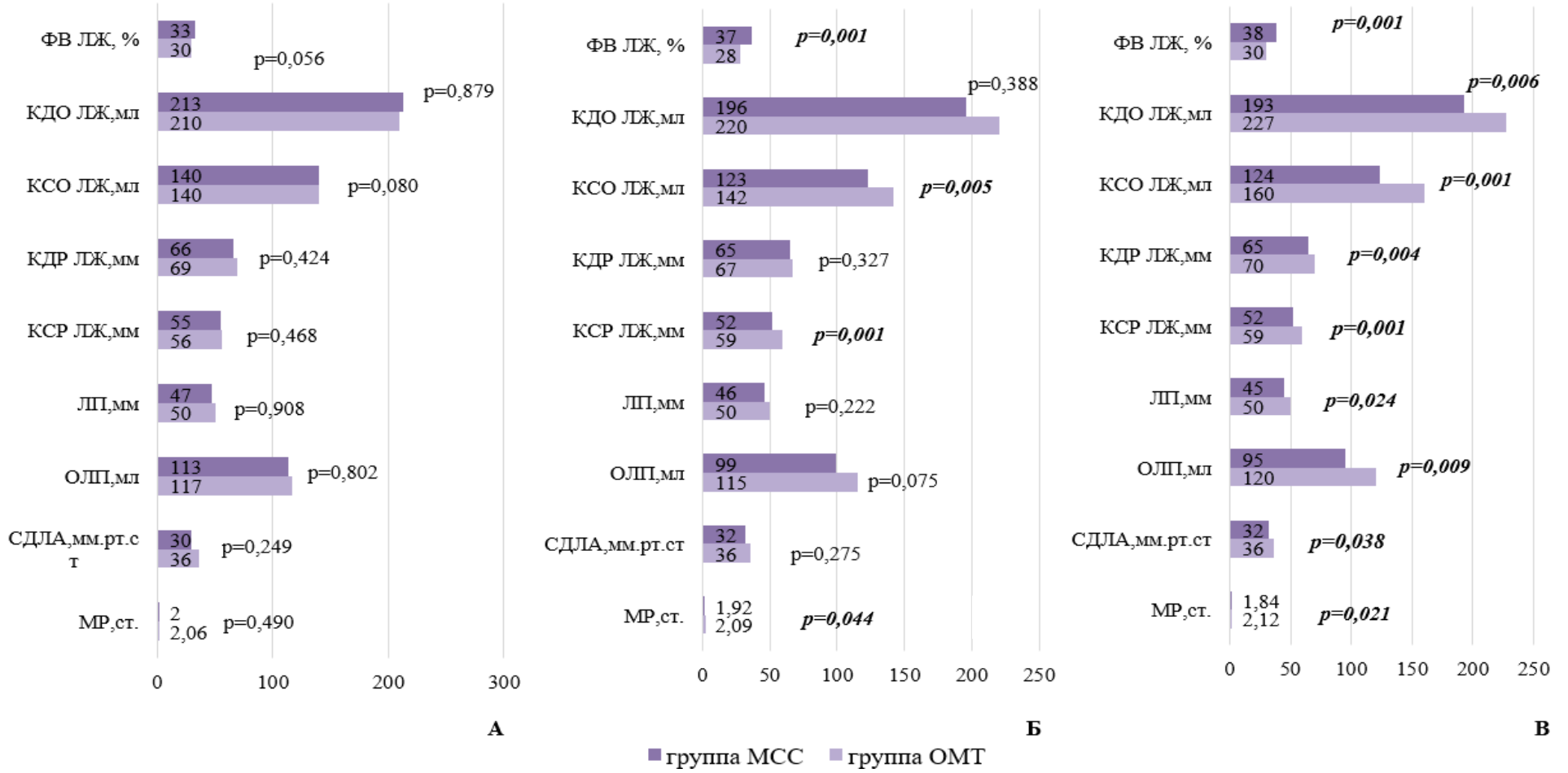


Рисунок 3.33 – Сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов с ишемической хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно (А), через 6 месяцев (Б) и 12 месяцев (В)

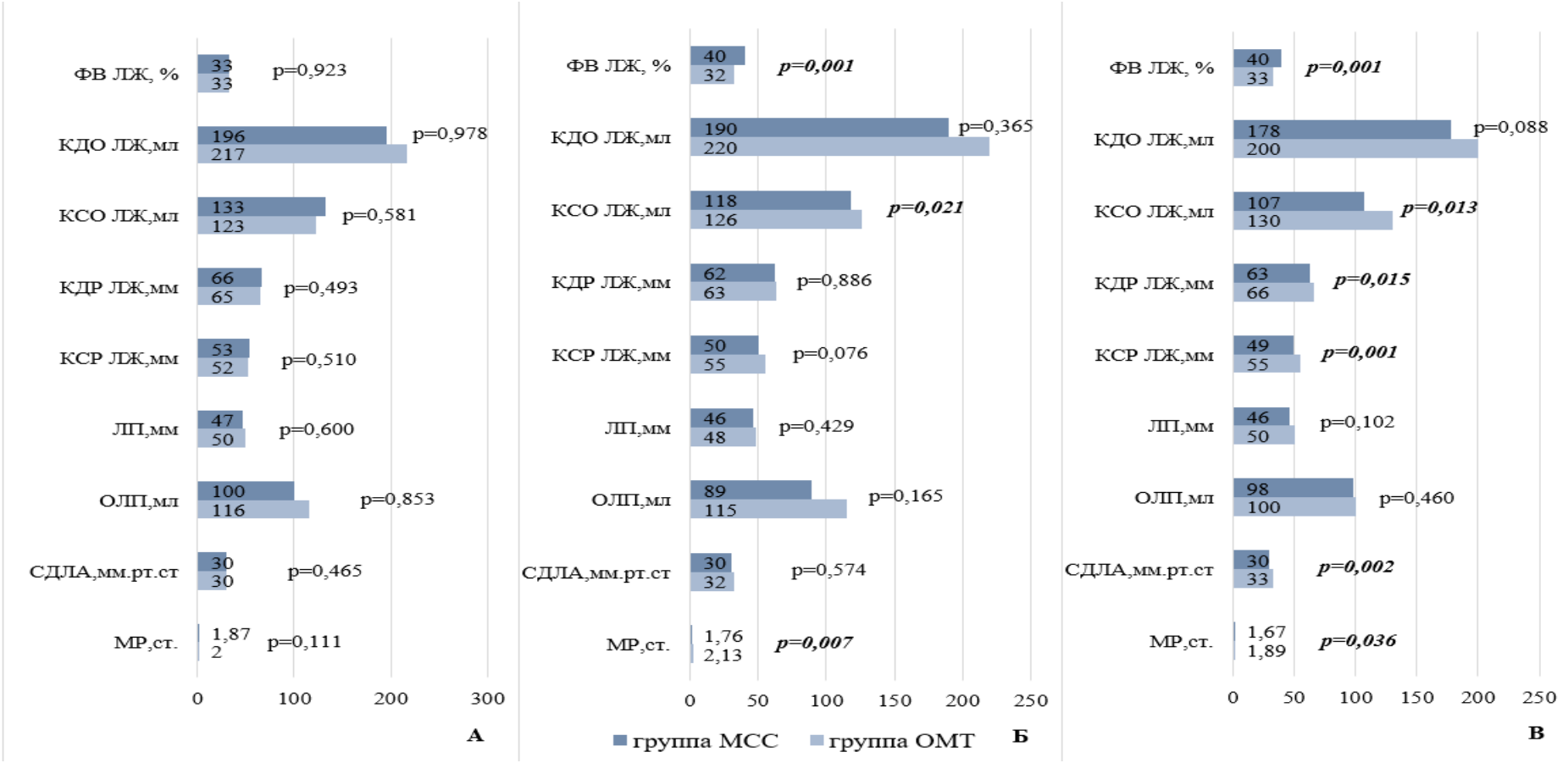


Рисунок 3.34 – Сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов с неишемической хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно (А), через 6 месяцев (Б) и 12 месяцев (В)

У пациентов на фоне терапии устройствами МСС через 12 мес. при сравнительном анализе ЭхоКГ параметров при ишемической и неишемической ХСН статистически значимых различий между группами не получено, кроме показателя СДЛА, который исходно был ниже в группе неишемической ХСН [22] «Таблица 3.66».

Таблица 3.66 – Сравнительный анализ параметров эхокардиографии у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом хронической сердечной недостаточностью в группе модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев [22]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 48)	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 41)	p
ФВ ЛЖ, %*	38 [34; 42]	40 [34; 47]	0,130
КДР ЛЖ, мм*	65 [61; 69]	63 [57; 67]	0,120
КСР ЛЖ, мм*	52 [46; 56]	49 [42; 55]	0,118
КДО ЛЖ, мл*	193 [166; 225]	178 [120; 215]	0,078
КСО ЛЖ, мл*	124 [96; 148]	107 [68;135]	0,093
ЛП, мм*	45 [42; 50]	46 [42; 50]	0,989
Объем ЛП, мл*	95 [70; 125]	98 [71;125]	0,996
МР, степень, M ± SD	1,84 ± 0,51	1,67 ± 0,56	0,148
СДЛА мм рт. ст.*	32 [28; 41]	30 [23; 35]	**0,009**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Динамика параметров работы миокарда и глобальной продольной деформации.

В зависимости от этиологии ХСН был проведен анализ параметров сократимости миокарда ЛЖ – показателей работы миокарда и ГПД в группах МСС и ОМТ исходно и через 12 мес.

У пациентов на фоне имплантации устройств МСС, как с ишемической, так и неишемической этиологией ХСН отмечалось статистически значимое улучшение сократимости миокарда ЛЖ, что выражалось в виде увеличения параметров эффективности глобальной работы, глобальной конструктивной работы и индекса глобальной работы, а также ГПД. [11]. Результаты представлены в «Таблице 3.67».

Таблица 3.67 – Динамика показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с ишемической и неишемической причиной хронической сердечной недостаточности на фоне модуляции сердечной сократимости [11]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 38)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 28)		p
	исходно	12 месяцев		исходно	12 месяцев	
GWE, %*	71,5 [63; 78]	77 [70; 77]	**0,011**	77 [67; 84]	82 [76; 88]	**0,005**
GCW, мм рт. ст., %*	675 [485; 900]	978 [685; 1266]	**0,001**	756 [540; 957]	869 [757; 1184]	**0,040**
GWW, мм рт. ст., % *	206 [158; 258]	198 [142; 290]	0,464	186 [124; 283]	159 [124; 297]	0,601
GWI, мм рт. ст. %*	451 [332; 779]	668 [544; 871]	**0,001**	525 [340; 694]	668 [544,5; 871]	**0,006**
ГПД, %*	-6 [-9; -4]	-8 [-10; -5]	**0,004**	-6 [-8; -4]	-8 [-10; -7]	**0,024**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ показатели работы миокарда и ГПД не имели значимой динамики через 12 мес. по сравнению с исходными данными «Таблица 3.68».

Таблица 3.68 – Динамика показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с ишемической и неишемической причиной хронической сердечной недостаточности в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 17)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность, (n = 18)		p
	исходно	12 месяцев		исходно	12 месяцев	
GWE, %*	70 [63; 75]	73 [65; 82]	0,363	79 [66; 87]	77 [69; 85]	0,834
GCW, мм рт. ст. %*	600 [406; 755]	639 [491; 911]	0,701	691 [386; 980]	661 [486; 970]	0,638
GWW, мм рт. ст.%*	222 [149; 281]	200 [144; 243]	0,345	138 [110; 154]	128 [97; 187]	0,638
GWI, мм рт. ст. %*	411 [235; 509]	457 [298; 647]	0,807	438 [201; 741]	353 [203; 601]	0,463
ГПД, %*	- 4,5 [-6;3,75]	-7 [-7; -3]	0,891	-6 [-8; -4]	-6[-8; -2,5]	0,529

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный анализ параметров работы миокарда и показателя ГПД исходно в группах МСС и ОМТ исходно, как при ишемической, так и неишемической ХСН не показал значимых различий «Рисунок 3.35 А» и «Рисунок 3.35 Б», соответственно.

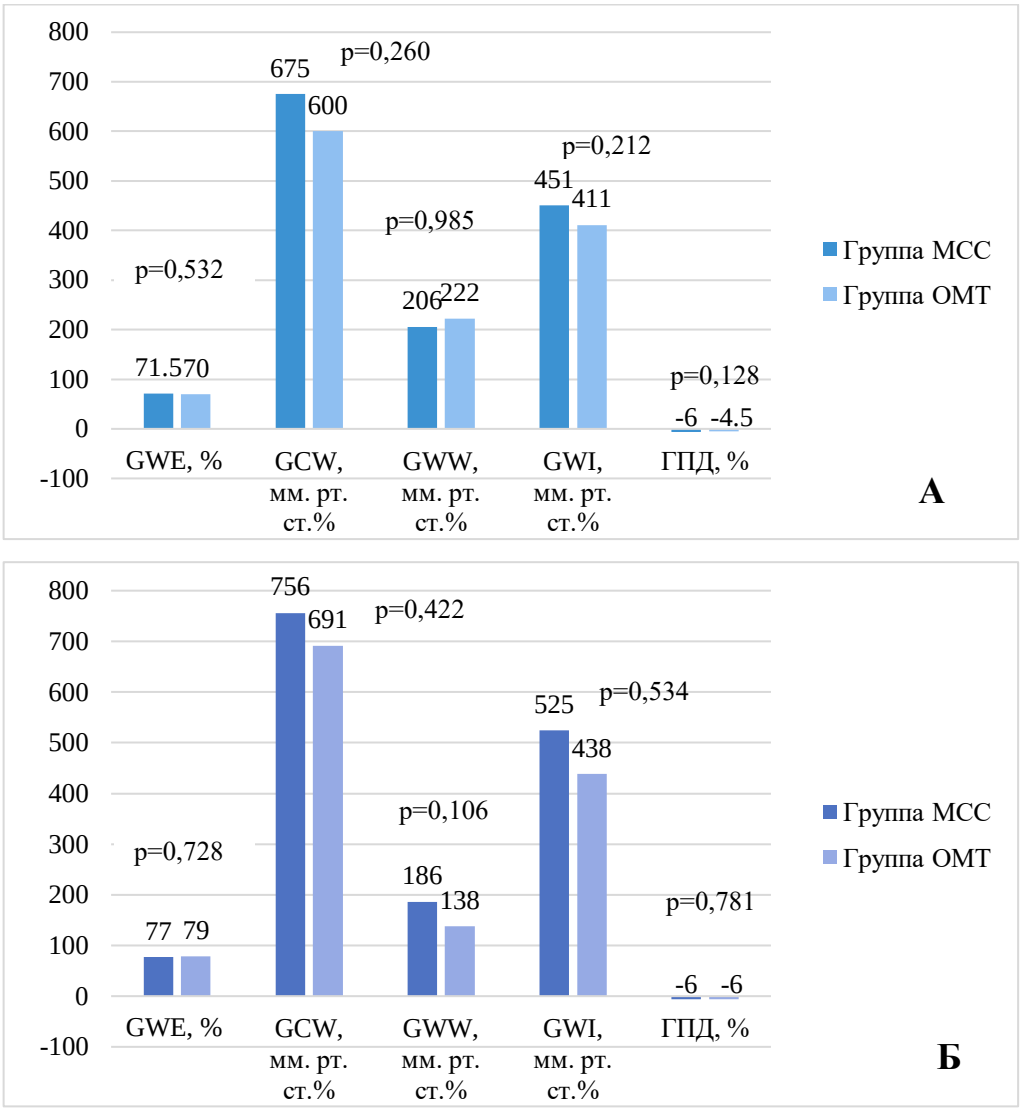


Рисунок 3.35 – Сравнительный анализ исходных показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с ишемической (А) и неишемической (Б) хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Через 12 мес. отмечалось статистически значимое улучшение значений ГПД, глобальной конструктивной работы и индекса глобальной работы в группе МСС независимо от этиологии ХСН по сравнению с только ОМТ «Рисунок 3.36 А» и «Рисунок 3.36 Б».

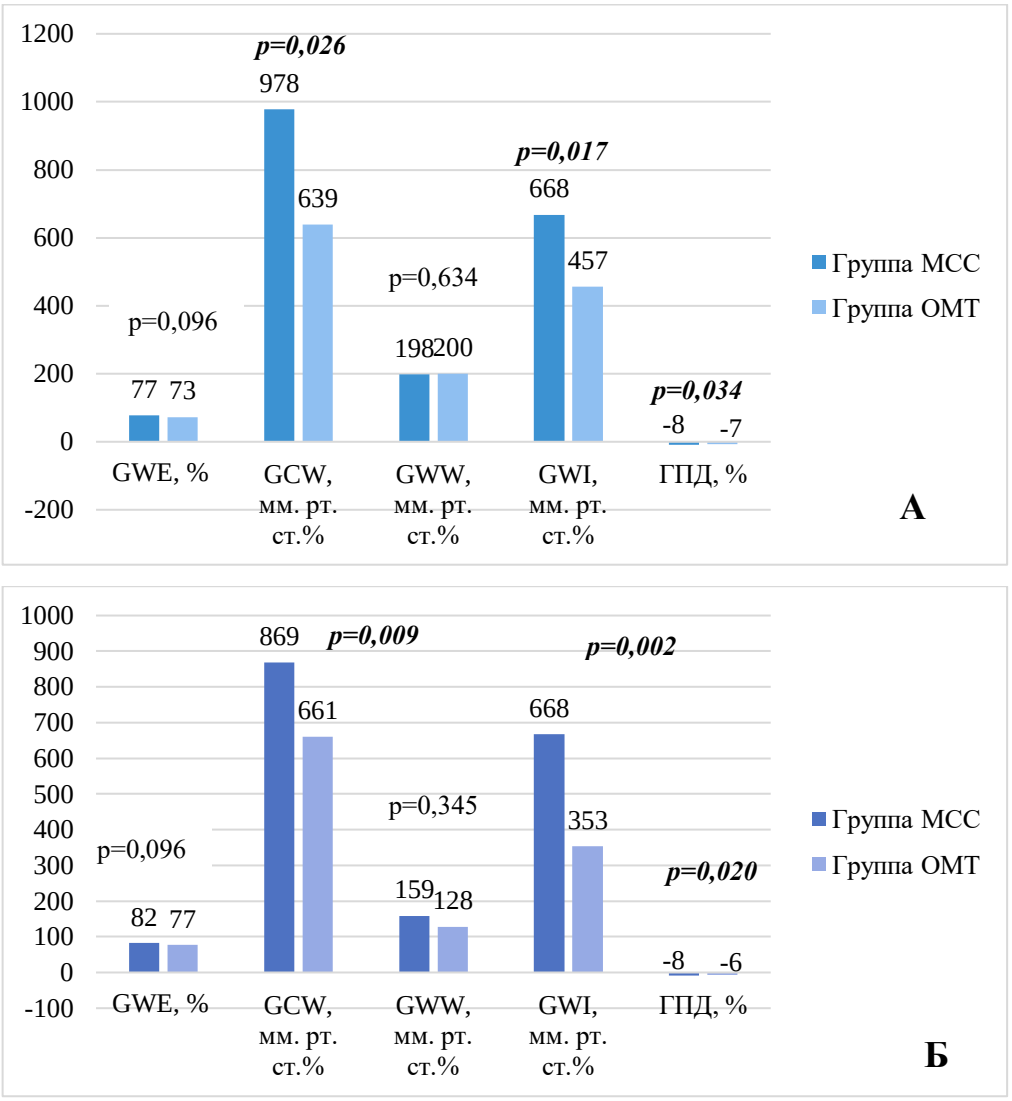


Рисунок 3.36 – Сравнительный анализ показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с ишемической (А) и неишемической (Б) хронической сердечной недостаточностью в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 12 месяцев

Динамика параметров перфузии и сократимости миокарда левого желудочка в зависимости от этиологии сердечной недостаточности по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда.

С-ОЭКТ миокарда проведена 60-ти пациентам с имплантированными устройствами и 60-ти пациентам в группе ОМТ исходно и через 6 мес. [1].

В группе МСС у пациентов с ишемической этиологией ХСН отмечался статистически значимый прирост ФВ ЛЖ с 21 % [17,5; 26,0] до 25 % [18; 25] (p = 0,01) [1]. Наблюдалось выраженное уменьшение объемов ЛЖ и прирост минутного объёма ЛЖ, но не достигающие статистической значимости [1]. У пациентов с неишемической этиологией ХСН отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ с 23 % [18; 30] до 37,5 % [20; 41] (p = 0,009), уменьшение КДО и КСО ЛЖ, минутный объем ЛЖ повысился, но без значимой динамики [1]. В «Таблице 3.69» представлены стандартные параметры сократимости по данным С-ОЭКТ у пациентов в группе МСС [1].

Таблица 3.69 – Динамика показателей сократимости левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности в группе модуляции сердечной сократимости [1]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 31)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 29)		p
	исходно	6 месяцев		исходно	6 месяцев	
ФВ ЛЖ, %*	21 [17,5; 26,0]	25 [18; 25]	**0,01**	23 [18; 30]	37,5 [20; 41]	**0,009**
КДО ЛЖ, мл*	255 [221; 290]	221 [209; 262]	0,09	226 [165; 290]	162 [135; 250]	**0,030**
КСО ЛЖ, мл*	192 [171; 226]	166 [155; 220]	0,08	170 [107; 240]	102 [86; 164]	**0,005**
Минутный объем, л/мин*	3,4 [2,9; 3,8]	3,7 [3,0; 4,5]	0,20	3,8 [3,1; 4,3]	4,2 [2,7; 4,9]	0,500

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Анализ показателей сократимости миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ у пациентов в группе ОМТ как ишемической, так и неишемической ХСН не выявил значимой положительной динамики «Таблица 3.70».

Таблица 3.70 – Динамика показателей сократимости левого желудочка по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности в группе оптимальной медикаментозной терапии [1]

Показатели	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 28)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 32)		p
	исходно	через 6 месяцев		исходно	через 6 месяцев	
ФВ ЛЖ, %*	20 [15; 26]	21 [18; 29]	0,09	20,5 [15; 20]	21,5 [18; 29]	0,9
КДО ЛЖ, мл*	262 [200; 312]	254 [200; 316]	0,30	241 [195; 311]	238 [176; 316]	0,2
КСО ЛЖ, мл*	216 [155; 251]	210 [161; 282]	0,20	195 [151, 247]	191 [139; 270]	0,1
Минутный объем, л/мин*	2,8 [2; 4,1]	2,7 [2,7; 4,2]	0,30	2,4 [2,2; 3,9]	2,5 [2,3; 4,1]	0,1

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

При сравнительном анализе стандартных показателей сократимости в группах МСС и ОМТ с ишемической и неишемической этиологией ХСН через 6 мес. наблюдения отмечался значимый прирост ФВ ЛЖ, уменьшение КДО и КСО, минутного объема в группе пациентов с имплантированными устройствами МСС по сравнению с только ОМТ [1]. «Рисунок 3.37»

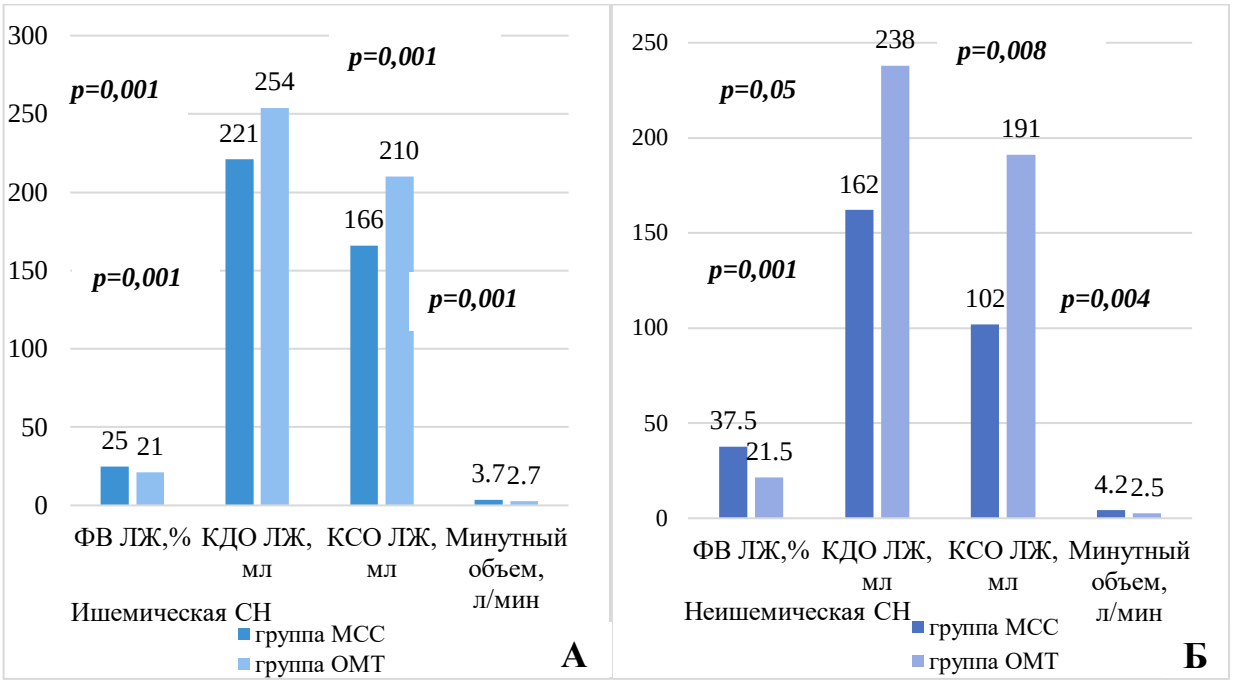


Рисунок 3.37 – Сравнительный анализ показателей синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с ишемической (А) и неишемической (Б) этиологией хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 6 месяцев

Анализ параметров перфузии в группе МСС у пациентов с ишемической этиологией ХСН значимой динамики не выявил, в то время как у пациентов с ХСН неишемической этиологии на фоне имплантации МСС через 6 мес. показал статистически значимое уменьшение дефектов перфузии (SRS), площади нарушения перфузии (Extent) и, соответственно, уменьшился показатель, отражающий суммарное нарушение перфузии миокарда ЛЖ (TPD) [1] «Таблица 3.71».

Таблица 3.71 – Динамика параметров перфузии по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости [1]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 31)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 29)		p
	исходно	через 6 месяцев		исходно	через 6 месяцев	
SRS*	24 [17; 34]	23,5 [17;30,5]	0,2	8 [6; 11]	6 [5; 9]	**0,01**
Extent, %*	44 [29,5; 52]	42 [31; 51]	0,9	12 [9; 17]	9 [6; 16]	**0,04**
TPD, %*	36,5 [23; 52]	39 [23; 46]	0,8	10 [8; 14]	7 [6; 14]	**0,02**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], SRS - (стр. 58), Extent - (стр. 58), TPD - (стр. 58)

У пациентов в группе ОМТ анализ параметров перфузии не выявил значимых изменений как при ишемической, так и при неишемической этиологии ХСН «Таблица 3.72».

Таблица 3.72 – Динамика параметров перфузии по данным синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов в группе оптимальной медикаментозной терапии [1]

Параметр	Ишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 28)		p	Неишемическая хроническая сердечная недостаточность (n = 32)		p
	исходно	через 6 месяцев		исходно	через 6 месяцев	
SRS*	19 [15; 20]	20 [15; 25]	0,5	10 [8; 14]	11 [7; 16]	0,1
Extent, %*	29 [20; 40]	36 [25; 40]	0,4	14 [8; 23]	16 [10; 27]	0,3
TPD, %*	31 [20; 34]	35 [18; 39]	0,6	12 [7; 19]	14 [10; 21]	0,5

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], SRS - (стр. 58), Extent - (стр. 58), TPD - (стр. 58)

Сравнительный анализ параметров перфузии между группами МСС и ОМТ у пациентов с ишемической этиологии ХСН не показал значимой разницы через 6 мес. «Рисунок 3.38А», в то время как при неишемической этиологии ХСН была

выявлена значимая разница при сопоставлении показателей SRS, Extent, % и TPD, % в пользу МСС терапии через 6 мес. наблюдения «Рисунок 3.38 Б».

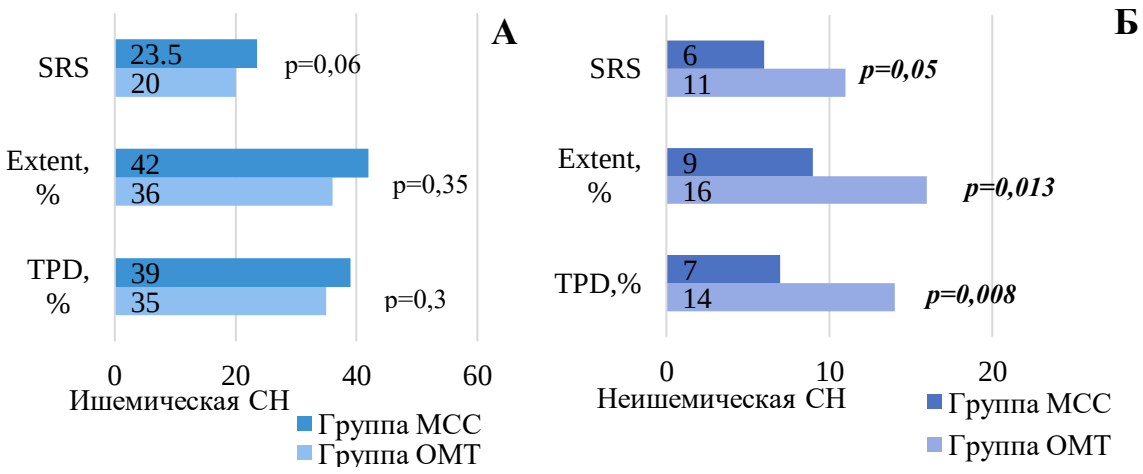


Рисунок 3.38 – Сравнительный анализ параметров перфузии миокарда синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов ишемической (А) и неишемической (Б) этиологии хронической сердечной недостаточности в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 6 месяцев [1]

У пациентов с ишемической этиологией ХСН был проанализирован объем гибернированного миокарда и получено статистически значимое уменьшение данного показателя на 27 % по сравнению с исходным через 6 мес. после имплантации устройства МСС (с 33 [12; 60] до 24 [12:42], p = 0,04 [3].

В группе ОМТ у пациентов с ишемической этиологией ХСН через 6 мес. отмечалось увеличение объема гибернированного миокарда на 5% от исходного (с 36 [34; 52,5] до 38 [36; 54] p = 0,4). При сравнении объема гибернированного миокарда группы МСС с группой ОМТ через 6 мес. наблюдения отмечено значимое его уменьшение у пациентов на фоне имплантации устройств МСС (24 [12:42] и 38 [36, 54] p = 0,001).

У пациентов в с ишемической причиной ХСН по данным корреляционного анализа выявлена слабой степени значимая связь (r = -0,2; p = 0,05) между объемом

гибернированного миокарда и ФВ ЛЖ через 6 мес. после имплантации МСС, исходно между указанными параметрами связь не достигла значимости (r = -0,177, p = 0,080).

У пациентов с неишемической причиной ХСН в группе МСС корреляционный анализ между значениями SRS и ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ миокарда выявил слабой силы обратные связи исходно (r = - 0,257, p = 0,088) и в динамике через 6 мес. связь сохранялась слабой степени, но стала статистически значимой (r = -0,400, p = 0,02).

Заключение

В заключении необходимо отметить, что независимо от этиологии ХСН по всем изучаемым параметрам МСС показала сопоставимую эффективность и безопасность в течение 12-ти месячного проспективного наблюдения.

У пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН значимо улучшился ФК ХСН, КЖ и увеличилась дистанция ТШХ после имплантации устройств МСС через 6 и 12 мес.

Вне зависимости от этиологии ХСН выявлено значимое снижение концентрации NT-proBNP через 12 мес. в группе МСС.

Проведенный анализ данных ХМ ЭКГ у пациентов на фоне терапии МСС как в динамике, так и при сопоставлении с группой ОМТ продемонстрировал отсутствие прогрессирования желудочковых нарушений ритма сердца, пароксизмов ФП независимо от этиологии ХСН. В группе ишемической этиологии ХСН на фоне МСС терапии отмечено значимое снижение общего количества ЖЭС через 12 мес. после операции.

На фоне проводимой терапии МСС не отмечено значимого расширения комплекса QRS у пациентов в группе ишемической ХСН, в группе неишемической ХСН зарегистрировано расширение комплекса QRS, но Me не превысила значение в 130 мс , в то время как при ОМТ отмечено значимое расширение QRS через 12 мес. наблюдения.

У пациентов как с ишемической, так и с неишемической ХСН на фоне МСС были достигнуты статистически значимые изменения в виде увеличения ФВ ЛЖ, уменьшения линейных и объёмных размеров ЛЖ через 12 мес. после оперативного вмешательства по сравнению с исходными параметрами по данным трансторакальной ЭхоКГ. Важно отметить, что у пациентов с ишемической причиной ХСН отмечено значимое уменьшение объема ЛП через 12 мес. после имплантации устройства МСС.

На фоне имплантации устройства МСС у пациентов с ишемической и неишемической ХСН выявлено значимое улучшение ГПД и параметров работы миокарда (глобальной конструктивной работы, индекса глобальной работы, эффективности глобальной работы), которые свидетельствуют об улучшении сократимости ЛЖ с учетом постнагрузки.

Метод С-ОЭКТ позволяет провести четкую дифференциальную диагностику ишемической и неишемической ХСН и оценить эффективность проводимой терапии МСС. Было показано, что у пациентов с неишемической этиологией ХСН улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ обусловлено за счет улучшения параметров перфузии, а у пациентов с ишемической ХСН – за счет уменьшения объема гибернированного миокарда.

3.7 Клиническая эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в зависимости от формы фибрилляции предсердий в течение 12-ти месяцев наблюдения

Сравнительная характеристика исходных клинико-демографических данных пациентов.

В наше исследование включены пациенты с пароксизмальной и постоянной/ персистирующей формами ФП. Для оценки эффективности терапии МСС был выполнен анализ в группах с имплантированными устройствами МСС и ОМТ в зависимости от формы ФП: пациенты с пароксизмальной формой ФП и пациенты

с постоянной формой ФП. Пациенты с постоянной и персистирующей формами ФП были объединены в одну группу в связи с малым количеством пациентов с персистирующей формой в группе МСС (n = 7) и группе ОМТ (n = 9).

На момент включения пациенты по основным клинико-демографическим показателям с пароксизмальной и постоянной формами ФП группы МСС и группы ОМТ были сопоставимы, кроме длительности течения ФП, которая была значимо выше у пациентов с постоянной формой как в группе МСС, так и в группе ОМТ. Также в группе МСС исходно отмечалось статистически значимый более высокий уровень концентрации NT-proBNP у пациентов с постоянной формой ФП по сравнении с пароксизмальной.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП группы МСС и группы ОМТ представлена в «Таблице 3.73».

Таблица 3.73 – Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)		p	p**	p***
	пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 50)	постоянная форма фибрилляции предсердий, (n = 50)		пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 49)	постоянная форма фибрилляции предсердий, (n = 51)			
Возраст, лет*	58 [50; 65]	61 [58; 68]	0,079	59 [51; 67]	61 [54; 67]	0,359	0,584	0,889
Мужчины / женщины, n (%)	38 (76) / 12 (24)	45 (90) / 5(10)	0,062	36 (73,5) / 13 (26,5)	45 (88,2) / 6 (11,8)	0,060	0,773	0,776
ИМТ, кг/м^{2*}	29 [25; 32]	31 [27; 33]	0,151	29 [26; 33]	28 [25; 32]	0,585	0,765	0,078
ФК ХСН по NYHA: - II, n (%) - III, n (%)	 19 (38) 31 (62)	 22 (44) 28 (56)	0,542	 20 (40,8) 29 (59,2)	 23 (45,1) 28 (54,9)	0,665	0,774	0,912
ФВ ЛЖ, %*	35 [28; 38]	32 [28; 36]	0,284	33 [25; 38]	30 [25;35]	0,398	0,400	0,170
NT-proBNP, пг/мл*	927 [302; 2428]	1599 [820; 3334]	**0,002**	1205 [699;2116]	1255 [548;1895]	0,815	0,092	0,056
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 37]	24 [18; 48]	0,556	24 [16; 45]	22 [15; 36]	0,517	0,786	0,386
Длительность ФП, мес.*	12 [3; 24]	36 [13; 83]	**0,001**	12 [6; 35]	38 [13; 96]	**0,001**	0,584	0,905

Продолжение таблицы 3.73

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости, (n = 100)		p	Группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 100)		p	p**	p***
	пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 50)	постоянная форма фибрилляции предсердий, (n = 50)		пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 49)	постоянная форма фибрилляции предсердий, (n = 51)			
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 27 (54) 6 (12) 17 (34)	 27 (54) 10 (20) 13 (26)	0,465	 26 (53,1) 10 (20,4) 13 (26,5)	 28 (54,9) 9 (17,6) 14 (27,5)	0,940	0,462	0,952
СД 2 типа, n (%)	14 (28)	16 (32)	0,663	13 (26,5)	16 (31,4)	0,594	0,870	0,946
ИКД, n (%)	15 (30)	10 (20)	0,248	12 (24,5)	15 (29,4)	0,579	0,538	0,273

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных показателей у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в группах МСС и ОМТ, p** - сравнение исходных показателей у пациентов с пароксизмальной формой ФП группы МСС и группы ОМТ, p** - сравнение исходных показателей у пациентов с постоянной формой ФП группы МСС и группы ОМТ

Статистический анализ изучаемых показателей проводился в группах МСС и ОМТ в динамике в зависимости от формы ФП, также был выполнен сравнительный межгрупповой анализ исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения и проведено сопоставление показателей у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП в группе МСС.

Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни.

В группе МСС у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП через 6 и 12 мес. наблюдалось статистически значимое увеличение дистанции, пройденной при выполнении ТШХ, снижение суммы набранных баллов по данным Миннесотского опросника КЖ и улучшение ФК ХСН по NYHA. Подробный анализ данных представлен в «Таблице 3.74» и «Таблице 3.75».

Таблица 3.74 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне модуляции сердечной недостаточности [20]

Параметр	Исходно (n = 50)	6 месяцев (n = 47)	p	12 месяцев (n = 46)	p**
ТШХ, м*	358 [294; 397]	375 [325; 410]	**0,002**	401 [381; 450]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,62 ± 0,49	2,19 ± 0,39	**0,001**	1,72 ± 0,65	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы*	34 [24; 50]	30 [16; 42]	**0,001**	25 [14; 37]	**0,001**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

Таблица 3.75 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости [20]

Параметр	Исходно (n = 50)	6 месяцев (n = 46)	p	12 месяцев (n = 45)	p**
ТШХ, м*	315 [280; 370]	353 [300; 393]	**0,001**	400 [357; 443]	**0,001**
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,56 ± 0,50	2,13 ± 0,34	**0,001**	1,84 ± 0,43	**0,001**
Миннесотский опросник, баллы*	37 [25; 63]	38 [11; 46]	**0,018**	29 [19; 43]	**0,001**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

В группе ОМТ у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, которые находились исключительно на медикаментозной терапии ХСН не отмечалось значимого изменения изучаемых параметров как через 6 мес., так и через 12 мес. наблюдения. Данные представлены в «Таблице 3.76» и «Таблице 3.77».

Таблица 3.76 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 49)	6 месяцев (n = 42)	p	12 месяцев (n = 40)	p**
ТШХ, м*	335 [259; 391]	331 [260; 388]	0,416	325 [248; 380]	0,232
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,59 ± 0,49	2,53 ± 0,51	1,000	2,54 ± 0,50	0,763
Миннесотский опросник, баллы*	38 [30; 52]	36 [30; 47]	0,285	47 [30; 55]	0,153

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

Таблица 3.77 – Динамика показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Исходно (n = 51)	6 месяцев (n = 48)	p	12 месяцев (n = 46)	p**
ТШХ, м*	306 [260; 349]	311 [263; 353]	0,500	312 [266; 348]	0,851
ФК ХСН по NYHA, M ± SD	2,55 ± 0,51	2,51 ± 0,50	1,000	2,53 ± 0,51	0,527
Миннесотский опросник, баллы*	40 [35; 51]	40 [35; 45]	0,416	43 [31; 50]	0,984

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей исходно и через 6 мес., p** - сравнение исходных показателей и через 12 мес.

При проведении сравнительного межгруппового анализа у пациентов с пароксизмальной формой ФП в группе МСС и ОМТ значений ТШХ, баллов по Миннесотскому опроснику КЖ и ФК ХСН по NYHA показал их статистически значимое улучшение в пользу терапии устройствами МСС. Статистически значимая разница в отношении ТШХ и ФК ХСН по NYHA наблюдалась через 6 мес. лечения, а баллы по опроснику КЖ значимо снизились через 12 мес. МСС терапии. Сравнительный анализ вышеперечисленных показателей у пациентов с постоянной формой ФП в группах МСС и ОМТ имел аналогичное значимое различие в пользу терапии МСС. Подробные результаты представлен на «Рисунке 3.39» и «Рисунке 3.40».

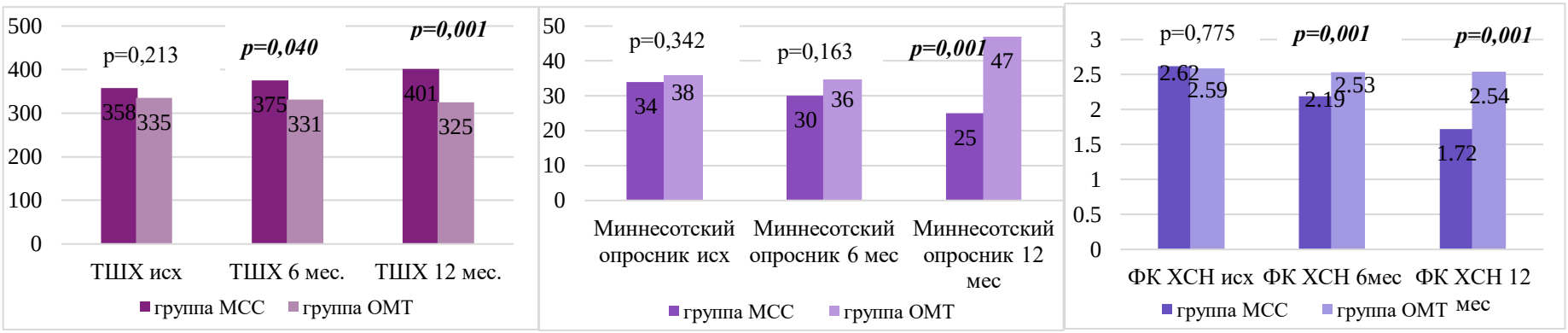


Рисунок 3.39 – Сравнительный анализ показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

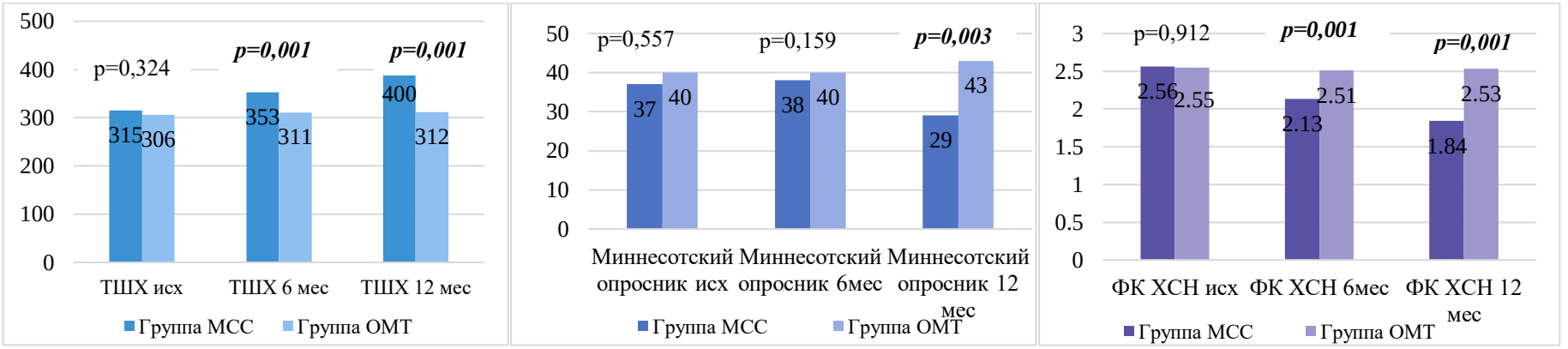


Рисунок 3.40 – Сравнительный анализ показателей клинико-функционального статуса и качества жизни у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Динамика концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

Анализ динамики NT-proBNP у пациентов с пароксизмальной формой ФП в группе МСС через 6 мес. после операции не выявил снижения уровня биомаркера (с 927 пг/мл [302; 2428] до 983 пг/мл [342; 2461], p = 0,489), а через 12 мес. показал значимое снижение концентрации показателя в сыворотке крови с 927 пг/мл [302; 2428] до 530 пг/мл [287; 976], p = 0,050). В группе ОМТ отмечалось повышение маркера в течение всего периода наблюдения: через 6 мес. по сравнению с исходными данными – с 1205 пг/мл [699; 2116] до 1432 пг/мл [885; 2219], но было статически незначимым, и через 12 мес. динамика стала значимой – с 1205 пг/мл [699; 2116] до 1374 пг/мл [698; 2837], p = 0,010.

Сравнительный межгрупповой анализ NT-proBNP в группах МСС и ОМТ исходно и через 6 мес. не выявил значимых различий у пациентов пароксизмальной формой ФП, через 12 мес. наблюдалось значимое снижение концентрации NT-proBNP в пользу терапии МСС по сравнению с группой ОМТ «Рисунок 3.41».

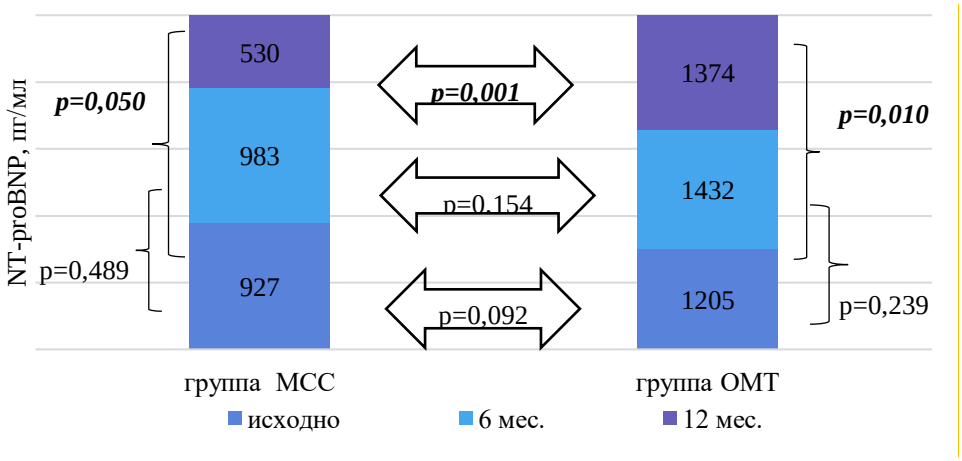


Рисунок 3.41 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Сравнительный анализ уровня NT-proBNP у больных с имплантированными устройствами МСС с постоянной формой ФП через 6 мес. (исходно 1599 пг/мл [820,1; 3334] и через 6 мес. 1321 пг/мл [784; 1689], p = 0,003) и 12 мес. после

операции показал статистически значимое снижение маркера (исходно 1599 пг/мл [820,1; 3334] и через 12 мес. 1331 пг/мл [581; 2017], p = 0,006). В группе ОМТ в динамике концентрация NT-proBNP у больных с постоянной формой ФП имела тенденцию к повышению через 6 и 12 мес. наблюдения (через 6 мес. с 1255 пг/мл [548; 1895] до 1235 пг/мл [531; 2610], p = 0,211 и с 1255 пг/мл [548; 1895] до 1398 пг/мл [661; 2466], p = 0,080 через 12 мес.). Исходно Me NT-proBNP у пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС была выше, чем в группе ОМТ, но не достигла значимой разницы. За 12 мес. наблюдения при сопоставлении уровня NT-proBNP у пациентов группы МСС и группы ОМТ не было выявлено статистически значимой разницы, что, вероятнее всего, обусловлено исходно более высоким значением NT-proBNP в группе МСС «Рисунок 3.42».

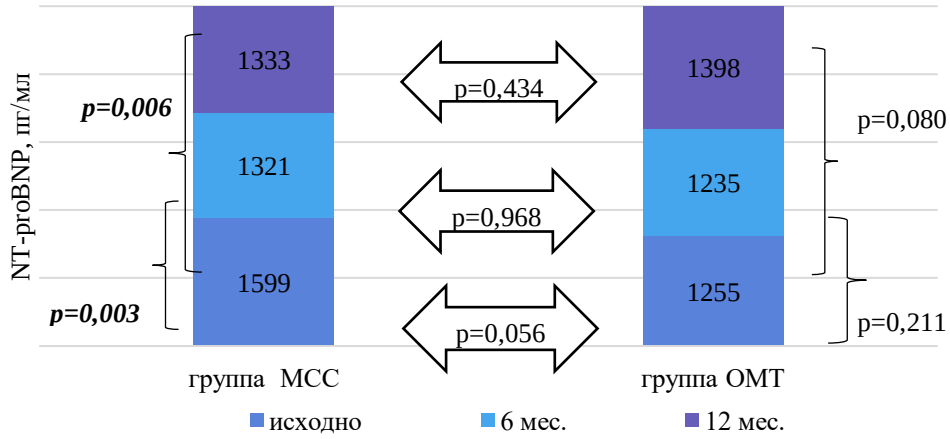


Рисунок 3.42 – Динамика концентрации NT-proBNP у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Сравнительный анализ внутри группы МСС показателя NT-proBNP у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП показал исходно более значимое повышение маркера в случае постоянной формы ФП (p = 0,002), через 6 мес. уровень NT-proBNP был сопоставим (p = 0,280), а через 12 мес. концентрация NT-proBNP вновь была статистически значимо ниже в группе пароксизмальной формы ФП (p = 0,014). Тем не менее, как было изложено выше, у пациентов на фоне

терапии МСС отмечалась значимая положительная динамика снижения NT-proBNP как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП в течение всего периода наблюдения «Рисунок 3.38» и «Рисунок 3.39». В группе ОМТ исходно (p = 0,815) и в течение всего периода наблюдения уровни NT-proBNP были сопоставимы при пароксизмальной и постоянной формах ФП (через 6 мес. – p = 0,658 и через 12 мес.– p = 0,932).

Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы.

Анализ динамики показателей ХМ ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП на фоне имплантации устройства МСС не выявил увеличения средней, максимальной и минимальной ЧЖС и количества ЖЭС. Количество пробежек ЖТ/сут при сравнении доверительных интервалов меры центральной тенденции, в частности Me и квартилей, не выявлено значимых различий. Также как не выявлено значимых различий при сравнении количества пациентов в динамике непосредственно по количеству пробежек ЖТ/сутки (от 0 до более 3) по статистическому критерию Кси-квадрат, однако явно прослеживаемая при этом тенденция снижения количества пациентов с пробежками ЖТ / сут и увеличения количества пациентов без пробежек ЖТ/сут [20]. Данные представлены в «Таблице 3.78».

Таблица 3.78 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости [20]

Параметр	Пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий		p
	исходно, (n = 50)	12 месяцев, (n = 45)	
ЧСЖ: - сред., уд/мин*	76 [64; 90]	78 [68; 87]	0,805
- макс., уд/мин*	124 [106; 156]	135 [119; 154]	0,667
- мин., уд/мин*	46 [38; 55]	45 [39; 51]	0,434
ЖЭС/сутки *	632 [109; 2551]	650 [102; 1764]	0,695
Пробежек ЖТ/сутки *	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,103
- 0, n (%)	27 (54)	32 (71,1)	0,086
- 1, n (%)	9 (18)	6 (13,4)	0,533
- 2, n (%)	6 (12)	2 (4,4)	0,187
- 3, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,346
- > 3, n (%)	7 (14)	5 (11,1)	0,672

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено статистически значимое снижение общего количества ЖЭС на фоне терапии МСС через 12 мес. [20]. В отношении остальных изучаемых параметров также, как и у пациентов с постоянной формой ФП не выявлено отрицательной динамики. Результаты представлены в «Таблице 3.79».

Таблица 3.79 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости [20]

Параметр	Пациенты с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий		p
	исходно, (n = 50)	12 месяцев, (n = 44)	
ЧЖС: - сред., уд/мин*	66 [59; 77]	67 [59; 76]	0,141
- макс., уд/мин*	101 [89;117]	107 [96;130]	0,063
- мин., уд/мин*	50 [44; 55]	50 [45; 55]	0,406
ЖЭС/сутки*	217 [42; 1788]	55 [10; 702]	**0,050**
Пробежки ЖТ/сутки *	0 [0; 0,25]	0 [0; 0]	0,958
- 0, n (%)	38 (76)	35 (80)	0,680
- 1, n (%)	6 (12)	3 (7)	0,394
- 2, n (%)	2 (4)	1 (2)	0,639
- 3, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
- > 3, n (%)	3 (6)	5 (11)	0,354
НЖЭС/сутки*	74 [24; 246]	83 [26; 287]	0,983
Пароксизмы НЖТ/сутки*	0 [0; 1,25]	0 [0; 1]	0,240
- 0, n (%)	33 (66)	31 (70)	0,644
- 1, n (%)	5 (10)	5 (11)	0,831
- 2, n (%)	1 (2)	1 (2)	0,933
- 3, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
- > 3, n (%)	10 (20)	7 (16)	0,607
Пароксизмы ФП/сутки*	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,321
- 0, n (%)	14 (28)	19 (43)	0,124
- 1, n (%)	6 (12)	6 (14)	0,812
- > 2, n (%)	30 (60)	19 (43)	0,103

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдалось значимое увеличение количества пароксизмов ФП/сутки, уменьшение количества

пациентов без пароксизмов ФП и увеличение количества пациентов с пароксизмами ФП более 2/сутки через 12 мес. наблюдения по сравнению с исходными данными [20]. Остальные изучаемые показатели не имели значимой динамики. Результаты представлены в «Таблице 3.80».

Таблица 3.80 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметр	Пациенты с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий		p
	исходно, (n = 49)	12 месяцев, (n = 40)	
ЧСЖ: - сред., уд/мин*	68 [60; 80]	72 [60; 81]	0,933
- макс., уд/мин*	100 [89; 116]	102 [84; 119]	0,958
- мин., уд/мин*	48 [43; 58]	54 [48; 60]	0,161
ЖЭС/сутки*	421 [130; 2546]	762 [108; 2698]	0,519
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 1]	0,5 [0; 1]	0,804
- 0, n (%)	30 (61,1)	20 (50)	0,289
- 1, n (%)	9 (18,4)	14 (35)	0,170
- 2, n (%)	4 (8,2)	4 (10)	0,764
- 3, n (%)	2 (4,1)	1 (2,5)	0,681
- > 3, n (%)	4 (8,2)	1 (2,5)	0,249
НЖЭС / сутки*	43 [0; 139]	114 [34; 656]	0,272

Продолжение таблицы 3.80

Параметр	Пациенты с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий		p
	исходно, (n = 49)	12 месяцев, (n = 40)	
Пароксизмы НЖТ/сутки*	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,070
- 0, n (%)	33 (67,3)	32 (80)	0,181
- 1, n (%)	4 (8,2)	2 (5)	0,554
- 2, n (%)	2 (4,1)	1 (2,5)	0,681
- 3, n (%)	1 (2)	1 (2,5)	0,885
- > 3, n (%)	9 (18,4)	4 (10)	0,257
Пароксизмы ФП / сутки*	2 [0; 2]	2 [2; 2]	**0,017**
- 0, n (%)	16 (33)	4 (10)	**0,011**
- 1, n (%)	2 (4)	2 (5)	0,836
- > 2, n (%)	31 (63)	34 (85)	**0,022**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ у пациентов с постоянной формой ФП отмечалось значимое уменьшение средней ЧЖС. Остальные показатели не имели значимой динамики «Таблица 3.81».

Таблица 3.81 – Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий		p
	исходно, (n = 51)	12 месяцев, (n = 46)	
ЧСЖ:			
- сред., уд/мин*	81 [70; 90]	76 [67; 85]	**0,005**
- макс., уд/мин*	128 [107; 138]	121 [98; 142]	0,138
- мин., уд/мин*	52 [41; 67]	50 [43; 58]	0,438

Продолжение таблицы 3.81

Параметр	Пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий		p
	исходно, (n = 51)	12 месяцев, (n = 46)	
ЖЭС/сутки*	674 [328; 2545]	775 [148; 2698]	0,604
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,919
- 0, n (%)	29 (57)	29 (63)	0,536
- 1, n (%)	9 (17,6)	8 (17,4)	0,974
- 2, n (%)	7 (13,7)	3 (6,5)	0,244
- 3, n (%)	2 (3,9)	0 (0)	0,175
- > 3, n (%)	4 (7,8)	6 (13,1)	0,401

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный анализ изучаемых показателей ХМ ЭКГ группы МСС и группы ОМТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП показал статистически значимое уменьшение минимальной ЧЖС, общего количества ЖЭС/сутки, количества пробежек ЖТ/сутки и пароксизмов ФП/сутки на фоне МСС терапии по сравнению только ОМТ через 12 мес. наблюдения. Кроме этого, отмечалось значимое увеличение количества больных без пробежек ЖТ/сутки и уменьшение с пробежками ЖТ/сутки и количества пациентов без пароксизмов ФП/сутки при сопоставлении с группой ОМТ через 12 мес. наблюдения. Подробный анализ представлен в «Таблице 3.82».

Межгрупповой анализ у пациентов с постоянной формой ФП в группах МСС и ОМТ не выявил статистически значимых различий. Исходные показатели ХМ ЭКГ в группах МСС и ОМТ у пациентов с обеими формами ФП были сопоставимы «Таблица 3.82» и «Таблица 3.83».

Таблица 3.82 – Сравнительный анализ показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно и через 12 месяцев [20]

Параметр	Исходно		p	12 месяцев		p
	группа модуляции сердечной сократимости, (n = 50)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 49)		группа модуляции сердечной сократимости, (n = 44)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 40)	
ЧСЖ:						
- сред., уд/мин*	66 [59; 77]	68 [60; 80]	0,296	67 [59; 76]	72 [60; 81]	0,379
- макс., уд/мин*	101 [89; 117]	100 [89; 116]	0,423	107 [96; 130]	102 [84; 119]	0,072
- мин., уд/мин*	50 [44; 55]	48 [43; 58]	0,917	50 [45; 55]	54 [48; 60]	**0,043**
ЖЭС/сутки*	217 [42; 1788]	421 [130; 2546]	0,170	55 [10; 702]	762 [108; 2698]	**0,005**
Пробежки ЖТ/сутки*	0 [0; 0,25]	0 [0; 1]	0,122	0 [0; 0]	0,5 [0; 1]	**0,022**
- 0, n (%)	38 (76)	30 (61,1)	0,113	35 (80)	20 (50)	**0,005**
- 1, n (%)	6 (12)	9 (18,4)	0,378	3 (7)	14 (35)	**0,002**
- 2, n (%)	2 (4)	4 (8,2)	0,386	1 (2)	4 (10)	0,135
- 3, n (%)	1 (2)	2 (4,1)	0,558	0 (0)	1 (2,5)	0,292
- > 3, n (%)	3 (6)	4 (8,2)	0,654	5 (11)	1 (2,5)	0,116
НЖЭС / сутки*	74 [24; 246]	43 [0; 139]	0,599	83 [26; 287]	114 [34; 656]	0,499

Продолжение таблицы 3.82

Параметр	Исходно		p	12 месяцев		p
	группа модуляции сердечной сократимости, (n = 50)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 49)		группа модуляции сердечной сократимости, (n = 44)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 40)	
Пароксизмы НЖТ/сутки*	0 [0; 1,25]	0 [0; 2]	0,820	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,430
- 0, n (%)	33 (66)	33 (67,3)	0,887	31(70)	32 (80)	0,313
- 1, n (%)	5 (10)	4 (8,2)	0,751	5 (11)	2 (5)	0,292
- 2, n (%)	1 (2)	2 (4,1)	0,546	1 (2)	1 (2,5)	0,946
- 3, n (%)	1 (2)	1 (2)	0,989	0 (0)	1 (2,5)	0,292
- > 3, n (%)	10 (20)	9 (18,4)	0,837	7 (16)	4 (10)	0,423
Пароксизмы ФП/сутки*	2 [0; 2]	2 [0; 2]	0,684	1 [0; 2]	2 [2; 2]	**0,001**
- 0, n (%)	14 (28)	16 (33)	0,615	19 (43)	4 (10)	**0,001**
- 1, n (%)	6 (12)	2 (4)	0,239	6 (14)	2 (5)	0,179
- > 2, n (%)	30 (60)	31 (63)	0,739	19 (43)	34 (85)	**0,002**

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Таблица 3.83 – Сравнительный анализ показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно и через 12 месяцев [20]

Параметр	Исходно		p	12 месяцев		p
	группа модуляции сердечной сократимости, (n = 50)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 51)		группа модуляции сердечной сократимости, (n = 45)	группа оптимальной медикаментозной терапии, (n = 46)	
ЧСЖ:						
- сред., уд / мин*	76 [64; 90]	81 [70; 90]	0,147	78 [68; 87]	76 [67; 85]	0,757
- макс., уд / мин*	124 [106; 156]	128 [107; 138]	0,659	135 [119; 154]	121[98;142]	0,062
- мин., уд / мин*	46 [38; 55]	52 [41; 67]	0,080	45 [39; 51]	50 [43; 58]	0,057
ЖЭС / сутки*	632 [109; 2551]	674 [328; 2545]	0,373	650 [102; 1764]	775 [148; 2698]	0,344
Пробежки ЖТ / сутки*	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,675	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,440
- 0, n (%)	27 (54)	29 (57)	0,773	32 (71,1)	29 (63)	0,414
- 1, n (%)	9 (18)	9 (17,6)	0,964	6 (13,4)	8 (17,4)	0,592
- 2, n (%)	6 (12)	7 (13,7)	0,796	2 (4,4)	3 (6,5)	0,664
- 3, n (%)	1 (2)	2 (3,9)	0,570	0 (0)	0 (0)	1,000
- > 3, n (%)	7 (14)	4 (7,8)	0,321	5 (11,1)	6 (13,1)	0,778

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Динамика продолжительности комплекса QRS по результатам 12-ти канальной электрокардиограммы.

У пациентов на фоне терапии устройствами МСС независимо от формы ФП не отмечено статистически значимого увеличения ширины комплекса QRS через 6 и 12 мес. наблюдения [20]. В группе ОМТ выявлено значимое расширение комплекса QRS через 6 и 12 мес. Сравнительный межгрупповой анализ исходно, через 6 и 12 мес. в группах МСС и ОМТ не показал значимых различий. Данные представлены в «Таблице 3.84»

Таблица 3.84 – Динамика продолжительности комплекса QRS по результатам 12-канальной электрокардиограммы в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии [20]

Параметры	Группа модуляции сердечной сократимости		Группа оптимальной медикаментозной терапии		p	p**
	постоянная форма фибрилляции предсердий	пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	постоянная форма фибрилляции предсердий	пароксизмальная форма фибрилляции предсердий		
QRS, мс:						
- исходно*	120 [102;130]	112 [103; 120]	109 [100; 130]	108 [100; 127]	0,737	0,210
- 6 месяцев*	114 [98; 132]	118 [102; 130]	118 [104; 130]	128 [104; 130]	0,542	0,557
- 12 месяцев*	116 [98; 143]	120 [106; 124]	130 [109; 140]	124 [108; 130]	0,312	0,908
p***	0,950	0,328	**0,036**	**0,004**	-	-
p****	0,177	0,154	**0,002**	**0,001**	-	-

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение показателей между группами МСС и ОМТ при постоянной ФП, p** - сравнение показателей между группами МСС и ОМТ при пароксизмальной ФП, p*** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p**** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Динамика показателей эхокардиографии.

У пациентов как с постоянной, так и с пароксизмальной формами ФП на фоне имплантации системы МСС через 2, 6 и 12 мес. после операции отмечено значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение линейных размеров ЛЖ. У больных с пароксизмальной формой ФП КДО и КСО ЛЖ значимо сократились уже через 2 мес. лечения, и наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась через 12 мес. на фоне терапии МСС. В то время как у пациентов с постоянной формой ФП КДО и КСО статистически значимо уменьшились только через 12 мес. после имплантации устройства МСС [22].

У пациентов с постоянной формой ФП на фоне имплантации устройства МСС через 12 мес. лечения наблюдалось также значимое уменьшение объема ЛП, степени МР и СДЛА. У больных с пароксизмальной формы ФП на фоне МСС отмечена тенденция к снижению объема ЛП и степени МР, но не достигшая значимости через 12 мес. наблюдения [22]. Значение СДЛА в этой группе пациентов не имело динамики за весь 12-ти месячный период наблюдения. Подробный анализ данных представлен в «Таблице 3.85» и «Таблице 3.86».

Таблица 3.85 – Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметры	Исходно, (n = 50)	2 месяца, (n = 50)	p	6 месяцев, (n = 46)	p**	12 месяцев (n = 45)	p***
ФВ ЛЖ, %*	35 [28; 38]	37 [30; 42]	**0,001**	38 [30; 43]	**0,001**	38 [34; 44]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	66 [62; 70]	62 [56; 65]	**0,001**	63 [60; 69]	**0,002**	63 [58; 67]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	53 [49; 61]	49 [40; 55]	**0,001**	51 [46; 57]	**0,003**	51 [46; 55]	**0,012**
КДО ЛЖ, мл*	207 [170; 271]	190 [150; 245]	**0,004**	191 [161; 237]	0,074	180 [164; 230]	**0,006**
КСО ЛЖ, мл*	138 [110; 195]	130 [95; 164]	**0,003**	111 [940; 140]	**0,001**	119 [95; 135]	**0,001**
ЛП, мм*	44 [40; 46]	45 [40; 48]	0,762	43 [40; 46]	0,303	43 [40; 45]	0,151
Объем ЛП, мл*	88 [74; 99]	84 [68; 99]	0,290	74 [65; 97]	0,088	77 [64; 96]	0,291
МР, степень, M ± SD	2,00 ± 0,63	1,98 ± 0,49	0,672	1,89 ± 0,72	0,153	1,77 ± 0,61	0,076
СДЛА, мм рт. ст.*	30 [25; 40]	30 [25; 37]	0,572	29 [25; 35]	0,731	30 [23; 35]	0,613

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 2 мес., p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

Таблица 3.86 – Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметр	Исходно, (n = 50)	2 месяца, (n = 49)	p	6 месяцев, (n = 46)	p**	12 месяцев, (n = 45)	p***
ФВ ЛЖ, %*	32 [28; 36]	35 [28; 38]	**0,001**	37 [32;41]	**0,001**	38 [34; 45]	**0,001**
КДР ЛЖ, мм*	69 [62; 72]	66 [58; 71]	**0,001**	65 [58; 72]	**0,003**	63 [58; 69]	**0,001**
КСР ЛЖ, мм*	56 [49; 61]	54 [44; 58]	**0,001**	52 [44; 60]	**0,002**	49 [44; 57]	**0,001**
КДО ЛЖ, мл*	201 [173; 241]	205 [148; 231]	0,118	196 [153; 237]	0,448	190 [141; 215]	**0,022**
КСО ЛЖ, мл*	132 [109; 172]	131 [89;1 64]	0,711	130 [90; 160]	**0,028**	118 [83; 150]	**0,001**
ЛП, мм*	49 [44; 52]	52 [46; 59]	0,146	49 [46; 53]	0,899	50 [46; 54]	0,652
Объем ЛП, мл*	132 [110; 160]	132 [96;1 57]	0,080	127 [110; 150]	0,098	125 [95;155]	**0,005**
МР, степень, M ± SD	1,98 ± 0,48	1,94 ± 0,50	0,174	1,92 ± 0,51	0,113	1,86 ± 0,49	**0,040**
СДЛА, мм рт. ст.*	33 [30; 40]	32 [28; 40]	0,331	30 [33; 40]	0,255	31 [28; 37]	**0,024**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], p - сравнение исходных данных и через 2 мес., p** - сравнение исходных данных и через 6 мес., p*** - сравнение исходных данных и через 12 мес.

При сравнительном анализе исходных параметров в группе МСС у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП выявлено закономерное различие в размерах и объёмах ЛП, через 12 мес. после имплантации устройства МСС отмечено статистически значимое отличие в отношении линейных размеров и объема ЛП, по остальным параметрам пациенты были сопоставимы [22] «Таблица 3.87».

Таблица 3.87 – Сравнительный анализ параметров эхокардиографии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в группе модуляции сердечной сократимости [22]

Параметр	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Постоянная форма фибрилляции предсердий	p	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	Постоянная форма фибрилляции предсердий	p
	исходно (n = 50)	исходно (n = 50)		12 месяцев (n = 44)	12 месяцев (n = 45)	
ФВ ЛЖ, %*	35 [28; 38]	32 [28; 36]	0,195	38 [34; 44]	38 [34; 45]	0,815
КДР ЛЖ, мм*	66 [62; 70]	69 [62; 72]	0,132	63 [58; 67]	63 [58; 69]	0,874
КСР ЛЖ, мм*	53 [49; 61]	56 [49; 61]	0,361	51 [46; 55]	49 [44; 57]	0,751
КДО ЛЖ, мл*	207 [170; 271]	201 [173; 241]	0,994	180 [164; 230]	190 [141; 215]	0,596
КСО ЛЖ, мл*	138 [110; 195]	132 [109; 172]	0,946	119 [95; 135]	117 [83; 150]	0,971
ЛП, мм*	44 [40; 46]	49 [44; 52]	**0,001**	43 [40; 45]	50 [46; 54]	**0,001**
Объем ЛП, мл	88 [74; 99]	132 [110; 160]	**0,001**	77 [64; 96]	125 [95; 155]	**0,001**
МР, степень*, M ± SD	2,00 ± 0,63	1,98 ± 0,48	0,369	1,77 ± 0,61	1,86 ± 0,49	0,166
СДЛА, мм рт. ст.*	30 [25; 40]	33 [30; 40]	0,252	30 [23; 35]	31 [28; 37]	0,173

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП через 12 мес. наблюдалось статистически значимое увеличение линейных размеров ЛЖ и ЛП по сравнению с исходными данными. В группе постоянной формы ФП через 6 мес. значимо снизилась ФВ ЛЖ, линейный размер и объём ЛП, и повысилось СДЛА по сравнению с показателями на момент включения в исследование. Через 12 мес. отмечалась тенденция к увеличению линейных размеров ЛЖ, но не достигшая статистической значимости и дальнейшее значимое повышение СДЛА. Данные представлены в «Таблице 3.88».

Таблица 3.88 – Динамика показателей эхокардиографии у пациентов с постоянной и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий					Постоянная форма фибрилляции предсердий				
	исходно (n = 50)	6 месяцев, (n = 42)	p	12 месяцев, (n = 50)	p	исходно, (n = 44)	6 месяцев, (n = 48)	p	12 месяцев, (n = 45)	p
ФВ ЛЖ, %*	33 [25; 38]	34 [24; 38]	0,813	30 [26; 37]	0,821	30 [25; 35]	28 [22; 33]	**0,001**	31 [25; 35]	0,267
КДР ЛЖ, мм*	65 [62; 71]	65 [61; 71]	0,636	67 [62; 75]	**0,032**	67 [62; 71]	65 [60; 70]	0,217	68 [62; 72]	0,227
КСР ЛЖ, мм*	54 [48; 60]	59 [50; 65]	0,144	56 [56; 64]	**0,020**	55 [48; 64]	56 [51; 65]	0,786	56 [52;65]	0,436
КДО ЛЖ, мл*	210 [155; 260]	220 [168; 270]	0,091	200 [152; 277]	0,561	217 [180; 245]	218 [180; 225]	0,553	215 [180;258]	0,387
КСО ЛЖ, мл*	130 [100;186]	133 [102;190]	0,080	133 [104; 209]	0,116	156 [120; 194]	156 [120; 201]	0,197	150 [126;183]	0,777
ЛП, мм*	40 [30; 50]	40 [40; 50]	0,372	50 [40; 50]	**0,001**	50 [50; 50]	50 [48; 50]	**0,010**	50 [50; 50]	**0,001**
Объем ЛП, мл*	90 [80; 118]	97 [85; 128]	0,031	100 [84; 127]	0,342	130 [116; 150]	125 [100; 144]	**0,017**	122 [106;150]	0,234
МР, степень*, M ± SD	1,99 ±0,48	2,14 ± 0,51	**0,034**	1,92 ± 0,5	1,000	2,04 ± 0,35	2,08 ± 0,49	0,414	2,10 ± 0,5	0,180
СДЛА, мм рт. ст.*	33 [30; 40]	35 [30; 41]	1,000	31 [28; 38]	0,185	30 [30; 36]	34 [32; 37]	**0,001**	35 [30; 44]	**0,006**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

При сравнительном межгрупповом анализе исходно пациенты группы МСС и ОМТ по изучаемым эхокардиографическим показателям при пароксизмальной и постоянной формах ФП были сопоставимы «Рисунок 3.43 А» и «Рисунок 3.44 А». Через 6 мес. у пациентов с пароксизмальной формой ФП в группе МСС наблюдалось значимое улучшение ФВ ЛЖ, КСР, а также уменьшение объема ЛП, СДЛА и степени МР по отношению к данным показателям группы ОМТ «Рисунок 3.43 Б». Через 12 месяцев достигнуто значимое уменьшение КДР, КСР и КСО ЛЖ, линейного размера ЛП, в том числе вышеуказанные параметры также имели значимую положительную динамику, показатель КДО уменьшился, но незначимо «Рисунок 3.43 В». При сравнении групп МСС и ОМТ у больных с постоянной формой ФП через 6 мес. отмечался значимый прирост ФВ ЛЖ, уменьшение КСО ЛЖ и КСР ЛЖ в группе имплантированных устройств по отношению к этим параметрам пациентов группы ОМТ «Рисунок 3.44 Б». Через 12 мес. выявлена дальнейшая положительная динамика в виде увеличения ФВ ЛЖ, уменьшения линейных размеров и объемов ЛЖ и степени МР в группе МСС по сравнению с группой ОМТ «Рисунок 3.44 В». Остальные параметры имели тенденцию к уменьшению, но не достигли значимой динамики.

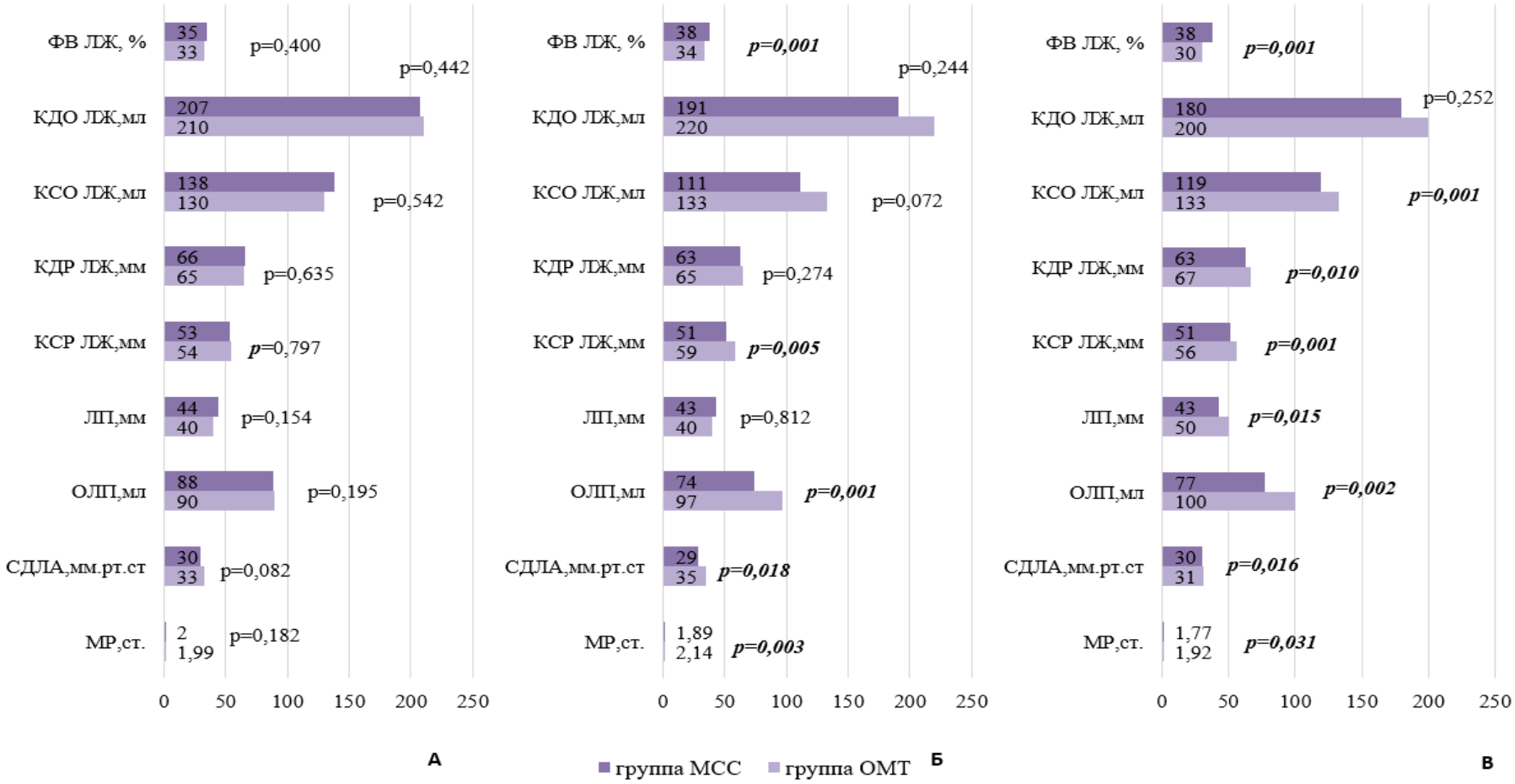


Рисунок 3.43 – Сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно (А), через 6 месяцев (Б) и 12 месяцев (В)

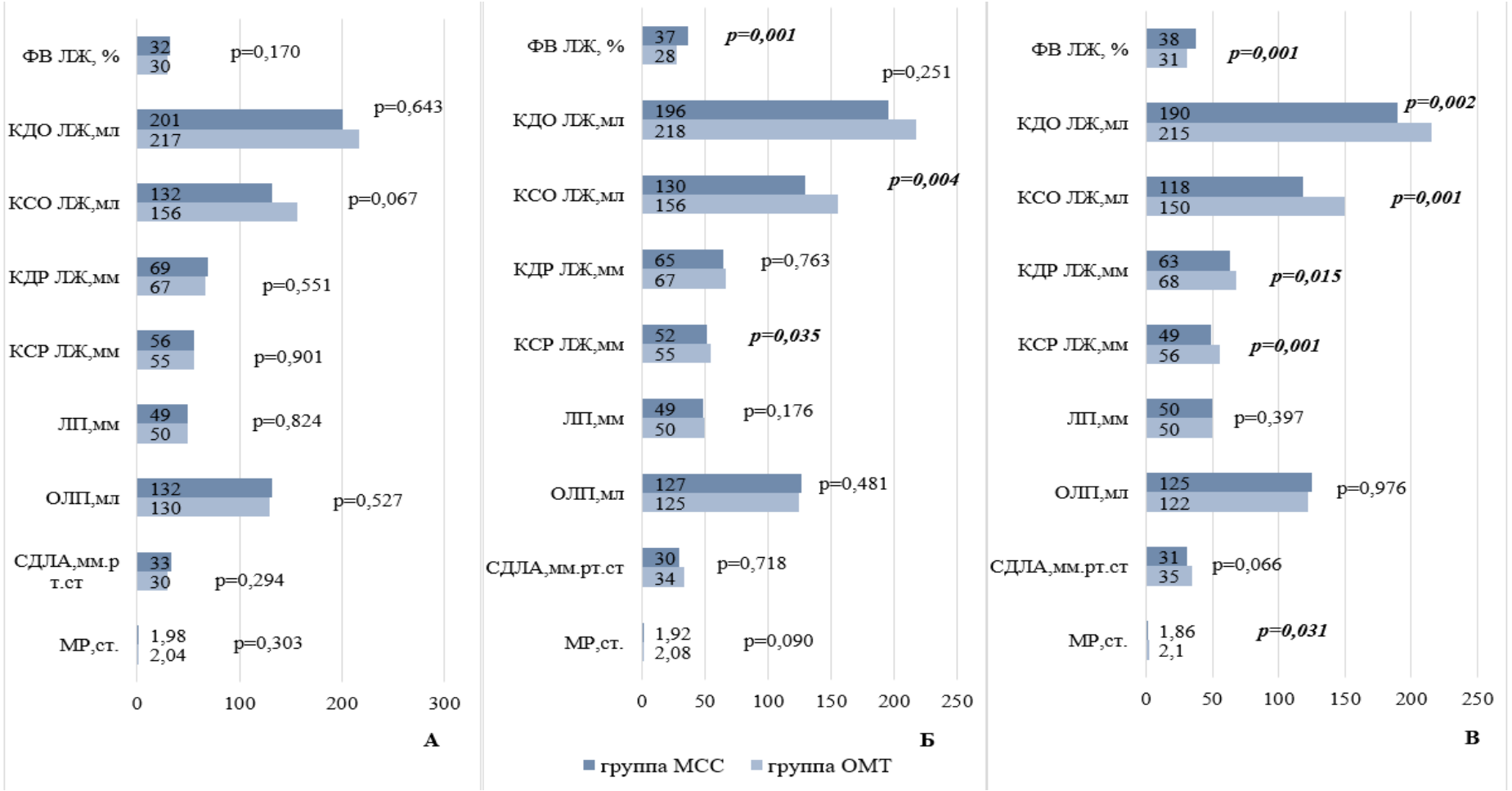


Рисунок 3.44– Сравнительный анализ показателей эхокардиографии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии исходно (А), через 6 месяцев (Б) и 12 месяцев (В)

Анализ параметров работы миокарда и глобальной продольной деформации.

В группах МСС и ОМТ у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП были проанализированы параметры работы миокарды и показатель ГПД.

У пациентов в группе МСС как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП наблюдалось статистически значимое улучшение показателей GWE, GCW, GWI и ГПД через 12 мес. по сравнению с исходными данными «Таблица 3.89».

Таблица 3.89 – Динамика показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости [11]

Параметр	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 36)			Постоянная форма фибрилляции предсердий (n = 30)		
	исходно	12 месяцев	p	исходно	12 месяцев	p
GWE, %*	76 [66; 80]	79 [72; 82]	**0,045**	71 [63;78]	84 [75; 89]	**0,002**
GCW, мм рт. ст. %*	846 [539; 1072]	881 [734; 1286]	**0,007**	573 [463; 775]	884 [712; 1145]	**0,002**
GWW, мм рт. ст. %*	206 [132; 284]	198 [164; 301]	0,315	186 [155; 270]	140 [113; 231]	0,372
GWI, мм рт. ст. % *	584 [402; 817]	692 [565; 969]	**0,004**	366 [301; 556]	630 [415; 907]	**0,001**
ГПД, %*	-7 [-5; -9]	-8 [-7; -10]	**0,036**	-5 [-4; -7]	-8 [-6; -9]	**0,006**

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

В группе ОМТ показатели работы миокарда и ГПД не имели значимой динамики «Таблица 3.90».

Таблица 3.90 – Динамика показателей работы миокарда и продольной глобальной деформации у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий в группе оптимальной медикаментозной терапии

Параметр	Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, (n = 14)			Постоянная форма фибрилляции предсердий, (n = 21)		
	исходно	12 месяцев	p	исходно	12 месяцев	p
GWE, %*	72 [63; 87]	75 [69; 82]	0,540	74 [65; 83]	75 [64; 85]	0,758
GCW, мм рт. ст. %*	689 [476; 911]	734 [625; 1112]	0,878	616 [388; 738]	592 [448; 808]	0,918
GWW, мм рт. ст. % *	171 [136; 281]	179 [107; 219]	0,139	149 [113; 242]	148 [113; 223]	0,717
GWI, мм рт. ст. % *	454 [299; 804]	544 [452; 803]	0,799	423 [209; 558]	331 [243; 483]	0,309
ГПД, % *	-6 [-4; -9]	-7,5 [-5; -9]	0,886	-5 [-3,5; -6]	-5 [-3; -7]	0,623

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %]

При сравнительном анализе показателей работы миокарда у пациентов в группах МСС и ОМТ с пароксизмальной формой ФП исходно значимых различий не было выявлено «Рисунок 3.45».

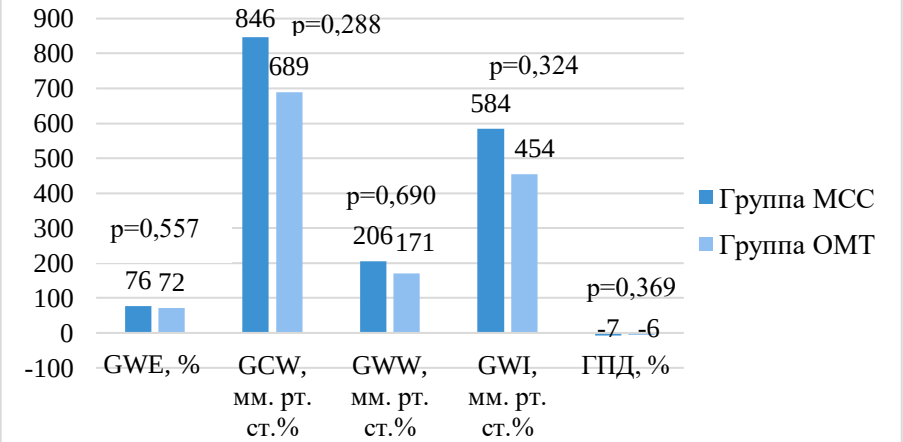


Рисунок 3.45 – Сравнительный анализ исходных показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

У пациентов с постоянной формой ФП исходно изучаемые параметры в группах наблюдения были сопоставимы «Рисунок 3.46».

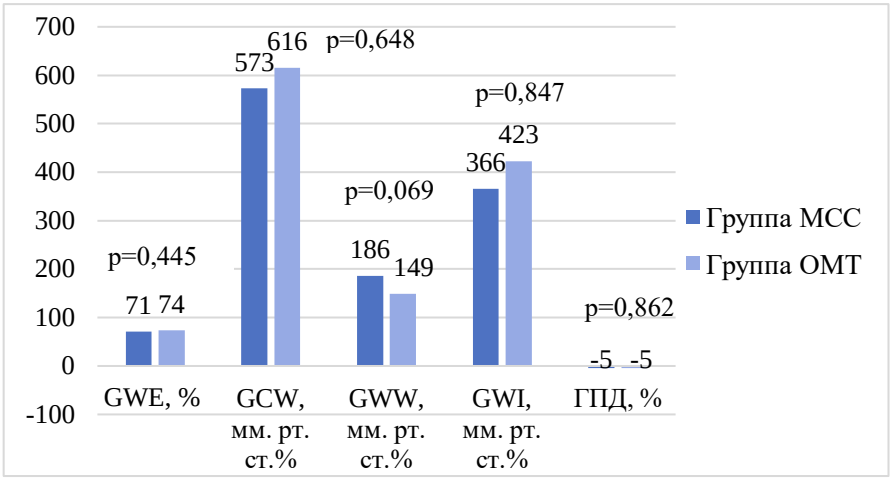


Рисунок 3.46 – Сравнительный анализ исходных показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии

Через 12 мес. отмечалась улучшение показателей работы миокарда в группе МСС при пароксизмальной форме ФП, но статистически значимой динамики не достигнуто «Рисунок 3.47».

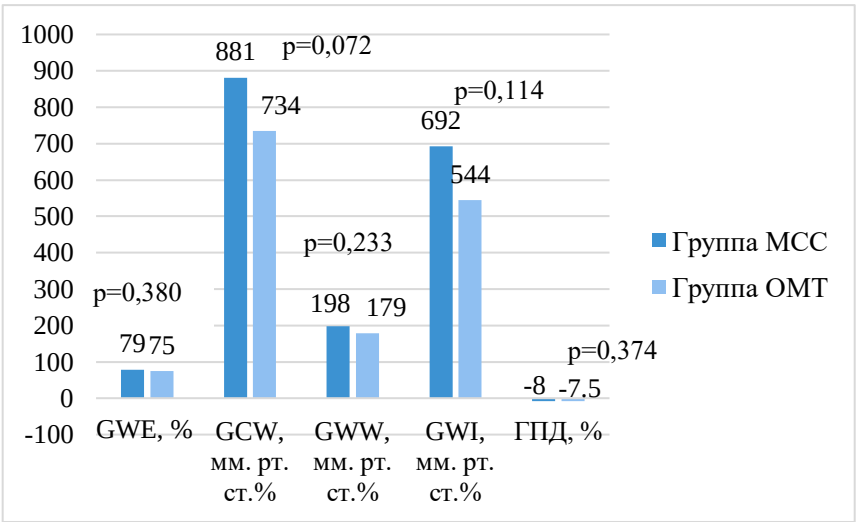


Рисунок 3.47 – Сравнительный анализ показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 12 месяцев

Через 12 мес. отмечалось значимое улучшение показателей GWE, GCW, GWI и ГПД в группе МСС по сравнению с группой ОМТ «Рисунок 3.48».

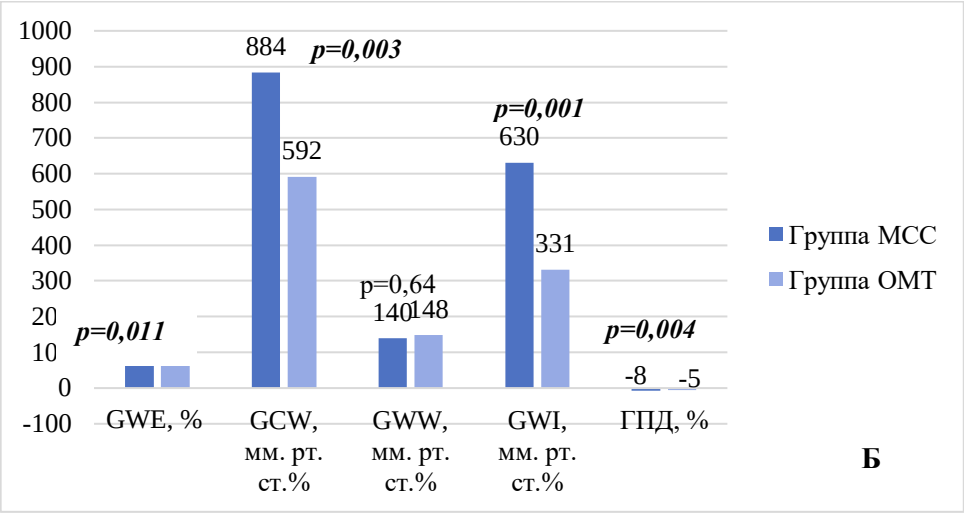


Рисунок 3.48 – Сравнительный анализ показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 12 месяцев

Заключение

У пациентов с ХСНнФВ как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП на фоне имплантации устройства МСС через 12 мес. отмечалось значимое улучшение ФК ХСН, КЖ, увеличение расстояния, пройденного при ТШХ, снижение концентрации NT-proBNP, улучшение систолической функции ЛЖ и обратное ремоделирование камер сердца по данным трансторакальной ЭхоКГ, а также улучшение параметров работы миокарда и ГПД. Кроме этого, было выявлено значимое уменьшение объема ЛП у пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС. У пациентов в группе ОМТ по изучаемым параметрам значимой положительной динамики через 12 мес. наблюдения не было выявлено.

На фоне терапии МСС в течение 12-ти мес. наблюдения не произошло расширения комплекса QRS вне зависимости от формы ФП.

По данным ХМ ЭКГ не было выявлено ухудшения течения желудочковых нарушений ритма сердца и увеличения ЧЖС у пациентов с имплантированными устройствами МСС через 12 мес. после оперативного вмешательства.

Таким образом, терапия МСС имела сопоставимую эффективность и безопасность у пациентов как с постоянной, так и с пароксизмальной формами ФП при ХСНнФВ.

3.8 Анализ клинических исходов терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий по результатам 12-ти месячного проспективного наблюдения

Клинические исходы у пациентов в группах наблюдения.

В соответствии с дизайном исследования (Глава 2) в течении 12-ти месячного наблюдения были проанализированы следующие конечные точки: первичная ККТ (сердечно-сосудистая смертность и / или госпитализация по причине декомпенсации ХСН) и вторичные конечные точки: госпитализация по любой причине, общая смертность, ухудшение течения ХСН, потребовавшее амбулаторного визита и увеличения доз диуретиков, развитие пароксизма ФП у пациентов с пароксизмальной ФП, потребовавшее госпитализации с целью восстановления СР, удаление системы МСС.

В «Таблице 3.91» представлены основные клинические исходы в группах МСС и ОМТ через 12 мес. наблюдения.

Таблица 3.91 – Клинические исходы в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии через 12 месяцев наблюдения [25]

Клинические исходы	Группа модуляции сердечной сократимости (n = 100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии (n = 100)	ОШ	95 % ДИ	p
Первичная ККТ (сердечно-сосудистая смертность и/или госпитализация в связи с ХСН)	33 (33 %)	53 (53 %)	0,44	0,25 - 0,77	**0,005**
Госпитализация по любой причине	31 (31 %)	47 (47 %)	0,51	0,28 - 0,91	**0,021**
Общая смертность	9 (9 %)	14 (14 %)	0,61	0,25 - 1,48	0,271
Амбулаторное увеличение дозы пероральных диуретиков	15 (15 %)	31 (31 %)	0,39	0,20 - 0,79	**0,008**
Пароксизм ФП, потребовавший госпитализации	4 (4 %)	12 (12 %)	0,31	0,09 - 0,98	**0,047**
Сердечно-сосудистая смертность	7 (7 %)	12 (12 %)	0,55	0,21 - 1,47	0,233
Повторная госпитализация в связи с ХСН	26 (26 %)	42 (42 %)	0,49	0,27 - 0,88	**0,018**

Имплантация устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП снижает риск наступления ККТ на 38 % (33 % vs 53 %; ОР = 0,62, 95 % ДИ: 0,45 – 0,87, $p < 0,005$).

Первичная комбинированная конечная точка исследования в группах наблюдения.

Была проведена оценка кумулятивных рисков достижения ККТ у пациентов в группах наблюдения: группе МСС и группе ОМТ «Рисунок 3.49». При сравнении

кривых кумулятивной доли пациентов по Каплану-Майеру статистически значимое расхождение кривых наличия-отсутствия достижения ККТ отмечалось, начиная с 3 месяца наблюдения (критерий Breslow p < 0,001) и сохранялось весь последующий 12-ти месячный период наблюдения (критерий Log Rank p < 0,001).

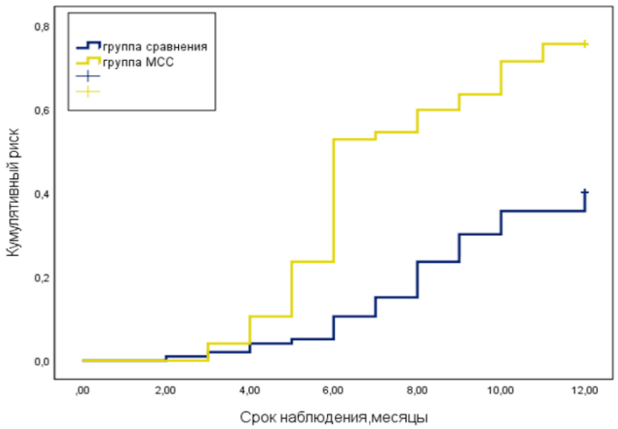
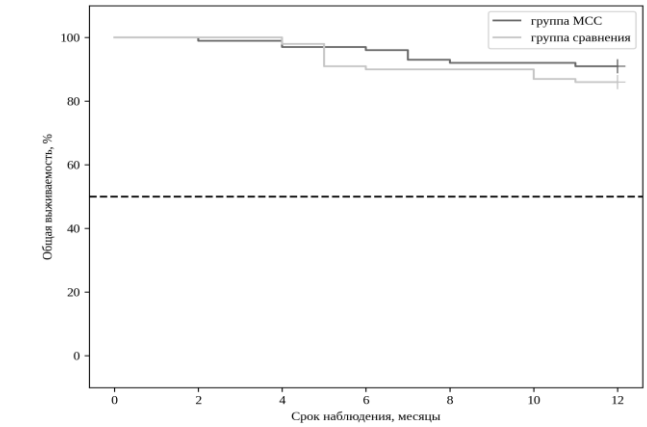


Рисунок 3.49 – Кумулятивный риск развития комбинированной конечной точки в течение в течение 12-ти месяцев в группах модуляции сердечной сократимости и в группе оптимальной медикаментозной терапии
(Log Rank p < 0,001, Breslow p < 0,001)

Вторичная конечная точка – общая смертность в группах наблюдения.

Общая выживаемость за 12 мес. наблюдения в группе МСС составила 91 %, в группе ОМТ – 86 %. Было зарегистрировано 9 летальных исходов от различных причин в группе МСС: 4 случая внезапной сердечной смерти, в 5 случаях причины смерти, следующие: расслоение грудного отдела аорты, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, внутричерепная гематома, пневмония, вызванная вирусом SARS CoV-2 [25]. В группе ОМТ летальный исход зарегистрирован у 14 пациентов – у 11 из них была внезапная сердечная смерть, остальные – острое нарушение мозгового кровообращения и коронавирусная инфекция тяжелого течения у 2 больных. Различия общей выживаемости пациентов в группе МСС и группе ОМТ, оцененные с помощью Log Rank теста, не были статистически значимы (p = 0,265) «Рисунок 3.50». Анализ Каплана-Мейера показал, что Me срока дожития как в группе группа МСС, так и в

группе ОМТ не была достигнута. Шансы наступления общй смертности в группе ОМТ по сравнению с группой МСС были выше в 1,646 раза, но не имели статистической значимости (95 % ДИ: 0,677 – 3,999).



группа МСС							
Наблюдений	100	99	97	96	92	92	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	91
Событий	0	1	3	4	8	8	9
группа сравнения							
Наблюдений	100	100	98	90	90	87	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	86
Событий	0	0	2	10	10	13	14

Рисунок 3.50 – Общая выживаемость в течение 12-ти месяцев в группе модуляции сердечной сократимости и в группе оптимальной медикаментозной терапии (91 % vs 86 %; Log Rank test p = 0,265)

Вторичная конечная точка – госпитализация по любой причине в группах наблюдения.

Частота повторной госпитализации по любой причине через 12 месяцев наблюдения оказалась статистически значимо выше в группе ОМТ по сравнению с пациентами, которым имплантировали устройства МСС и составила 31% и 47 %, соответственно (критерий Breslow < 0,003, критерий Log Rank < 0,009) «Рисунок 3.51».

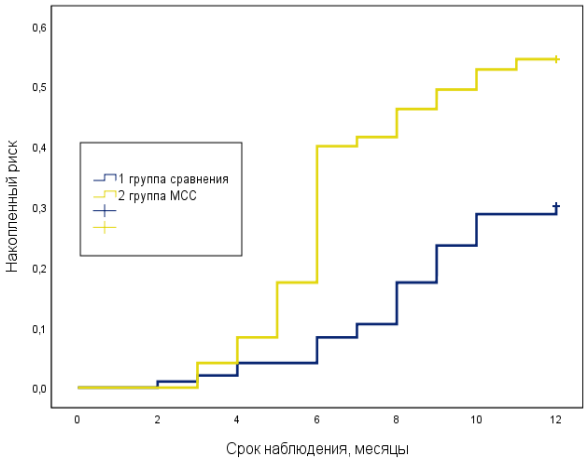


Рисунок 3.51 – Кумулятивный риск развития госпитализации по любой причине в течение в течение 12 месяцев в группах модуляции сердечной сократимости и в группе оптимальной медикаментозной терапии
(Log Rank p < 0,009, Breslow p < 0,003)

Вторичная конечная точка – ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, потребовавшее амбулаторного визита и увеличения доз диуретиков в группах наблюдения.

Анализ приема пероральной диуретической терапии показал статистически значимые различия в группах МСС и ОМТ. При сравнении назначения исходной пероральной мочегонной терапии и через 12 мес. в группе МСС отмечалась отмена препарата у пациентов, достигших ФВ ЛЖ более 50 % (n = 9), увеличение дозы диуретика у 15 пациентов, и снижение – у 19. В группе ОМТ наблюдалось значимое увеличение количества пациентов, которым была увеличена терапия диуретиками (n = 31), количество больных со снижением дозы препарата составило 6. При сопоставлении диуретической терапии через 12 мес. в группах МСС и ОМТ была выявлена значимая разница (p < 0,001) «Рисунок 3.52».

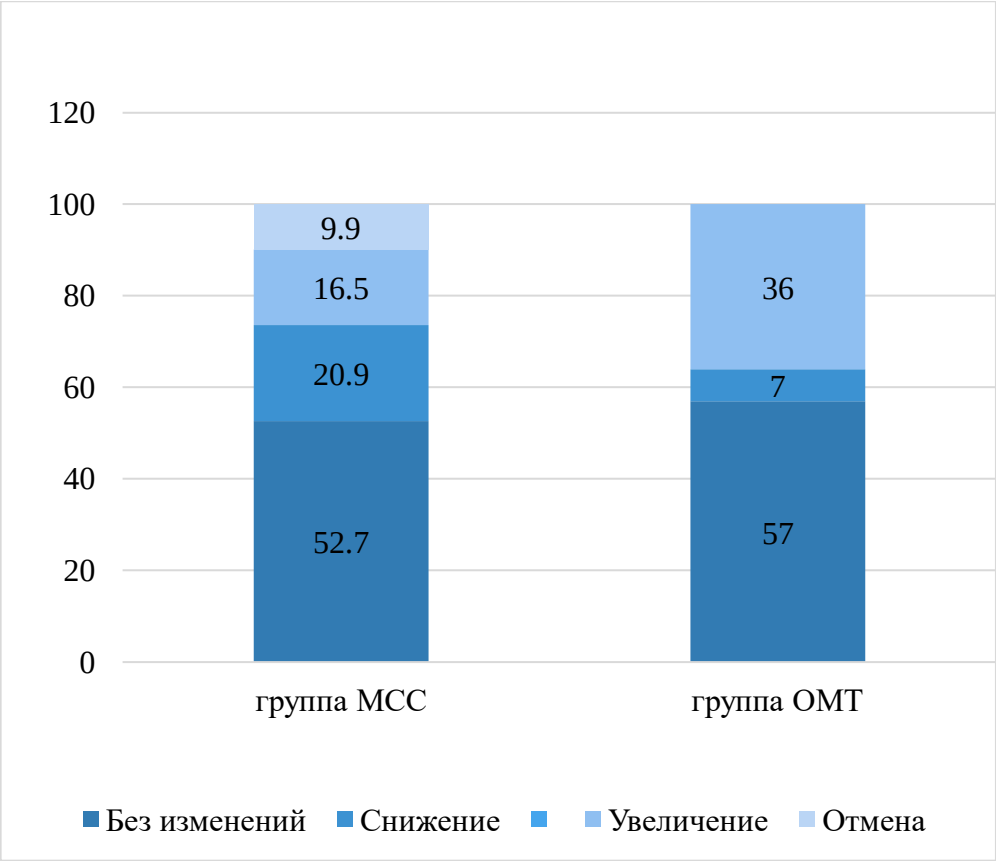


Рисунок 3.52 – Изменение дозы диуретиков (%) в группах модуляции сердечной сократимости и оптимальной медикаментозной терапии в течение 12-ти месяцев

Вторичная конечная точка – развитие пароксизмов фибрилляции предсердий в группах наблюдения.

Анализ развития пароксизмов ФП в группах МСС и ОМТ выявил статистически значимые различия: у пациентов в группе только ОМТ терапии частота приступов была выше по сравнению с группой МСС (12% и 4%, p = 0,037). Учитывались только пароксизмы ФП, по причине которых пациенты были госпитализированы в стационар для решения вопроса о восстановлении СР.

Деимплантация системы модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев.

У одного пациента вследствие инфекции ложа ИГИ было вмешательство по удалению системы МСС. Пациент в дальнейшем продолжил наблюдение в исследовании. Клинический случай 7 описан в Главе 3.3.

Предикторы первичной комбинированной конечной точки в группе модуляции сердечной сократимости.

В группе МСС первичная ККТ была достигнута в 33 % случаев (n = 33). Сравнительный анализ исходных клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей показал, что пациенты достигшие ККТ по сравнению с больными, которые ее не достигли, имели статистически значимые различия по уровню СКФ CKD-EPI, параметрам работы миокарда: GCW и GWI, ГПД, значению СДЛА, длительности QRS и концентрации NT-proBNP. Подробные результаты представлены в «Таблице 3.92».

Таблица 3.92 – Сравнительный анализ клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости, достигших и не достигших первичную комбинированную конечную точку через 12 месяцев наблюдения

Параметр	Комбинированная конечная точка (-) **, (n = 67)	Комбинированная конечная точка (+)***, (n = 33)	p
Возраст, лет *	59 [52; 64]	60 [58; 70]	0,184
Мужчины / женщины, n (%)	59 (88,1) / 8 (11,9)	24 (72,7) / 9 (27,3)	0,055
ИМТ, кг/м^{2*}	29 [27; 32]	31 [25; 35]	0,708
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 35 (52,2) 23 (34,3) 9 (13,4)	 19 (57,6) 7 (21,2) 7 (21,2)	0,329
ФК ХСН по NYHA: - II, n (%) - III, n (%)	 32 (47,8) 35 (52,2)	 9 (27,3) 24 (72,7)	0,051
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 36]	28 [18; 48]	0,086
Длительность ФП, мес.*	24 [12; 43]	24 [12; 61]	0,493
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 35 (52,2) 32 (47,8)	 15 (45,5) 18 (54,5)	0,523
ИКД, n (%)	16 (23,9)	9 (27,3)	0,713

Продолжение таблицы 3.92

Параметр	Комбинированная конечная точка (-) **, (n = 67)	Комбинированная конечная точка (+)***, (n = 33)	p
ПИКС, n (%)	27 (40,3)	13 (39,4)	0,931
Коронарное шунтирование, n (%)	4 (6)	2 (6,1)	0,986
Стентирование коронарных артерий, n (%)	22 (32,8)	11 (33,3)	0,960
СД 2 типа, n (%)	17 (25,4)	13 (39,4)	0,150
ХБП, n (%)	41(61,2)	25 (75,8)	0,148
Курение, текущее, n (%)	24 (35,8)	17 (51,5)	0,134
Инсульт, n (%)	6 (9)	4 (12,1)	0,620
ХОБЛ, n (%)	7 (10,4)	5 (15,2)	0,496
Бронхиальная астма, n (%)	2 (3)	1 (3)	0,990
Параметры эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %*	35 [28; 37]	32 [26; 35]	0,121
КДО ЛЖ, мл*	200 [160; 251]	210 [187; 250]	0,146
КСО ЛЖ, мл*	135 [103; 160]	136 [116; 191]	0,171
Объем ЛП, мл*	101 [87; 139]	117 [86; 140]	0,567
СДЛА, мм рт. ст.*	30 [25; 40]	37 [30; 40]	**0,012**
Параметры работы миокарда и глобальной продольной деформации			
GWE, %*	75 [66; 80]	71 [53; 78]	0,067
GCW, мм рт. ст. %*	805 [525; 1017]	478 [380; 532]	**0,001**
GWW, мм. рт. ст. %*	185 [152; 295]	226 [158; 274]	0,762
GWI, мм. рт. ст. %*	460 [339; 723]	668 [497; 943]	**0,026**
ГПД, %*	-7 [-9; -4]	-4,5[-6; -3]	**0,013**
Продолжительность комплекса QRS			
QRS, мс*	110 [100; 122]	125 [113; 130]	**0,001**
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг / мл*	1020 [415; 2777]	2428 [1273; 3624]	**0,001**
СКФ CKD-EPI, (мл / мин / 1,73 $м^2$)*	82,4 [62,3; 94,5]	71,5 [53,4; 85,5]	**0,034**

Продолжение таблицы 3.92

Параметр	Комбинированная конечная точка (-) **, (n = 67)	Комбинированная конечная точка (+)***, (n = 33)	p
Качество жизни, функциональный статус			
ТШХ, метры *	301 [294; 340]	300 [270; 329]	0,067
Миннесотский опросник, баллы*	36 [25; 58]	34 [20; 52]	0,649
Холтеровское мониторирование электрокардиограммы			
Средняя ЧСС – пароксизмальная форма ФП*	67 [63; 84]	71 [62; 90]	0,460
Средняя ЧСС - постоянная форма ФП*	70 [61; 80]	68 [62; 82]	0,982
Максимальная ЧСС – пароксизмальная форма ФП*	112 [93; 135]	110 [102; 134]	0,747
Максимальная ЧСС - постоянная форма ФП*	106 [95; 127]	129 [99; 162]	0,180
ЖЭС / сутки*	383 [62; 2034]	320 [67; 2483]	0,821
Пробежки ЖТ / сутки, n (%)	22 (32,8)	13 (39,4)	0,518
Пароксизмы ФП / сутки, n (%)	25 (37,3)	11 (33,3)	0,978

П р и м е ч а н и е – * - Me [25 %; 75 %], ** - ККТ не достигнута, *** - ККТ достигнута

Был выполнен сравнительный анализ у пациентов в группе МСС по локализации имплантированных электродов, который не выявил статистически значимых различий у больных, не достигших и достигших первичную ККТ. Данные представлены на «Рисунке 3.53» и «Рисунке 3.54».

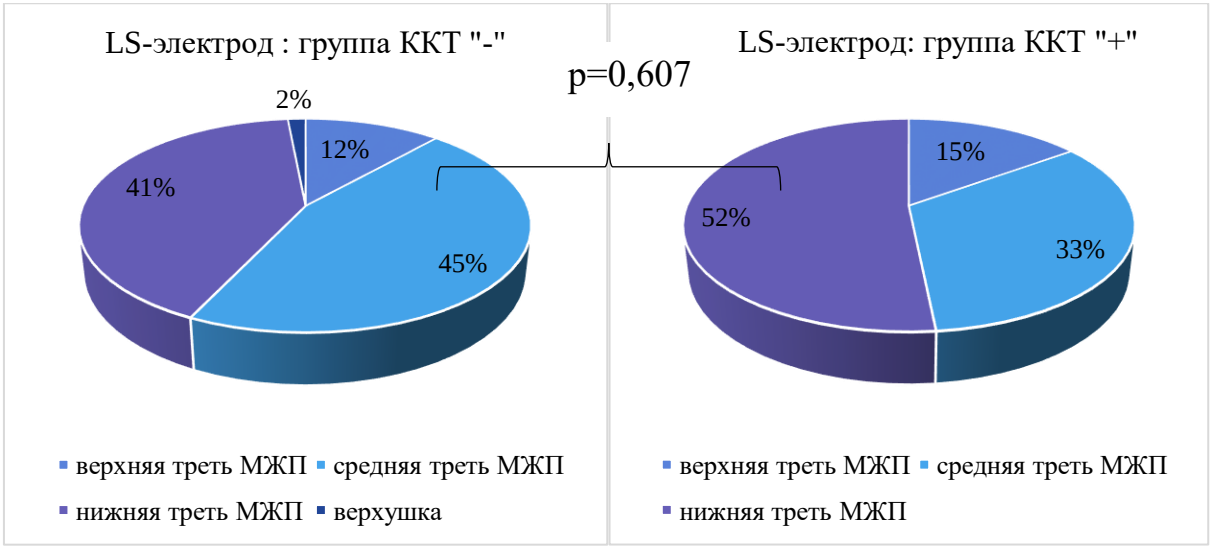


Рисунок 3.53 – Локализация LS-электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов, не достигших и достигших первичную комбинированную конечную точку

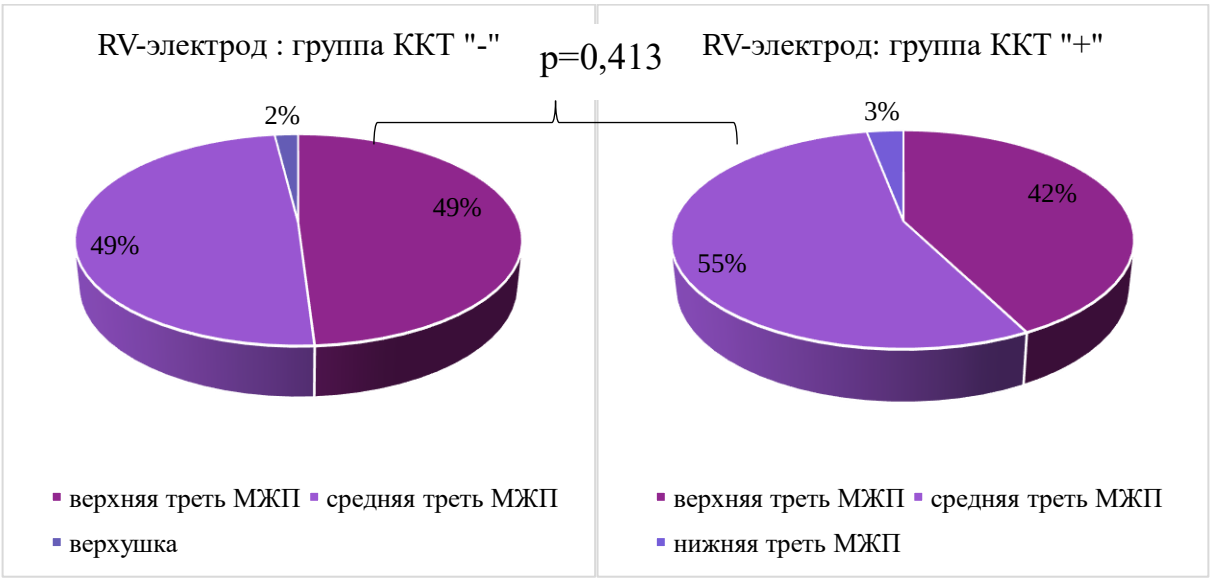


Рисунок 3.54 – Локализация RV-электродов для проведения терапии модуляции сердечной сократимости у пациентов, не достигших и достигших первичную комбинированную конечную точку

Статистический анализ интраоперационных параметров электродов и показателей программирования системы МСС у пациентов, не достигших и достигших ККТ не выявил статистически значимых различий «Таблица 3.93».

Таблица 3.93 – Сравнительный анализ интраоперационных параметров электродов и показателей программирования устройства у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости, не достигших и достигших первичную комбинированную конечную точку через 12 месяцев наблюдения

Параметр	Первичная комбинированная конечная точка (-) **, (n = 67)	Первичная комбинированная конечная точка (+)***, (n = 33)	p
Процент стимуляции за сутки, %*	97,0 [88,0; 99,7]	92,8 [80,9; 99,1]	0,083
Амплитуда стимуляции, В*	7,5 [7,0; 7,5]	7,5 [6,5; 7,5]	0,835
Время терапии в сутки, ч*	7,0 [7,0; 7,0]	7,0 [7,0; 7,0]	0,239
LS-электрод			
ПС, В ±	1,02 ± 0,3	1,04 ± 0,2	0,487
Амплитуда R-волны, мВ ±	11,8 ± 3,6	11,4 ± 3,1	0,891
Импеданс, Ом ±	819 ± 109	815 ± 92	0,790
RV-электрод			
ПС, В ±	1,00 ± 0,2	1,16 ± 0,6	0,248
Амплитуда R-волны, мВ ±	12,7 ± 3,0	12,2 ± 3,6	0,590
Импеданс, Ом ±	833 ± 86	817 ± 99	0,539

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], ± - M ± SD, ** - ККТ не достигнута, *** - ККТ достигнута, ПС - порог стимуляции

Для определения предикторов наступления первичной ККТ был выполнен однофакторный и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса в группе пациентов с имплантированными устройствами МСС.

По результатам однофакторного анализа Кокса было выявлено несколько факторов, связанных с риском наступления первичной ККТ, которые представлены в «Таблице 3.94».

Таблица 3.94 – Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов риска наступления первичной комбинированной конечной точки в группе пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12 месяцев

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,024	0,987 - 1,062	0,214
Пол мужской	0,537	0,249 - 1,155	0,112
ИМТ, кг / м2	1,013	0,949 - 1,082	0,694
СД 2 типа	1,558	0,775 - 3,134	0,213
Курение, текущее	1,656	0,837 - 3,279	0,148
ХОБЛ	1,541	0,595 - 3,992	0,240
Ишемическая этиология ХСН	1,186	0,594 - 2,366	0,628
Постоянная форма ФП	1,307	0,659 - 2,594	0,444
ЖТ по данным ХМ ЭКГ исходно	1,171	0,583 - 2,355	0,657
ЖЭС / сутки по данным ХМ ЭКГ исходно	1,000	1,000 – 1,000	0,444
Наличие ИКД	1,130	0,525 – 2,432	0,754
Длительность ХСН, мес.	1,006	0,998 – 1,015	0,160
Длительность ФП, мес.	1,004	0,998 – 1,010	0,244
3 ФК ХСН по NYHA	2,086	0,969 – 4,488	0,060
Длительность QRS, мс	1,054	1,021 - 1,087	**0,001**
ФВ ЛЖ, %	0,953	0,897 – 1,013	0,120
КДО ЛЖ, мл	1,005	1,000 – 1,010	**0,032**
КСО ЛЖ, мл	1,007	1,001 – 1,013	**0,022**
СДЛА, мм. рт. ст.	1,032	1,007 – 1,058	**0,012**
GWE, %	0,976	0,950 – 1,002	0,072
GCW, мм. рт. ст. %	0,997	0,996 – 0,999	**0,001**
GWW, мм. рт. ст. %	0,999	0,995 – 1,003	0,647
GWI, мм. рт. ст. %	0,998	0,997 – 1,000	**0,017**
ГПД, %	1,205	1,055 – 1,377	**0,006**
SRS, %	1,036	0,991 – 1,082	0,120
NT-proBNP, пг / мл	1,000	1,000 – 1,000	**0,009**
СКФ CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)	0,977	0,960 – 0,995	**0,012**

Продолжение таблицы 3.94

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
ХБП С3б стадии	7,458	2,219 – 25,065	**0,001**
Δ Процент стимуляции за сутки, % (6 мес.)	0,988	0,935 – 1,044	0,671
Δ Процент стимуляции за сутки, % (12 мес.)	1,005	0,962 – 1,050	0,835
Δ Амплитуда стимуляции, В (6 мес.)	1,362	1,083 – 1,713	**0,008**
Δ Амплитуда стимуляции, В (12 мес.)	0,982	0,539 – 1,789	0,953
Δ Время терапии в сутки, ч (6 мес.)	1,067	0,701 – 1,626	0,761
Δ Время терапии в сутки, ч (12 мес.)	1,371	0,955 – 1,968	0,088
LS: верхняя треть МЖП	1,264	0,488 – 3,275	0,630
LS: средняя треть МЖП	0,721	0,349 – 1,486	0,375
LS: нижняя треть МЖП	1,275	0,644 – 2,525	0,485
LS: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,995
RV: верхняя треть МЖП	0,787	0,394 – 1,569	0,496
RV: средняя треть МЖП	1,201	0,605 – 2,384	0,600
RV: нижняя треть МЖП	7,875	0,995 – 62,320	0,051
RV: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,996

Примечание – Δ -дельта, $p < 0,05$ - влияние предиктора статистически значимо, SRS – (стр. 58)

Для оценки влияния переменных на риск наступления первичной ККТ, которые продемонстрировали предикторную способность в однофакторном анализе был выполнен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с включением данных переменных и с использованием метода обратного пошагового включения ковариат по Вальду.

При выполнении анализа методом обратного пошагового включения ковариат по Вальду показатель GCW остался единственным независимыми значимым фактором, связанным с наступлением первичной ККТ у пациентов с имплантированными устройствами МСС в течение 12-ти мес. наблюдения «Таблица 3.95».

Таблица 3.95 – Результаты многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов риска первичной наступления комбинированной конечной точки в группе пациентов с имплантированным устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев

Предиктор	Многофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
GCW мм. рт. ст. %	0,998	0,996 – 0,999	**0,0003**

П р и м е ч а н и е – p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо

При оценке взаимосвязи ККТ с независимым предиктором – GCW с помощью анализа пропорциональных рисков Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0{,}002 \times X_{GCW1}) \quad (6)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск ККТ для i-того элемента наблюдения (в %);

$h_0(t)$ – базовый риск ККТ за определенный временной период t (в %);

X_{GCW1} – GCW1.

При увеличении исходного значения "GCW" на одну единицу относительные риски наступления первичной ККТ у пациентов на фоне МСС-терапии в течение 12 месяцев снижались в 1,002 раза или 0,2 %.

С целью определения прогностической значимости исходного значения показателя «GCW» был выполнен ROC–анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,800 с 95 % ДИ: 0,684 – 0,889, соответствует «отличному» качеству модели на экспертной шкале AUC. Настоящая модель была статистически значимой ($p < 0{,}001$). Пороговое исходное значение показателя "GCW" в точке отсечения по наивысшему значению индекса Юдена (0,4783) составило 762 мм рт. ст. %. Наступление первичной ККТ прогнозировалось при значении показателя

GCW < 762 мм рт. ст. %. Чувствительность и специфичность модели составили 94 % и 55 %, соответственно. ROC-кривая представлена на «Рисунке 3.55».

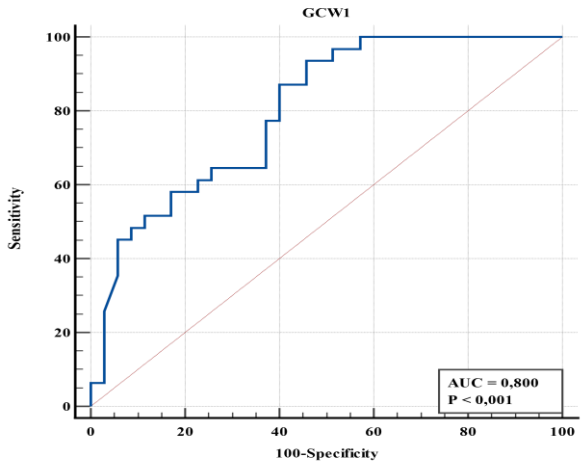


Рисунок 3.55 – Данные ROC-анализа для исходного значения показателя глобальной конструктивной работы, характеризующее зависимость вероятности наступления первичной комбинированной конечной точки у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения

По результатам многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса Значение GCW < 762 мм рт. ст. % до имплантации системы МСС увеличивает риски наступления первичной ККТ в 6,862 раза (95% ДИ: 2,069 – 22,524, p < 0,002) в течение 12-ти месяцев после оперативного вмешательства.

Анализ Каплана-Майера показал, что Me срока дожития в группе > 762 мм рт. ст. % не была достигнута, Me срока дожития в группе GCW < 762 мм рт. ст. % составила 9 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 8 – ∞) «Рисунок 3.56».

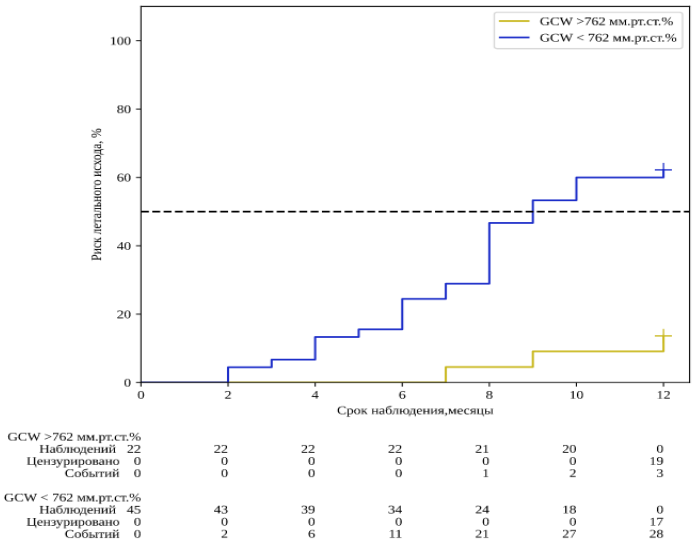


Рисунок 3.56 – Кумулятивный риск развития первичной комбинированной конечной точки в течение в течение 12 месяцев у пациентов на фоне модуляции сердечной сократимости в зависимости от исходного значения показателя глобальной конструктивной работы (критерий Log Rank p <0,001, критерий Breslow p <0,001, критерий Tarone-Ware p <0,001)

Предикторы наступления госпитализации по любой причине у пациентов на фоне терапии модуляции сердечной сократимости.

В группе МСС госпитализация по любой причине произошла в 31 % случаев (n = 31). Основная доля госпитализаций была по причине декомпенсации ХСН – 26 %, 2 % – пневмония с верифицированным вирусом Covid 19, 1 % – расслоение грудного отдела аорты, 1 % – желудочно-кишечное кровотечение, 1 % – острое нарушение мозгового кровообращения.

Сравнительный анализ показал, что пациенты, у которых произошла госпитализация имели статистически значимые различия по полу, по ФК ХСН по NYHA, расстоянию, пройдённому при ТШХ, по ФВ ЛЖ, уровню СДЛА, показателям работы миокарда: GCW и GWI, ГПД, длительности QRS, плазменной концентрации NT-proBNP по сравнению с пациентами, которые за 12 мес. не имели события, потребовавшие госпитализации. Подробные результаты представлены в «Таблице 3.96».

Таблица 3.96 – Сравнительный анализ клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей пациентов в группе модуляции сердечной сократимости в зависимости от наличия госпитализации по любой причине в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Госпитализация (-) **, (n = 65)	Госпитализация (+)***, (n = 31)	p
Возраст, лет*	59,0 [52,0; 65,0]	60,0 [58,0; 70,0]	0,158
Мужчины / женщины, n (%)	61 (88,4) / 8 (11,6)	22 (71) / 9 (29)	**0,032**
ИМТ, кг / м^{2*}	29 [27; 32]	30 [25; 35]	0,902
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 39 (56,5) 8 (11,6) 22 (31,9)	 15 (48,4) 8 (25,8) 8 (25,8)	0,199
ФК ХСН по NYHA: - II, n (%) - III, n (%)	 33 (47,8) 36 (52,2)	 8 (25,8) 23 (74,3)	**0,038**
Длительность ХСН, мес.	24 [17; 36]	28 [18;48]	0,090
Длительность ФП, мес.	24 [12; 48]	21 [12;62]	0,689
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 35 (50,7) 34 (49,3)	 15 (48,4) 16 (51,6)	0,829
ИКД, n (%)	15 (21,7)	10 (32,3)	0,261
ПИКС, n (%)	28 (40,6)	12 (38,7)	0,860
Коронарное шунтирование, n (%)	4 (5,8)	2 (6,5)	0,899
Стентирование коронарных артерий, n (%)	24 (34,8)	9 (29)	0,572
СД 2 типа, n (%)	17 (24,6)	13 (41,9)	0,253
ХБП, n (%)	43 (62,3)	23 (74,2)	0,246
Курение, текущее, n (%)	23 (36,2)	16 (51,6)	0,148
Инсульт, n (%)	6 (8,7)	4 (12,9)	0,495
ХОБЛ, n (%)	8 (11,6)	4 (12,9)	0,852
Бронхиальная астма, n (%)	2 (2,9)	1 (3,2)	0,929
Параметры эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %*	35 [28; 37]	30 [24; 35]	**0,018**
КДО ЛЖ, мл*	201 [160; 253]	210 [181; 250]	0,272
КСО ЛЖ, мл*	137 [104; 162]	135 [118; 190]	0,242
Объем ЛП, мл*	105 [89; 142]	110 [84; 139]	0,990

Продолжение таблицы 3.96

Параметр	Госпитализация (-) **, (n = 65)	Госпитализация (+)***, (n = 31)	p
СДЛА, мм рт. ст.*	30 [25; 37]	34 [32; 36]	**0,012**
Параметры работы миокарда и глобальной продольной деформации			
GWE, %*	74 [66; 80]	71 [48; 78]	0,063
GCW, мм рт. ст. % *	789 [518; 975]	470 [380; 618]	**0,001**
GWW, мм рт. ст. % *	190 [156; 283]	232 [156; 288]	0,497
GWI, мм рт. ст. % *	541 [337; 793]	376 [288; 525]	**0,009**
ГПД, % *	-7 [-9; -4,0]	-4 [-6; -3,0]	**0,005**
Продолжительность комплекса QRS			
QRS, мс*	110 [100; 129]	120 [112; 130]	**0,008**
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл*	1058 [416; 2988]	2399 [1246; 3377]	**0,005**
СКФ CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)*	81,3 [62,3; 94,2]	71,5 [53,5; 89,7]	0,081
Качество жизни, функциональный статус			
ТШХ, метры*	300 [283; 352]	280 [260; 303]	**0,018**
Миннесотский опросник, баллы*	34 [25; 58]	36 [27; 52]	0,716
Холтеровское мониторирование электрокардиограммы			
Сред. ЧСС пароксизмальная форма ФП*	67 [61; 81]	76 [66; 93]	0,143
Сред. ЧСС постоянная форма ФП*	70 [60; 82]	78 [66; 84]	0,140
Макс. ЧСС пароксизмальная форма ФП*	110 [93; 135]	112 [101; 135]	0,570
Макс. ЧСС постоянная форма ФП*	106 [94; 132]	129 [102; 163]	0,128
ЖЭС/сутки*	383 [63; 2053]	275 [67;1769]	0,727
Пробежки ЖТ, n (%)	22 (31,9)	13 (41,9)	0,330
Пароксизмы ФП, n (%)	25 (36,2)	11 (35,5)	0,943

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], ** -госпитализации не было, *** - госпитализация была

Был выполнен сравнительный анализ по локализации имплантированных электродов, исходным параметрам программирования электродов и показателей программирования системы МСС, который не выявил статистически значимых

различий между группами пациентов в зависимости от наличия госпитализации по любой причине.

Для определения предикторов наступления вторичной конечной точки – госпитализации по любой причине был выполнен однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса в группе пациентов с имплантированными устройствами МСС. По результатам однофакторного анализа было выявлено несколько факторов, связанных с риском наступления госпитализации по любой причине, которые представлены в «Таблице 3.97».

Таблица 3.97 – Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов риска наступления вторичной точки – госпитализации по любой причине у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,028	0,989 - 1,069	0,157
Пол мужской	0,477	0,220 - 1,037	0,062
ИМТ, кг / м^2	1,010	0,943 - 1,081	0,784
СД 2 типа	1,700	0,833 - 3,472	0,145
Курение, текущее	1,696	0,838 - 3,433	0,142
ХОБЛ	1,189	0,416 - 3,398	0,747
Ишемическая этиология ХСН	0,760	0,376 - 1,537	0,445
Постоянная форма ФП	1,148	0,568 - 2,322	0,701
ЖТ по данным ХМ ЭКГ исходно	1,337	0,655 - 2,730	0,425
ЖЭС/сутки по данным ХМ ЭКГ исходно	1,000	1,000 – 1,000	0,615
Наличие ИКД	1,615	0,751 – 3,474	0,220
Длительность ХСН, мес.	1,006	0,997 – 1,015	0,173
Длительность ФП, мес.	1,003	0,996 – 1,010	0,350
3 ФК ХСН по NYHA	1,981	0,877 – 4,475	0,100
Длительность QRS, мс	1,040	1,009 - 1,073	**0,012**
ФВ ЛЖ, %	0,917	0,859 – 0,980	**0,010**
КДО ЛЖ, мл	1,004	0,999 – 1,009	0,132
КСО ЛЖ, мл	1,006	1,000 – 1,012	**0,044**
СДЛА, мм. рт. ст.	1,024	0,997 – 1,052	0,085
GWE, %	0,973	0,945 – 1,001	0,056

Продолжение таблицы 3.97

Предикторы	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
GCW, мм. рт. ст. %	0,997	0,995 – 0,998	< **0,001**
GWW, мм. рт. ст. %	1,000	0,995 – 1,004	0,856
GWI, мм. рт. ст. %	0,998	0,996 – 0,999	**0,009**
ГПД, %	1,233	1,069 – 1,423	**0,004**
SRS, %	1,035	0,986 – 1,086	0,168
NT-proBNP, пг / мл	1,000	1,000 – 1,000	0,056
СКФ CKD-EPI, (мл / мин / 1,73 м^2)	0,981	0,964 – 0,999	**0,035**
ХБП С3б стадии	4,816	1,274 – 18,202	**0,020**
Δ Процент стимуляции за сутки, % (6 мес.)	0,969	0,906 – 1,036	0,359
Δ Процент стимуляции за сутки, % (12 мес.)	1,004	0,961 – 1,049	0,859
Δ Амплитуда стимуляции, В (6 мес.)	1,190	0,908 – 1,558	0,208
Δ Амплитуда стимуляции, В (12 мес.)	1,071	0,598 – 1,921	0,817
Δ Время терапии в сутки, ч (6 мес.)	1,064	0,697 – 1,624	0,774
Δ Время терапии в сутки, ч (12 мес.)	1,457	0,983 – 2,160	0,061
LS: верхняя треть МЖП	0,694	0,211– 2,282	0,547
LS: средняя треть МЖП	0,675	0,318 – 1,433	0,306
LS: нижняя треть МЖП	1,759	0,861 – 3,590	0,121
LS: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,996
RV: верхняя треть МЖП	0,765	0,375 – 1,562	0,463
RV: средняя треть МЖП	1,221	0,602 – 2,478	0,579
RV: нижняя треть МЖП	**8,460**	**1,097 – 65,246**	**0,040**
RV: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,996

Примечание – Δ - дельта, p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо, SRS - (стр. 58)

Для оценки влияния переменных на риск наступления госпитализации по любой причине, которые продемонстрировали предикторную способность в однофакторном анализе и сравнительном анализе был проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с включением данных переменных и с использованием метода обратного пошагового включения ковариат по Вальду.

При выполнении анализа методом обратного пошагового включения ковариат по Вальду показатель GCW остался единственным независимыми значимым фактором, связанными с наступлением вторичной КТ у пациентов с имплантированными устройствами МСС в течение 12 мес. наблюдения «Таблица 3.98».

Таблица 3.98 – Результаты многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для определения факторов риска госпитализации по любой причине в группе пациентов с имплантированным устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12 месяцев

Предиктор	Многофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
GCW, мм рт. ст. %	0,997	0,995 – 0,998	< **0,001**

П р и м е ч а н и е – p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо

При оценке взаимосвязи госпитализации по любой причине с независимым предиктором – GCW с помощью анализа пропорциональных рисков Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0{,}004 \times X_{GCW1}) \quad (7)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск госпитализации по любой причине для i-того элемента наблюдения (в %);

$h_0(t)$ – базовый риск госпитализации по любой причине за определенный временной период t (в %);

X_{GCW1} – GCW1.

При увеличении исходного значения "GCW" на одну единицу относительные риски наступления госпитализации по любой причине у пациентов на фоне МСС-терапии в течение 12 мес. снижались в 1,004 раза или 0,4 %.

С целью определения прогностической значимости исходного значения показателя «GCW» был выполнен ROC– анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,805 с 95 % ДИ: 0,688 – 0,892, что соответствует «отличному» качеству модели на экспертной шкале AUC. Настоящая модель является статистически значимой (p < 0,0001). Пороговое исходное значение показателя "GCW" в точке отсечения по наивысшему значению индекса Юдена (0,4906) составило 762 мм рт. ст. %. Наступление вторичной конечной точки – госпитализации по любой причине прогнозировалось при значении показателя GCW < 762 мм рт. ст. %. Чувствительность и специфичность модели составили 96 % и 53 %, соответственно. ROC-кривая представлена на «Рисунке 3.57 ».

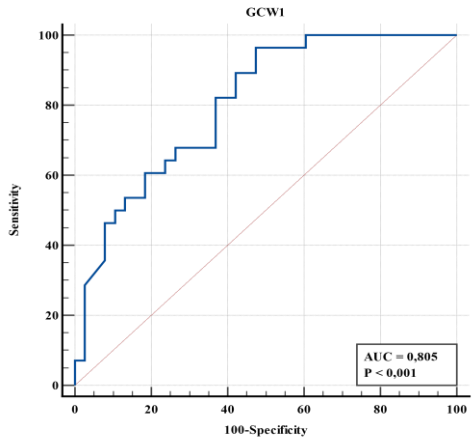
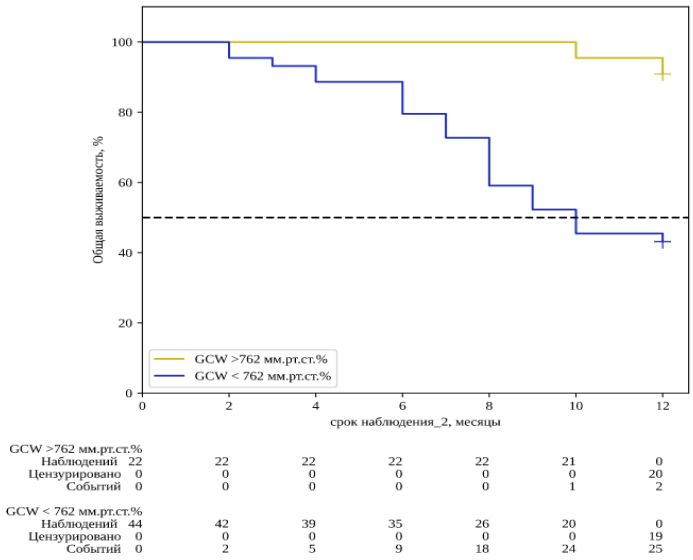


Рисунок 3.57 – Данные ROC-анализа для исходного значения показателя глобальной конструктивной работы, характеризующее зависимость вероятности наступления вторичной конечной точки – госпитализации по любой причине у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения

По результатам многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса Значение GCW < 762 мм рт. ст. % до имплантации системы МСС увеличивает риски наступления госпитализации по любой причине в 9,268 раза (95% ДИ: 2,189 – 39,240, p < 0,002) в течение 12 мес. после оперативного вмешательства.

Анализ Капана-Майера показал, что Me срока дожития в группе GCW > 762 мм рт. ст. % не была достигнута, Me срока дожития в группе GCW < 762 мм рт. ст. % составила 10 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 8 – ∞ месяцы). «Рисунок 3.58».



GCW >762 мм.рт.ст.%							
Наблюдений	22	22	22	22	22	21	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	20
Событий	0	0	0	0	0	1	2
GCW < 762 мм.рт.ст.%							
Наблюдений	44	42	39	35	26	20	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	19
Событий	0	2	5	9	18	24	25

Рисунок 3.58 – Кривая госпитализации по любой причине в зависимости от исходного значения показателя глобальной конструктивной работы до имплантации устройства модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев наблюдения (критерий Log Rank p < 0,001, критерий Breslow p < 0,001, критерий Tarone-Ware p < 0,001)

Предикторы наступления общей смертности на фоне терапии модуляции сердечной сократимости.

В группе МСС общая смертность составила 9 % случаев (n = 9). Сравнительный анализ показал, что пациенты, у которых произошла смерть, исходно имели более длительный анамнез ФП, более широкий комплекс QRS и более высокое значение СДЛА по сравнению с пациентами, которые выжили. По остальным показателям отличий выявлено не было. Подробные результаты представлены в «Таблице 3.99».

Таблица 3.99 – Сравнительный анализ клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей пациентов в группе модуляции сердечной сократимости в зависимости от наличия неблагоприятного события – общей смертности в течение 12-ти месяцев наблюдения

Параметр	Выжившие, (n = 91)	Умершие, (n = 9)	p
Возраст, лет*	60,0 [57,0; 66,0]	54,0 [45,0; 58,0]	0,065
Мужчины / женщины, n (%)	74 (81,3) / 17 (18,7)	9 (100) / 0	0,351
ИМТ, кг/м^{2}*	29 [27; 33]	31 [27; 36]	0,480
Этиология ХСН - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 48 (52,7) 15 (16,5) 28 (30,8)	 6 (66,7) 1 (11,1) 2 (22,2)	0,726
ФК ХСН по NYHA: - II, n (%) - III, n (%)	 38 (41,8) 53 (58,2)	 3 (33,3) 6 (66,7)	0,733
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 36]	36 [21; 48]	0,197
Длительность ФП, мес.*	24 [12; 41]	48 [19; 79]	**0,023**
ФП: - пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 46 (50,5) 45 (49,5)	 4 (44,4) 5 (55,6)	1,000
ИКД, n (%)	24 (26,4)	1 (11,1)	0,444
ПИКС, n (%)	38 (41,8)	2(22,2)	0,309
Коронарное шунтирование, n (%)	6 (6,7)	0	1,000
Стентирование коронарных артерий, n (%)	30 (33,0)	3 (33,3)	1,000
СД 2 типа, n (%)	26 (28,6)	4 (44,4)	0,446
ХБП, n (%)	62 (68,1)	4 (44,4)	0,267
Курение, текущее, n (%)	38 (41,8)	3 (33,3)	0,733
Инсульт, n (%)	10 (11)	0	0,593
ХОБЛ, n (%)	9 (9,9)	3 (33,3)	0,074
Бронхиальная астма, n (%)	3 (3,3)	0	1,000
Параметры эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %*	33 [28; 37]	32 [27; 36]	0,620
КДО ЛЖ, мл*	202 [170; 250]	256 [178; 372]	0,111

Продолжение таблицы 3.99

Параметр	Выжившие, (n = 91)	Умершие, (n = 9)	p
КСО ЛЖ, мл*	135 [105; 167]	145 [121; 243]	0,250
Объем ЛП, мл*	105 [86; 140]	118 [107;1 35]	0,408
СДЛА, мм рт. ст.*	30 [25; 38]	43 [35; 45]	**0,006**
Параметры работы миокарда и глобальной продольной деформации			
GWE, % *	71 [62; 79]	75 [71; 78]	0,545
GCW, мм рт. ст. %*	596 [463; 873]	586 [470; 640]	0,505
GWW, мм рт. ст. %*	197[153; 293]	204 [157; 232]	0,597
GWI, мм рт. ст. %*	425 [301; 648]	416 [372; 510]	0,876
ГПД, %*	-6[-8; -4,0]	-6 [-7; -4,0]	0,900
Продолжительность комплекса QRS			
QRS, мс*	114 [102; 130]	124 [120; 130]	**0,046**
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл*	1349 [601; 3202]	1246 [575; 2755]	0,995
СКФ CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)*	74 [59,8; 91,9]	91,7 [74,2; 97,0]	0,195
Качество жизни, функциональный статус			
ТШХ, метры*	298 [274; 350]	280 [260; 303]	0,613
Миннесотский опросник, баллы*	36 [25; 58]	21 [14; 38]	0,064
Холтеровское мониторирование электрокардиограммы			
Сред. ЧСС пароксизмальная форма ФП*	68 [63; 84]	80 [64; 93]	0,370
Сред. ЧСС постоянная форма ФП*	69 [61; 80]	73 [57; 101]	0,631
Макс. ЧСС пароксизмальная форма ФП*	110 [94; 134]	112[104; 159]	0,552
Макс. ЧСС постоянная форма ФП*	107 [96; 143]	154 [98; 179]	0,268
ЖЭС/сутки*	318 [63; 1905]	3364 [1419; 6081]	0,056
Пробежки ЖТ, n (%)	34 (37,4)	1 (11,1)	0,155
Пароксизмы ФП, n (%)	32 (35,2)	4 (44,4)	0,719

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Был выполнен сравнительный анализ по локализации имплантированных электродов, интраоперационным параметрам электродов и показателей программирования системы МСС, который не выявил статистически значимых различий между группами пациентов, которые выжили и умерли.

Для определения предикторов наступления вторичной конечной точки – общей смертности был выполнен однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса в группе пациентов с имплантированными устройствами МСС. По результатам однофакторного анализа было выявлено несколько факторов, связанных с риском общей смертности, которые представлены в «Таблице 3.100».

Таблица 3.100 – Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки факторов риска наступления вторичной точки – общей смертности у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев

Параметр	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
Возраст, лет	0,958	0,900 - 1,019	0,173
Пол мужской	0,037	0,000 - 60,838	0,383
ИМТ, кг/м^2	1,005	0,882 - 1,146	0,936
СД 2 типа	2,170	0,543 - 8,676	0,273
Курение, текущее	0,838	0,200 - 3,505	0,808
ХОБЛ	4,109	1,027 - 16,444	**0,046**
Ишемическая этиология ХСН	2,569	0,518 - 12,731	0,248
Постоянная форма ФП	1,030	0,258 - 4,120	0,966
ЖТ по данным ХМ ЭКГ исходно	0,258	0,032 - 2,094	0,205
ЖЭС/сутки по данным ХМ ЭКГ исходно	1,000	1,000 – 1,001	**0,036**
Наличие ИКД	0,372	0,047– 2,987	0,352
Длительность ХСН, мес.	1,003	0,984 – 1,021	0,775
Длительность ФП, мес.	1,004	0,994 – 1,014	0,412

Продолжение таблицы 3.100

Параметр	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
3 ФК ХСН по NYHA	1,184	0,283 – 4,954	0,817
Длительность QRS, мс	1,074	0,996 - 1,158	0,062
ФВ ЛЖ, %	0,964	0,853 – 1,088	0,550
КДО ЛЖ, мл	1,009	1,001– 1,016	**0,022**
КСО ЛЖ, мл	1,008	0,999 – 1,018	0,075
СДЛА, мм. рт. ст.	1,050	1,003 – 1,100	**0,036**
GWE, %	1,021	0,962 – 1,085	0,493
GCW, мм. рт. ст. %	0,999	0,995 – 1,002	0,348
GWW, мм. рт. ст. %	0,997	0,998 – 1,007	0,574
GWI, мм. рт. ст. %	1,000	0,997 – 1,003	0,846
ГПД, %	1,016	0,786 – 1,312	0,905
SRS, %	0,984	0,904 – 1,071	0,711
NT-proBNP, пг/мл	1,000	1,000 – 1,000	0,796
СКФ CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)	1,018	0,984 – 1,052	0,305
СКФ CKD-EPI: СКФ (30 - 44) мл/мин/1,73 м^2	1,311	0,153 – 11,226	0,805
Δ Процент стимуляции за сутки, % (6 мес.)	1,021	0,933 – 1,116	0,654
Δ Процент стимуляции за сутки, % (12 мес.)	1,049	0,968 – 1,138	0,244
Δ Амплитуда стимуляции, В (6 мес.)	0,988	0,968 – 1,286	0,160
Δ Амплитуда стимуляции, В (12 мес.)	0,422	0,069 – 2,595	0,352
Δ Время терапии в сутки, ч (6 мес.)	0,961	0,515 – 1,792	0,900
Δ Время терапии в сутки, ч (12 мес.)	1,243	0,579 – 2,671	0,577
LS: верхняя треть МЖП	1,900	0,395– 9,149	0,423
LS: средняя треть МЖП	1,868	0,501 – 6,955	0,352
LS: нижняя треть МЖП	0,338	0,070 – 1,629	0,176

Продолжение таблицы 3.100

Параметр	Однофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
LS: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,997
RV: верхняя треть МЖП	2,268	0,567 – 9,068	0,247
RV: средняя треть МЖП	0,479	0,120 – 1,917	0,299
RV: нижняя треть МЖП	0,000	0,000 – inf	0,997
RV: верхушка ПЖ	0,000	0,000 – inf	0,997

Примечание – Δ - дельта, p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо, SRS - (стр. 58)

Для оценки влияния переменных на риск наступления общей смертности, которые продемонстрировали предикторную способность в однофакторном и сравнительном анализе был проведен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с включением данных переменных и с использованием метода обратного пошагового включения ковариат по Вальду.

При выполнении анализа методом обратного пошагового включения ковариат по Вальду установлено, что анамнез ФП, длительность QRS и исходное значение СДЛА являлись независимыми предикторами наступления общей смертности у пациентов с имплантированными устройствами МСС в течение 12 мес. наблюдения «Таблица 3.101».

Таблица 3.101 – Результаты многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса для определения факторов риска общей смертности в группе пациентов с имплантированным устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 12-ти месяцев

Предикторы	Многофакторный анализ		
	Относительный риск	95 % ДИ	p
Анамнез ФП, месяцы	1,024	1,004 – 1,044	**0,019**
QRS исходно	1,116	1,004 – 1,241	**0,042**
СДЛА исходно	1,132	1,018 – 1,259	**0,022**

Примечание – p < 0,05 - влияние предиктора статистически значимо

Для определения прогностической значимости исходных значений показателей QRS, СДЛА и длительности анамнеза ФП в месяцах был проведен ROC-анализ. «Таблица 3.102»

Таблица 3.102 – Результаты ROC-анализа определения исходных пороговых значений параметров QRS, систолического давления в легочной артерии и и длительности анамнеза фибрилляции предсердий

Параметр	Площадь под ROC - кривой (95 % ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность
Длительность ФП > 48 мес.	0,730 (0,536 – 0,924)	**0,023**	66,7 %	75,8 %
QRS > 122 мс	0,734 (0,541 – 0,927	**0,019**	56 %	67%
СДЛА > 36 мм рт. ст	0,792 (0,600 – 0,983)	**0,009**	62,5 %	67,8 %

При оценке взаимосвязи общей смертности с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$hi(t) = h0(t) \times \exp(1{,}751 \times X\text{ анамнез ФП : Длит - сть ФП} > 48\text{ мес.} + 1{,}706 \times X\text{СДЛА.: СДЛА} > 36\text{ мм.рт.ст.}) \quad (8)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск общей смертности для i-того элемента наблюдения (в %);

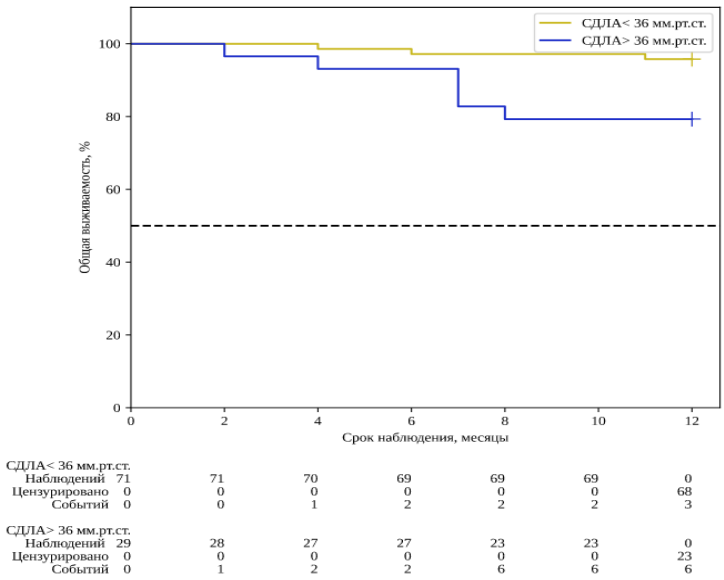
$h_0(t)$ – базовый риск общей смертности за определенный временной период t (в %);

X анамнез ФП: Длит-сть ФП > 48 мес. – анамнез ФП (0 – Длит-сть ФП < 48 мес., 1 – Длит-сть ФП > 48 мес.);

X СДЛА.: СДЛА > 36 мм рт. ст. – СДЛА. (0 – СДЛА < 36 мм.рт.ст., 1 – СДЛА> 36 мм рт. ст.).

Таким образом, у пациентов на фоне МСС терапии риски общей смертности увеличивались при наличии СДЛА > 36 мм рт. ст. в 5,505 раза (95 % ДИ: 1,375 – 22,040, p < 0,016) и в 5,759 раза при длительности анамнеза ФП > 48 месяцев (95 % ДИ: 1,439 – 23,044, p < 0,013).

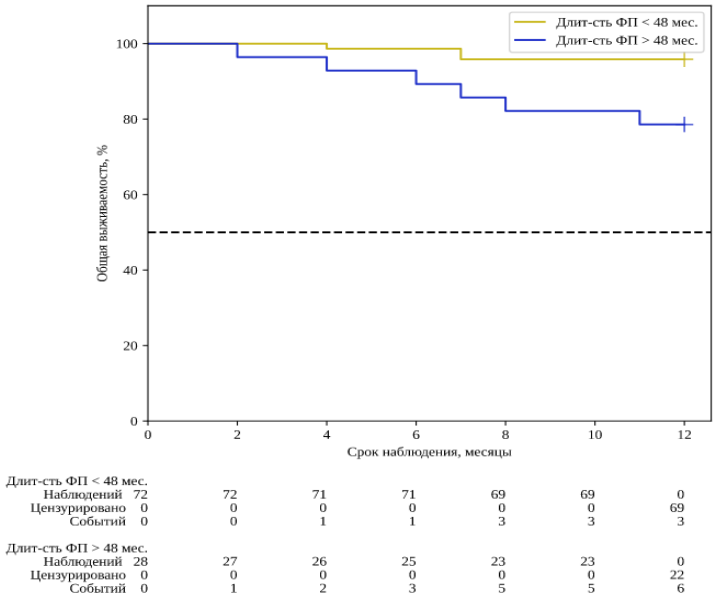
На «Рисунке 3.59» представлены кривые общей выживаемости пациентов в течение 12-ти месяцев на фоне терапии МСС в зависимости от исходного уровня СДЛА.



СДЛА< 36 мм.рт.ст.							
Наблюдений	71	71	70	69	69	69	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	68
Событий	0	0	1	2	2	2	3
СДЛА> 36 мм.рт.ст.							
Наблюдений	29	28	27	27	23	23	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	23
Событий	0	1	2	2	6	6	6

Рисунок 3.59 – Общая выживаемость в течение 12-ти месяцев в группе модуляции сердечной сократимости в зависимости от исходного уровня систолического давления в легочной артерии (критерий Log Rank p < 0,001)

На «Рисунке 3.60» представлены кривые общей выживаемости пациентов в течение 12-ти месяцев на фоне терапии МСС в зависимости от длительности ФП.



Длит-сть ФП < 48 мес.							
Наблюдений	72	72	71	71	69	69	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	69
Событий	0	0	1	1	3	3	3
Длит-сть ФП > 48 мес.							
Наблюдений	28	27	26	25	23	23	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0	22
Событий	0	1	2	3	5	5	6

Рисунок 3.60 – Общая выживаемость в течение 12-ти месяцев в группе модуляции сердечной сократимости в зависимости от длительности анамнеза фибрилляции предсердий (критерий Log Rank p < 0,001)

Предикторы увеличения пероральной диуретической терапии на амбулаторном визите на фоне терапии модуляции сердечной сократимости.

За 12 мес. наблюдения в группе МСС у 15 пациентов в связи с ухудшением течения ХСН потребовалось увеличение дозы диуретической терапии амбулаторно. Был проведен сравнительный анализ пациентов, которым потребовалась амбулаторное увеличение терапии пероральными диуретиками и пациентами, у которых данная терапия осталась без изменений / снизилась / отменилась по исходным клинико-функциональным, инструментальным и лабораторных показателям. По результатам сравнительного анализа основных клинико-демографических показателей было установлено, что пациенты, которым потребовалось амбулаторное увеличение диуретической терапии в связи с ухудшением течения СН имели более длительный анамнез ХСН, чаще имели неишемическую этиологию ХСН и не было в анамнезе коронарного шунтирования у пациентов с ИБС. Результаты представлены в «Таблице 3.103».

Таблица 3.103– Сравнительный анализ клинико-демографических показателей в зависимости от изменения диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости на амбулаторном визите

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
Возраст, лет*	63 [60; 70]	59 [58; 66]	61 [52; 65]	57 [51; 60]	0,105
Мужчины / женщины, n (%)	11 (73,3) / 4 (26,7)	40 (83,3) / 8 (16,7)	16 (84,2) / 3 (15,8)	7 (77,8) / 2 (22,2)	0,817
ИМТ, кг/м^{2*}	33 [28; 34]	29 [25; 32]	29 [28; 32]	32 [29; 34]	0,297
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 5 (33,3) 8 (53,3) 2 (13,3)	 28 (58,3) 9 (18,8) 11 (22,9)	 13 (68,4) 5 (26,3) 1 (5,3)	 2 (22,2) 6 (66,7) 1 (11,1)	 **0,018**
Длительность ХСН, мес.*	36 [21; 48]•	24 [18; 36] ±	24 [15; 32]	14 [12; 18] ±•	**0,002**
Длительность ФП, мес.*	24 [8; 61]	24 [12; 36]	12 [12; 38]	14 [12; 36]	0,979
ФП: -пароксизмальная форма, n (%) - постоянная форма, n (%)	 46 (50,5) 45 (49,5)	 4 (44,4) 5 (55,6)	 46 (50,5) 45 (49,5)	 4 (44,4) 5 (55,6)	 1,000
ИКД, n (%)	5 (33,3)	15 (31,2)	4 (21,1)	0 (0,0)	0,216
ПИКС, n (%)	38 (41,8)	2 (22,2)	38 (41,8)	2 (22,2)	0,309
Коронарное шунтирование, n (%)	0 (0,0)	2 (4,3)	4 (21,1)	0 (0,0)	**0,037**
Стентирование коронарных артерий, n (%)	5 (33,3)	16 (33,3)	9 (47,4)	0 (0,0)	0,102
СД 2 типа, n (%)	7 (46,7)	12 (25,0)	6 (31,6)	1 (11,1)	0,247
ХБП, n (%)	4 (26,7)	14 (29,2)	7 (36,8)	4 (44,4)	0,748
Курение, текущее, n (%)	7 (46,7)	22 (45,8)	8 (42,1)	1 (11,1)	0,267
Инсульт, n (%)	1 (6,7)	7 (14,6)	1 (5,3)	1 (11,1)	0,699

Продолжение таблицы 3.103

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
ХОБЛ, n (%)	3 (20,0)	5 (10,4)	1 (5,3)	0 (0,0)	0,365
Бронхиальная астма, n (%)	2 (13,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,116

Примечание – ∗ - Me [25 %; 75 %], ± - отмена диуретика – доза диуретика без изменений (p = 0,008), • - отмена диуретика – увеличение дозы диуретика (p = 0,001)

По функциональному статусу, КЖ и ФК ХСН по NYHA пациенты в группах в зависимости от изменения диуретической терапии были сопоставимы «Таблица 3.104».

Таблица 3.104– Сравнительный анализ функционального статуса и качества жизни в зависимости от изменения диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
ФК ХСН по NYHA - II, n (%) - III, n (%)	 6 (40,0) 9(60,0)	 21(43,8) 27(56,2)	 7 (36,8) 9 (60,0)	 4 (44,4) 5 (55,6)	0,958
ТШХ, метры∗	296 [258; 338]	300 [280; 356]	300 [280; 335]	298 [286; 350]	0,714
Миннесотский опросник, баллы∗	36 [30; 54]	37 [26; 63]	34 [16; 49]	39 [28; 51]	0,726

Примечание – ∗ - Me [25 %; 75 %]

Пациенты, которым потребовалось амбулаторное увеличение пероральной диуретической терапии имели статистически значимо более низкие значения GCW и более высокий уровень СДЛА по сравнению с пациентами без повышения

потребности в диуретической терапии, а также больший КДО ЛЖ по сравнению с пациентами, которым диуретики были отменены «Таблица 3.105».

Таблица 3.105– Сравнительный анализ эхокардиографических параметров, показателей работы миокарда и глобальной продольной деформации в зависимости от изменения диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
ФВ ЛЖ, %*	34 [26; 36]	30 [28; 37]	30 [28;3 6]	37 [35; 37]	0,126
КДО ЛЖ, мл*	206 [183; 249] Δ	202 [173; 245] ±	216 [177; 260]• Δ	159 [129; 162] ± •	**0,025**
КСО ЛЖ, мл*	135 [112; 178]	137 [115; 169]	147 [119;164]	90 [70; 110]	0,055
Объем ЛП, мл*	96 [93; 140]	107 [88; 133]	133 [92; 165]	86 [48; 105]	0,066
СДЛА, мм рт. ст.*	35 [33; 38]	30 [26; 39]	33 [28; 40]	25 [23; 28]	**0,032**
GWE, %*	69 [52;78]	71 [60;78]	70 [66; 76]	87 [77; 89]	0,356
GCW, мм рт. ст. %*	437 [380; 566]	625 [479; 859]	573 [532; 876]	1208 [1136; 1357]	**0,002**
GWW, мм рт. ст.%*	202 [124; 296]	231 [159; 301]	197 [173; 224]	180 [137; 183]	0,570
GWI, мм рт. ст. % *	340 [260; 488]	421 [332; 652]	398 [334; 701]	820 [629; 830]	0,135
ГПД, %*	-4 [-6; -2,0]	-5 [-8; -4,0]	-6[-8; -4,0]	-11 [-13; -8,0]	0,071

Примечание – * - Me [25 %; 75 %], ± - отмена диуретика – доза диуретика без изменений (p = 0,040), • - отмена диуретика – снижение дозы диуретика (p = 0,027), Δ - отмена диуретика – увеличение дозы диуретика (p = 0,031)

По плазменной концентрации NT-proBNP и СКФ CKD-EPI пациенты в группах были сопоставимы «Таблица 3.106».

Таблица 3.106 – Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP, уровня СКФ CKD-EPI в зависимости от изменения диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
NT-proBNP, пг/мл*	2344 [1460; 3356]	1327 [473; 3319]	1058 [852; 2564]	604 [175; 2516]	0,196
СКФ CKD-EPI, (мл/мин/1,73 м^2)*	73 [48; 83]	71 [56; 91]	82 [68; 93]	86 [72; 92]	0,277

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

По результатам ХМ ЭКГ и длительности QRS также не было выявлено значимых отличий при сравнительном анализе между группами пациентов в зависимости от изменения диуретической терапии «Таблица 3.107».

Таблица 3.107 – Сравнительный анализ длительности QRS, параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы в группах изменения диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
QRS, мс*	120 [112; 128]	117 [102;130]	110 [100; 124]	106 [94; 110]	0,175
Сред. ЧСС/сутки*	79 [69; 91]	68 [64;78]	68 [63; 81]	58 [56; 68]	0,087
Макс. ЧСС/сутки*	124 [102;136]	110 [97; 138]	106 [99;120]	91 [82;106]	0,103
ЖЭС/сутки *	54 [16; 1995]	499 [98; 2054]	1075 [58; 1858]	90 [14; 169]	0,079
Пробежки ЖТ, n (%)	7 (46,7)	20 (41,7)	4 (21,1)	3 (33,3)	0,512

Продолжение таблицы 3.107

Параметр	Изменение дозы диуретика				
	увеличение (n = 15)	без изменений (n = 48)	снижение (n = 19)	отмена (n = 9)	p
Пароксизмы ФП, n (%)	5 (33,3)	19 (39,6)	6 (31,6)	2 (22,2)	0,753

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Сравнительный анализ по локализации имплантированных электродов, интраоперационным параметрам электродов и показателей программирования системы МСС не выявил статистически значимых различий между группами пациентов.

Для оценки влияния переменных на риск увеличения амбулаторной пероральной диуретической терапии в течение 12 мес. наблюдения были проанализированы следующие факторы риска: возраст, пол, анамнез ХСН и ФП, этиология ХСН, форма ФП, СД, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, GCW, СДЛА, QRS, СКФ CKD-EPI, NT-proBNP с помощью логистического регрессионного анализа с использованием метода обратного пошагового включения ковариат по Вальду. По результатам которого исходное значение GCW и СКФ CKD-EPI, а также анамнез ХСН явились независимыми предикторами увеличения дозы пероральной диуретической терапии у пациентов с МСС на амбулаторном визите. Результаты представлены в «Таблице 3.108».

Таблица 3.108 – Результаты логистического регрессионного анализа для оценки риска увеличения дозы пероральной диуретической терапии у пациентов в группе модуляции сердечной сократимости на амбулаторном визите в течение 12-ти месяцев наблюдения

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение шансов; 95 % ДИ	p	Отношение шансов; 95 % ДИ	p
GCW исходно	0,997 (0,994 – 0,999)	**0,003**	0,996 (0,993 – 0,999)	**0,017**
Анамнез ХСН, мес.	1,124 (1,029 – 1,226)	**0,009**	1,145 (1,030 – 1,273)	**0,012**
СКФ по CKD-EPI исходно	0,967 (0,936 – 0,998)	**0,036**	0,948 (0,905 – 0,993)	**0,023**

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности увеличения дозы диуретиков в зависимости от показателя «анамнез ХСН», показателя «СКФ по CKD-EPI исходно», показателя «GCW исходно» методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (9)$$

$$z = 4{,}649 + 0{,}135X_{\text{анамнез ХСН}} - 0{,}054X_{\text{СКФ по CKD-EPI исходно}} - 0{,}004X_{gcw}$$

где P – вероятность увеличения дозы диуретиков амбулаторно;

$X_{\text{анамнез ХСН}}$ – анамнез ХСН (месяцы);

$X_{\text{СКФ по CKD-EPI исходно}}$ – СКФ по CKD-EPI исходно (мл/мин/1,73 м^2);

X_{gcw} – GCW исходно.

Настоящая регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 47,6 % наблюдаемой дисперсии показателя «увеличение дозы диуретиков амбулаторно».

При увеличении показателя «анамнез ХСН» на 1 месяц шансы увеличения дозы диуретиков увеличивались в 1,145 раза. При увеличении показателя «СКФ по

CKD-EPI исходно» на 1 мл/мин/1,73 м^2 шансы увеличения дозы диуретиков уменьшались в 1,055 раза. При увеличении показателя «GCW исходно» на 1 шансы увеличения дозы диуретиков уменьшались в 1,004 раза. При оценке зависимости вероятности «увеличение дозы диуретиков амбулаторно» от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 3.61».

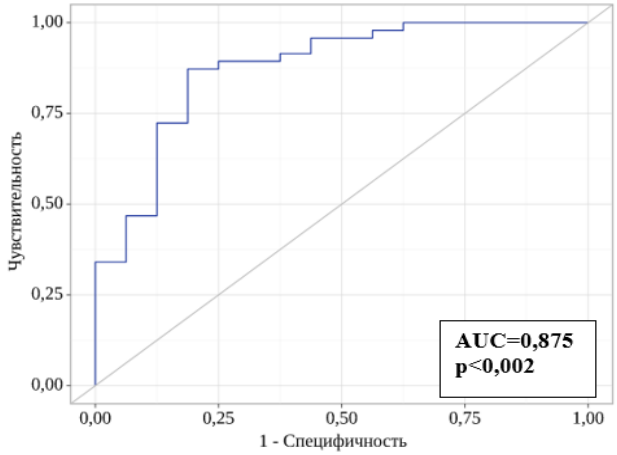


Рисунок 3.61 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «увеличение дозы диуретиков амбулаторно» от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,875 с 95 % ДИ: 0,789 – 0,961, что соответствует «очень хорошему» качеству модели на экспертной шкале AUC. Настоящая модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке отсечения по наивысшему значению индекса Юдена составило 0,637. Амбулаторное увеличение дозы перорального диуретика прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 87,2 % и 81,2 %, соответственно.

Заключение

Таким образом, при анализе клинических исходов при ХСНнФВ в сочетании с ФП в течение 12 мес. наблюдения у пациентов в группе МСС и группе ОМТ было установлено, что имплантация МСС ассоциировалась со значимым снижением частоты наступления первичной ККТ (сердечно-сосудистая смертность и / или госпитализации по причине ХСН), частоты повторных госпитализаций по любой причине и причине декомпенсации ХСН, снижением в потребности увеличения дозы диуретиков при амбулаторном наблюдении, а также была связана с уменьшением частоты пароксизмов ФП, которые требуют госпитализации с целью восстановления СР.

3.9 Критерии ответа на терапию модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

Оценка эффективности терапии модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев после имплантации устройства.

В настоящем исследовании впервые была разработана модель ответа на терапию МСС через 12 мес. после имплантации устройства на основании динамики следующих показателей: ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ, КСО ЛЖ и комбинации параметров ФВ ЛЖ+КСО ЛЖ.

В зависимости от ответа по каждому критерию пациенты предварительно были разделены на 2 группы:

1) нереспондеры – это пациенты, которые имели отрицательную динамику (увеличение ФК ХСН по NYHA, снижение ФВЛЖ, увеличение КСО ЛЖ, снижение ФВЛЖ+ увеличение КСО) или не имели динамики критериев (ФК по NYHA без изменений, прирост ФВЛЖ < 5%, уменьшение КСО ЛЖ < 15%, прирост ФВ ЛЖ < 5% + уменьшение КСО ЛЖ < 15%)

2) респондеры – это пациенты, которые имели положительную динамику критериев (уменьшение ФК ХСН по NYHA на 1, прирост ФВЛЖ ≥ 5 %, снижение КСО ЛЖ ≥ 15 % и прирост ФВ ЛЖ ≥ 5 % до 10 % + снижение КСО ЛЖ ≥ 15 %)

На «Рисунке 3.62» представлено распределение ответов на МСС терапию при использовании различных вариантов критериев.

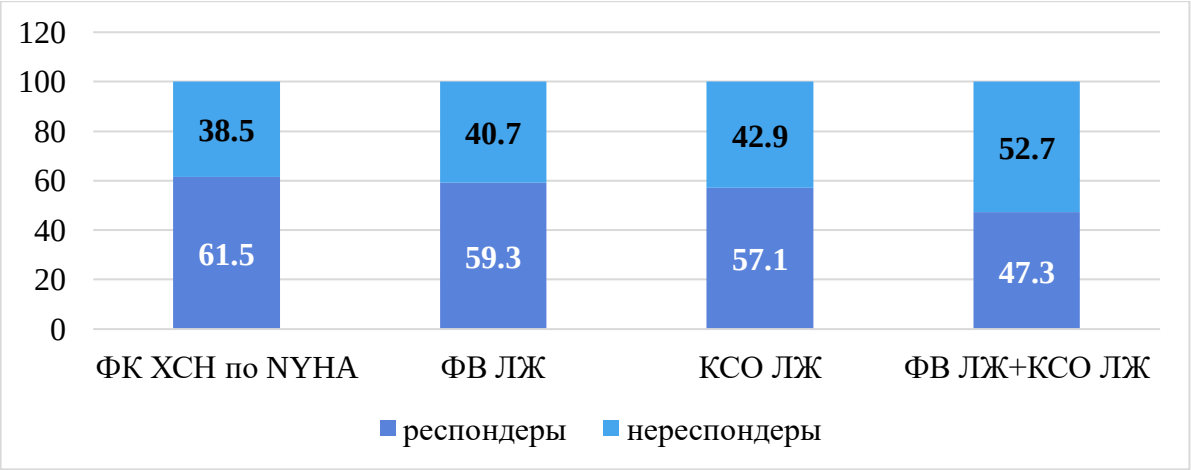


Рисунок 3.62 – Распределение ответа в зависимости от применения разных критериев на фоне модуляции сердечной сократимости

Для определения согласованности критериев ответа было проведено сопоставление результатов путем определения меры согласованности Каппа Коэна.

При анализе коэффициента Каппа-Коэна (κ) было установлено отсутствие согласованности между динамикой ФК ХСН по NYHA и КСО ЛЖ, а также комплексной моделью ответа КСО ЛЖ + ФВ ЛЖ, в то время как с динамикой ФВ ЛЖ была выявлена слабая статистически значимая согласованность. Между эхокардиографическими критериями были установлены следующие связи: умеренная согласованность между динамикой ФВ ЛЖ и КСО ЛЖ, хорошая согласованность между ФВ ЛЖ и комплексной моделью КСО ЛЖ + ФВ ЛЖ, и очень хорошая согласованность между КСО ЛЖ и комплексной моделью КСО ЛЖ + ФВ ЛЖ. Результаты представлены в «Таблице 3.109».

Таблица 3.109 – Степень согласованности критериев ответа на терапию модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев после имплантации устройства

Критерий	Фракция выброса левого желудочка	Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA	Конечно-систолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ* p	0,572 ± 0,087 **< 0,001**	0,182 ± 0,104 0,082	– –
ФВ ЛЖ* p	– –	0,246 ± 0,103 **0,019**	– –
КСО ЛЖ + ФВ ЛЖ* p	0,782 ± 0,063 **< 0,001**	0,154 ± 0,099 0,127	0,804 ± 0,061 **< 0,001**

П р и м е ч а н и е – * - r-критерий Каппа Коэна

В настоящем исследовании с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса был выявлен независимый предиктор неблагоприятных исходов – (первичной ККТ, вторичной конечной точки – госпитализации по любой причине, а также в комплексной модели, прогнозирующей увеличение пероральной дозы диуретиков амбулаторно) показатель глобальной конструктивной работы – GCW. В связи предикторной способностью данного показателя была проведена оценка исходных пороговых значений параметра GCW в зависимости от критериев ответа на терапию МСС.

Для определения прогностической значимости исходного значения показателя «GCW» был выполнен ROC– анализ в зависимости от критериев ответа на терапию МСС. Результаты анализа представлены в «Таблице 3.110».

Таблица 3.110 – Результаты ROC-анализа определения исходных пороговых значений параметра глобальной конструктивной работы в зависимости от критериев ответа на терапию модуляции сердечной сократимости

Параметр	Глобальная конструктивная работа, мм рт. ст. %	Площадь под ROC-кривой (95 % ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность
ФК ХСН по NYHA	< 625	0,574 (0,425 – 0,723)	0,341	68,2 %	55,3 %
ФВ ЛЖ	< 713	0,699 (0,568 – 0,831)	**0,003**	77,8 %	54,5 %
КСО ЛЖ	< 748	0,666 (0,529 – 0,803)	**0,002**	73,3 %	50,0 %
КСО ЛЖ + ФВ ЛЖ	< 789	0,755 (0,627 – 0,884)	< **0,001**	82,9 %	56,0 %

Согласно проведённому анализу, наилучший результат получен при оценке исходного значения GCW с учетом комплекса критериев ответа на терапию МСС через 12 мес. после имплантации устройства. Площадь под ROC-кривой составила 0,755 с 95 % ДИ: 0,627 – 0,884, что соответствует «хорошему» качеству модели на экспертной шкале AUC. Настоящая модель является статистически значимой ($p < 0,0001$). Пороговое исходное значение показателя «GCW» в точке отсечения по наивысшему значению индекса Юдена составило 789 мм рт. ст. %. Таким образом, наилучший ответ на терапию МСС прогнозировался при значении показателя GCW > 789 мм рт. ст. %. Чувствительность и специфичность модели составили 82,9 % и 56 %, соответственно. ROC-кривая представлена на «Рисунке 3.63».

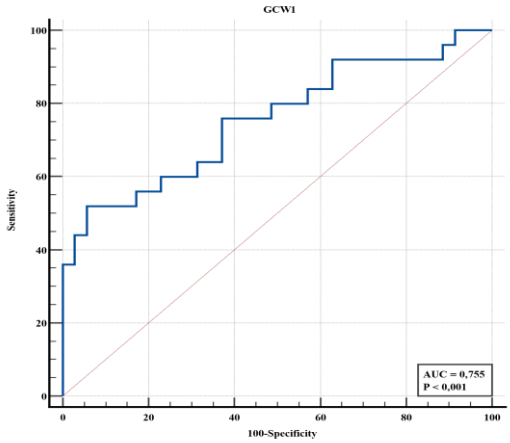


Рисунок 3.63 – ROC-кривая и площадь под кривой для исходного значения показателя глобальной конструктивной работы, характеризующее зависимость вероятности наилучшего ответа на терапию модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев после имплантации устройства

Далее был выполнен сравнительный анализ основных исходных клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей пациентов, которым были имплантированы устройства МСС в зависимости от значения GCW более или менее 789 мм рт. ст. %, полученного по данным ROC- анализа. Данный анализ показал, статистически значимые различия по возрасту, ХБП, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, объёму ЛП, СДЛА, QRS, NT-proBNP и СКФ CKD-EPI. Подробные результаты представлены в «Таблице 3.111».

Таблица 3.111 – Сравнительный анализ клинико-функциональных, инструментальных и лабораторных показателей пациентов на фоне модуляции сердечной сократимости в зависимости от значения показателя глобальной конструктивной работы более и менее 789 мм рт. ст. %

Параметр	Глобальная конструктивная работа более 789 мм рт. ст. %, (n = 21)	Глобальная конструктивная работа менее 789 мм рт. ст. %, (n = 45)	p
Возраст, лет*	58,0 [50,0; 61,0]	54,0 [57,0; 70,0]	**0,024**

Продолжение таблицы 3.111

Параметр	Глобальная конструктивная работа более 789 мм рт. ст. %, (n = 21)	Глобальная конструктивная работа менее 789 мм рт. ст. %, (n = 45)	p
Мужчины / женщины, n (%)	19 (90,5) / 2 (9,5)	35 (77,7) / 10 (22,2)	0,311
ИМТ, кг / м^2 *	29 [25; 33]	29 [28; 32]	0,543
Этиология ХСН: - ИБС, n (%) - ГБ, n (%) - ДКМП, n (%)	 13 (61,9) 3 (14,3) 5 (23,8)	 27 (60) 5 (11,1) 13 (28,9)	0,877
ФК ХСН по NYHA: - II n (%) - III n (%)	 8 (38,1) 13 (61,9)	 15 (33,3) 30 (66,7)	0,705
Длительность ХСН, мес.*	24 [18; 36]	24 [18; 40]	0,781
Длительность ФП, мес.*	14 [12; 24]	24 [12; 48]	0,133
ФП: -пароксизмальная форма, n (%) -постоянная форма, n (%)	 15 (71,4) 6 (28,6)	 23 (51,1) 22 (48,9)	0,120
ИКД, n (%)	7 (33,3)	13 (28,9)	0,714
ПИКС, n (%)	8 (38,1)	20 (44,4)	0,627
Коронарное шунтирование, n (%)	1 (4,8)	2 (4,4)	1,000
Стентирование коронарных артерий, n (%)	30 (33,0)	3 (33,3)	1,000
СД 2 типа, n (%)	4 (19,0)	15 (33,3)	0,233
ХБП, n (%)	11 (52,4)	37 (82,2)	**0,005**
Курение, текущее, n (%)	4 (19)	22 (48,9)	0,733
Инсульт, n (%)	2 (9,5)	5 (11,1)	1,000
ХОБЛ, n (%)	4 (19)	3 (6,7)	0,196
Бронхиальная астма, n (%)	3 (3,3)	0	1,000

Продолжение таблицы 3.111

Параметр	Глобальная конструктивная работа более 789 мм рт. ст. %, (n = 21)	Глобальная конструктивная работа менее 789 мм рт. ст. %, (n = 45)	p
Параметры эхокардиографии			
ФВ ЛЖ, %*	37 [35; 38]	30 [25; 34]	< **0,001**
КДО ЛЖ, мл*	180 [160; 236]	212[187; 270]	0,059
КСО ЛЖ, мл*	113 [100; 154]	139 [126; 192]	**0,029**
Объём ЛП, мл*	89 [80; 97]	118 [95; 143]	**0,009**
СДЛА, мм рт. ст.*	25 [22; 32]	38 [31; 45]	< **0,001**
Продолжительность комплекса QRS			
QRS, мс*	112 [104; 120]	124 [108; 130]	**0,026**
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг / мл *	601 [244; 981]	2560 [1352; 3872]	< **0,001**
СКФ CKD-EPI, (мл / мин / 1,73 м^2)*	87 [77; 95]	66 [53; 76]	< **0,001**
Качество жизни, функциональный статус			
ТШХ, метры*	298 [286; 350]	290 [260; 328]	0,341
Миннесотский опросник, баллы*	29 [16; 54]	32 [21; 49]	0,489
Холтеровское мониторирование электрокардиограммы			
Сред. ЧСС уд/мин*	76 [64;84]	69 [63; 82]	0,931
Макс. ЧСС уд/мин*	110 [92; 138]	108 [98; 140]	0,632
ЖЭС/сутки*	751 [62; 2281]	565 [55; 1500]	0,793
Пробежки ЖТ, n (%)	7 (33,3)	17 (37,8)	0,727
Пароксизмы ФП, n (%)	10 (47,6)	17 (37,8)	0,449

Примечание – * - Me [25 %; 75 %]

Учитывая результаты сравнительного анализа, был выполнен ROC – анализ исходных параметров: возраст, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, объём ЛП, СДЛА, QRS, NT-

proBNP и СКФ CKD-EPI с целью определения пороговых значений «Таблица 3.112».

Таблица 3.112 – Результаты ROC-анализа определения исходных пороговых значений параметров для определения критериев ответа на терапию модуляции сердечной сократимости при значении показателя глобальной конструктивной работы более 789 мм рт. ст. %

Параметр	Площадь под ROC – кривой (95 % ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность
Возраст < 63 лет	0,678 (0,546 – 0,811)	**0,020**	81,0 %	51,1 %
ФВ ЛЖ > 30%	0,817 (0,696 – 0,937)	< **0,001**	85,7 %	60,0 %,
КСО ЛЖ < 118 мл	0,668 (0,533 – 0,803)	**0,030**	57,1 %	81,8 %
Объём ЛП < 100 мл	0,705 (0,575 – 0,835)	**0,006**	81,0 %	69,0 %
СДЛА < 35 мм.рт.ст.	0,769 (0,652 – 0,887)	< **0,001**	73,7 %	63,6 %
QRS < 124 мс	0,679 (0,547 – 0,812)	**0,017**	85,7 %	51,1 %
NT-proBNP < 1113 пг/мл	0,870 (0,786 – 0,954)	< **0,001**	76,2 %	77,8 %
СКФ CKD-EPI > 77 мл / мин / 1,73 м^2	0,784 (0,656 – 0,912)	< **0,001**	76,2 %	75,6 %

Критерии положительного ответа на терапию модуляции сердечной сократимости.

С учетом полученных результатов была разработана математическая модель для расчета прогностической вероятности положительного ответа на терапию МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП с помощью бинарной логистической регрессии с применением следующих параметров: возраст, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, объём ЛП, СДЛА, QRS, NT-proBNP и СКФ CKD-EPI по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (10)$$

$$z = -6{,}170 - 0{,}765X_{\text{ФВ ЛЖ} > 30\ \%} + 2{,}725X_{\text{NT-proBNP} < 1113\ \text{пг/мл}} + 1{,}462X_{\text{возраст} < 63\ \text{лет}} + 0{,}379X_{\text{QRS} < 124\ \text{мс}} + 2{,}622X_{\text{СКФ CKD-EPI} > 77\ \text{мл/мин/1,73 м2}} + 1{,}826X_{\text{КСО ЛЖ} < 118\ \text{мл}} + 1{,}140X_{\text{СДЛА} < 35\ \text{мм.рт.ст.}} + 0{,}416X_{\text{Объем ЛП} < 100\ \text{мл}};$$

где P – прогностическая вероятность положительного ответа на терапию МСС у пациентов с ХСН и ФП;

e – основание натурального логарифма (математическая константа; e = 2,718);

$X_{\text{ФВ ЛЖ} > 30\ \%}$ – ФВ ЛЖ (0 – ФВ ЛЖ < 30 %, 1 – ФВ ЛЖ > 30 %);

$X_{\text{NT-proBNP} < 1113\ \text{пг/мл}}$ – NT-proBNP (0 – NT-proBNP > 1113 пг / мл, 1 – NT-proBNP < 1113 пг/мл);

$X_{\text{возраст} < 63\ \text{лет}}$ – Возраст (0 – возраст > 63 лет, 1 – возраст < 63 лет);

$X_{\text{QRS} < 124\ \text{мс}}$ – QRS (0 – QRS >124 мс, 1 – QRS < 124 мс);

$X_{\text{СКФ CKD-EPI} > 77\ \text{мл/мин/1,73 м2}}$ – СКФ CKD-EPI (0 – СКФ CKD-EPI < 77 мл / мин / 1,73 $м^2$, 1 – СКФ CKD-EPI > 77 мл / мин / 1,73 $м^2$);

$X_{\text{КСО ЛЖ} < 118\ \text{мл}}$ – КСО ЛЖ (0 – КСО ЛЖ > 118 мл, 1 – КСО ЛЖ < 118 мл);

$X_{\text{СДЛА} < 35\ \text{мм.рт.ст.}}$ – СДЛА (0 – СДЛА > 35 мм. Рт. ст., 1 – СДЛА < 35 мм. Рт. ст.);

$X_{\text{Объем ЛП} < 100\ \text{мл}}$ – Объем ЛП (0 – объем ЛП > 100 мл, 1 – объем ЛП < 100 мл).

В «Таблице 3.113» представлены коээфициенты регрессии.

Таблица 3.113 – Коэффициенты логистической регрессии для расчета вероятности положительного ответа на терапию модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий

Параметр	Коэффициент β	p
Возраст < 63 лет	1,462	**0,011**
ФВ ЛЖ > 30 %	-0,765	**0,015**
КСО ЛЖ < 118 мл	1,826	**0,003**

Продолжение таблицы 3.113

Параметр	Коэффициент β	p
Объем ЛП < 100 мл	0,416	**0,017**
СДЛА < 35 мм рт. ст.	1,140	**0,011**
QRS < 124 мс	0,379	**0,007**
NT-proBNP < 1113 пг/мл	2,725	**< 0,001**
СКФ CKD-EPI > 77 мл/мин/1,73 м^2	2,622	**0,001**

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 70,0 % наблюдаемой дисперсии показателя "положительный ответ на МСС терапию».

При оценке зависимости вероятности положительного ответа на МСС терапию от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая «Рисунок 3.64».

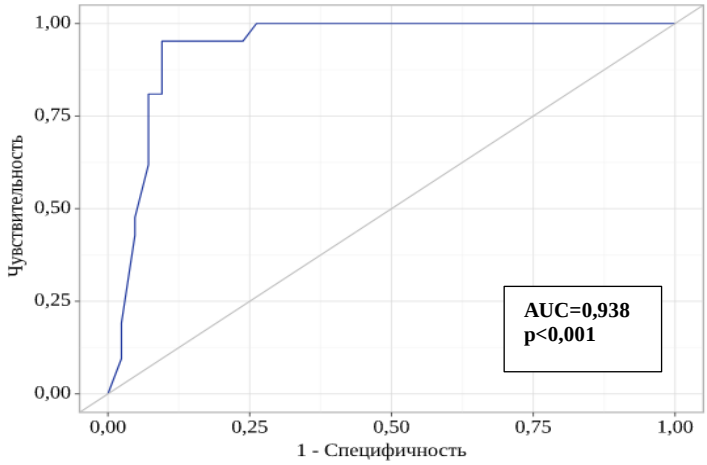


Рисунок 3.64 – ROC-кривая и площадь под кривой характеризующие зависимость вероятности положительного ответа на терапию модуляции сердечной сократимости через 12 месяцев после имплантации устройства характеризующая от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,938 с 95 % ДИ: 0,864 – 1,000, что соответствует «отличному» качеству модели на экспертной шкале AUC. Настоящая модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке отсечение по наивысшему значению индекса Юдена составило 0,390. Положительный ответ на МСС терапию прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,2 % и 90,5%, соответственно.

Заключение

На основании исходного значения показателя глобальной конструктивной работы в настоящем исследовании была разработана математическая модель ответа на терапию МСС, которая позволяет на дооперационном этапе обследования пациентов спрогнозировать возможный положительный ответ на имплантацию устройства МСС.

3.10 Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости

В настоящем исследовании впеврые был рассчитан показатель ОПЖ пациентов после имплантации устройства МСС, данный анализ включал несколько этапов и подробно представлен в разделе «Материалы и методы».

Расчёты показателей ОПЖ на основе шкалы риска MAGGIC выполняли в общей группе испытуемых, а также в подгруппах с ожидаемым уровнем смертности в 3-й год наблюдения ниже (LOW) и выше (HIGH) наблюдаемой Me смертности, полученной при анализе Каплана-Майера. Me смертности составила 18 %. «Таблица 3.114».

Таблица 3.114 – Наблюдаемая смертность пациентов за 1-й, 2-й и 3-й год после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости [23]

Время наблюдения, год	Наблюдаемая смертность, %		
	25 % квартиль	Me	75 % квартиль
1 -й	7,0	12,0	20,2
2 -й	10,1	17,0	26,0
3 -й	11,7	18,0	27,0

Выживаемость за 12 мес. наблюдения у пациентов на фоне имплантации устройства МСС составила 91 % (n = 91), за 24 месяца – 85 % (n = 85), за 36 мес. – 82 % (n = 82). Данные по выживаемости представлены на «Рисунке 3.65».

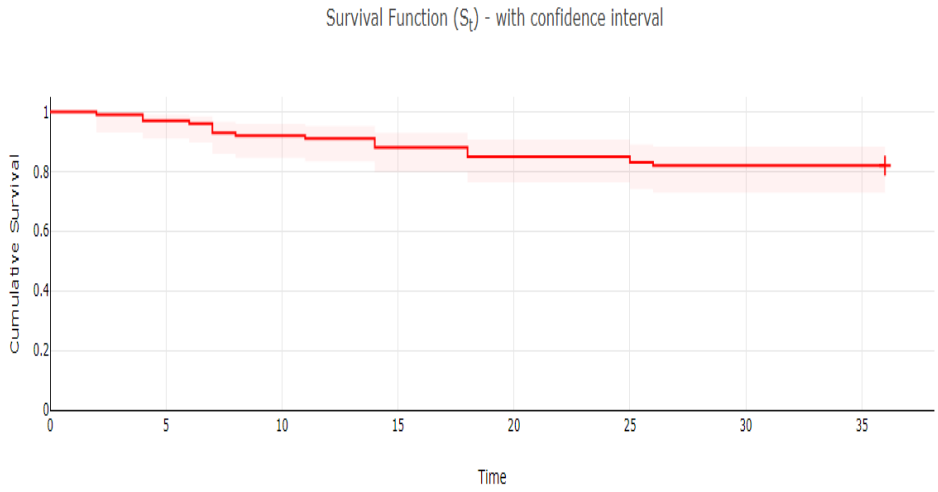
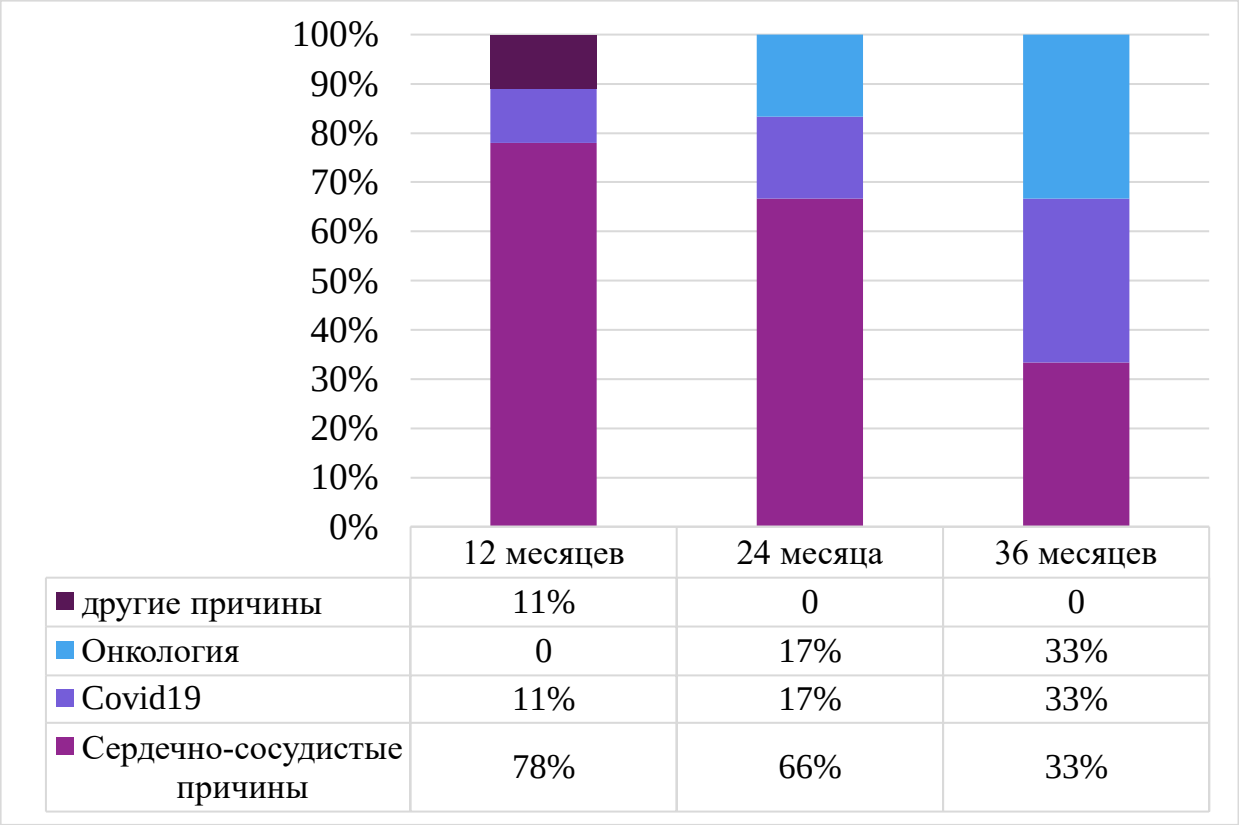


Рисунок 3.65 – Кривая Каплана-Майера кумулятивной выживаемости у пациентов после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости в течение 3-х лет наблюдения [23]

Было зарегистрировано 9 летальных исходов в течение 12 мес. наблюдения от различных причин: у 4 пациентов зарегистрирована внезапная сердечная смерть, в 5 случаях причины смерти, следующие: расслоение грудного отдела аорты, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, внутричерепная гематома и коронавирусная инфекция тяжелого

течения [20]. За 24 мес. наступило еще 6 летальных исходов: у 3 пациентов вследствие прогрессирования ХСН, в трех остальных случаях: коронавирусная инфекция тяжелого течения, тромбоэмболия легочной артерии и рак поджелудочной железы. Через 36 мес. было зарегистрировано 3 летальных исхода вследствие короновирусной инфекции тяжелого течения, прогрессирования ХСН и рака толстого кишечника [23]. Структура летальных исходов в течение 3-х лет наблюдения представлена на «Рисунке 3.66».



	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
другие причины	11%	0	0
Онкология	0	17%	33%
Covid19	11%	17%	33%
Сердечно-сосудистые причины	78%	66%	33%

Рисунок 3.66 – Структура летальных исходов у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости в течение 3-х лет наблюдения [23]

Имплантация устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП, которые находятся на максимально возможной ОМТ была ассоциирована с увеличением показателя наблюдаемой ОПЖ по сравнению с расчётной по шкале риска MAGGIC с 4,42 лет (95 % ДИ: 3,37 – 5,82) до 6,15 лет (95 % ДИ: 4,37 – 7,18), $p < 0,001$ в 1-й год и с 3,85 лет (95 % ДИ: 3,99 – 5,7) до 5,92 лет (95 % ДИ: 4, 69 – 6,45),

p < 0,001 к концу 2-го года наблюдения [23]. На «Рисунке 3.67» представлен график ОПЖ.

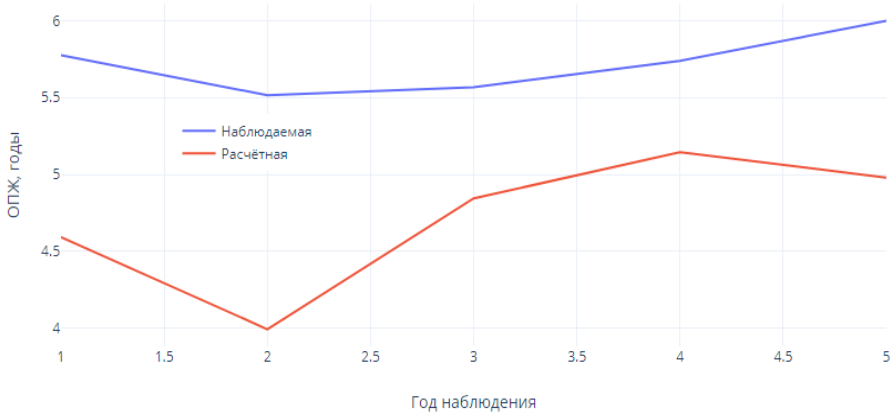


Рисунок 3.67 – График медианы ожидаемой продолжительности жизни: оранжевая кривая– гипотетически без имплантации устройства модуляции сердечной сократимости и синяя кривая– при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости в наблюдаемой группе (n = 100) (p < 0,001) [23]

Подробный анализ показателей ОПЖ представлен в «Таблице 3.115», «Таблице 3.116», «Таблице 3.117», «Таблице 3.118».

Таблица 3.115 – Параметры, необходимые для исчисления ожидаемой продолжительности жизни при имплантации устройства модуляции сердечной сократимости [23]

Год после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости	Число доживших до года -**1x**	Вероятность дожить до следующего года- **px**	Вероятность смерти в течение года - **qx**	Число живущих в течение года- **x**	Предстоящее число человеко-лет жизни-**Tx**	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни- **e(x)**
0	100 (100 - 100)	0,88 (0,80 - 0,93)	0,12 (0,07 - 0,20)	94 (89,92 - 96,5)	614,5 (436,83 - 718,38)	6,15 (4,37 - 7,18)
1	88 (80 - 93)	0,83 (0,74 - 0,89)	0,17 (0,11 - 0,26)	80,5 (69,50 -87,91)	520,5 (346,91 - 621,87)	5,92 (4,35 - 6,69)
2	73 (59 - 83)	0,82 (0,73 - 0,88)	0,18 (0,12 - 0,27)	66,5 (51,16 - 77,97)	440,0 (277,41 - 533,95)	6,02 (4,69 - 6,45)
3	60 (43 - 73)	0,88 (0,73 - 0,88)	0,12 (0,12 - 0,27)	56,4 (37,32 - 68,82)	373,5 (226,25 - 455,98)	6,24 (5,24 - 6,24)

П р и м е ч а н и е – значения представлены в виде Me и границы 95 % ДИ

Таблица 3.116 – Параметры, необходимые для исчисления ожидаемой продолжительности жизни, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC [23]

Год начала наблюдения	Число доживших до года -1x	Вероятность дожить до следующего года- px	Вероятность смерти в течение года -qx	Число живущих в течение года- x	Предстоящее число человеко-лет жизни-Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни- e(x)
0	100 (100 - 100)	0,9 (0,87 - 0,94)	0,1 (0,06 - 0,13)	95,08 (93,30 - 96,85)	442,5 (0336,75 - 581,81)	4,42 (3,37 - 5,82)
1	90 (87 - 94)	0,63 (0,51 - 0,75)	0,37 (0,25 - 0,49)	73,68 (65,59 - 82,19)	347,4 (243,45 - 484,96)	3,85 (2,81 - 5,18)
2	57 (45 - 71)	0,76 (0,68 - 0,84)	0,24 (0,16 - 0,32)	50,39 (37,53 - 65,02)	273,7 (177,86 - 402,77)	4,79 (3,99 - 6,45)
3	44 (30 - 59)	0,85 (0,79 - 0,90)	0,15 (0,10 - 0,21)	40,21 (27,35 - 56,28)	223,3 (140,33 - 337,74)	4,89 (4,60 - 5,69)

П р и м е ч а н и е – значения представлены в виде Me и границы 95 % ДИ

Таблица 3.117 – Параметры, необходимые для исчисления ожидаемой продолжительности жизни, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC в группе ниже наблюдаемой медианы смертности, полученной при анализе Каплана-Майера [23]

Год начала наблюдения	Число доживших до года -1x	Вероятность дожить до следующего года- px	Вероятность смерти в течение года -qx	Число живущих в течение года- x	Предстоящее число человеко-лет жизни-Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни- e(x)
0	100 (100 - 100)	0,95 (0,94 - 0,96)	0,05 (0,04 - 0,06)	97,4 (96,90 - 97,85)	459,6 (306,85 - 688,63)	4,6 (3,07 - 6,89)
1	95 (94 - 96)	0,63 (0,43 - 0,83)	0,37 (0,17 - 0,57)	77,3 (67,22 -87,54)	362,3 (209,95 - 590,78)	3,82 (2,24 - 6,17)
2	60 (41 - 79)	0,76 (0,63 - 0,89)	0,24 (0,11 - 0,37)	52,7 (33,15 -74,98)	285,0 (142,73 - 503,24)	4,76 (3,51 - 6,34)
3	45 (26 - 71)	0,84 (0,76 - 0,93)	0,16 (0,07 - 0,24)	41,9 (22,57 -68,02)	232,3 (109,58 - 428,26)	5,11 (4,27 - 6,07)

П р и м е ч а н и е – значения представлены в виде Me и границы 95 % ДИ

Таблица 3.118 – Параметры, необходимые для исчисления ожидаемой продолжительности жизни, рассчитанной на основе шкалы MAGGIC в группе в группе ниже наблюдаемой медианы смертности, полученной при анализе Каплана-Майера [23]

Год начала наблюдения	Число доживших до года -1x	Вероятность дожить до следующего года- px	Вероятность смерти в течение года - qx	Число живущих в течение года- x	Предстоящее число человеко-лет жизни-Tx	Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни- e(x)
0	100 (100 - 100)	0,87 (0,84 - 0,91)	0,13 (0,09 - 0,16)	93,7 (92,00 - 95,35)	358,3 (280,02 - 460,12)	3,58 (2,8 - 4,6)
1	87 (84 - 91)	0,54 (0,43 - 0,65)	0,46 (0,35 - 0,57)	67,4 (60,00 -74,89)	264,6 (188,02 - 364,77)	3,03 (2,24 - 4,02)
2	47 (36 - 59)	0,7 (0,63 - 0,77)	0,3 (0,23 - 0,37)	40,3 (29,68 - 52,38)	197,3 (127,82 - 289,88)	4,16 (3,51 - 4,91)
3	33 (23 - 46)	0,81 (0,76 - 0,85)	0,19 (0,15 - 0,24)	30,0 (20,21 - 42,29)	156,9 (98,13 - 237,51)	4,72 (4,27 - 5,20)

П р и м е ч а н и е – значения представлены в виде Me и границы 95 % ДИ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение результатов ретроспективного анализа данных госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

ХСН является логическим финалом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительные достижения в области фармакологической и нефармакологической терапии, в настоящее время пациенты с ХСН по-прежнему имеют высокую частоту повторных госпитализаций, низкое качество КЖ и неблагоприятный прогноз [119].

Несмотря на большой диапазон лекарственных препаратов для лечения ХСН с доказанной эффективностью, многие пациенты с течением времени из-за частых декомпенсаций становятся невосприимчивы к ОМТ, а госпитализация по причине декомпенсации ХСН остается независимым предиктором неблагоприятного прогноза [144]. Одной из частых причин декомпенсации ХСН является ФП. Дебют ФП при ХСН – это один из маркеров прогрессирования заболевания. Нерегулярная и высокая ЧЖС, нейрогуморальная активация, а также отсутствие предсердного вклада являются главными механизмами, приводящими к нарушению гемодинамики ЛЖ, декомпенсации ХСН и ухудшению прогноза [97]. Согласно данным российского многоцентрового проспективного когортного исследования РИФ-ХСН, куда включены 1003 пациента с ХСН и ФП, смертность в группе рациональной терапии ХСН в течение года составила 8,5 %, а в группе нерациональной терапии – 14,8 % [12].

Ретроспективный анализ данных госпитализированных пациентов с ХСНнФВ в настоящей работе показал преобладание пациентов, которые имеют ширину комплекса QRS ≤ 130 мс (60,7 %) и более половины из них страдали ФП (56,4 %). Данные текущего исследования согласуются с результатами крупного шведского регистра, в котором из 25171 (возраст 74,6 $\pm$ 12,0 лет; 39,9 % женщин) пациентов 69 % имели ширину комплекса QRS < 120 мс [105]. Частота распространения ФП среди пациентов с узким комплексом QRS в данном регистре

была меньше, чем в текущей работе и составила 47 %. Необходимо отметить, что среди всех больных с узким комплексом QRS только 49 % относились к пациентам с ХСНнФВ (ФВ ЛЖ менее 30% – 22% больных (n=3284), ФВ ЛЖ от 30 до 39 % – 27 % больных (n = 3906)).

В американском проспективном регистре ADVANCENT (the National Registry to Advance Heart Health), который включал 25268 пациентов с ХСНнФВ (средний возраст составил 66,3 ± 13 лет, 71,5 % были мужчинами и 81,9 % имели европеоидную расу) 57,8 % больных (14 452) имели QRS < 120 мс, что совпадает с нашими данными. 21,2 % (5304) и 21 % (5269) имели ширину комплекса QRS от 120 до 150 мс и > 150 мс, соответственно [115]. ФП наблюдалась у 20,9 % у пациентов с QRS < 120 мс, 27,5 % – среди QRS от 120 до 150 мс и 35,5 % – у пациентов с QRS >150, в то время как в нашем исследовании частота ФП у пациентов с узким комплексом QRS была в 2 раза чаще.

Частота госпитализации по причине ХСН в настоящей работе была выше у больных с широким комплексом QRS и с СР, а при анализе в группе пациентов с ФП частота госпитализации была сопоставимой как при узком, так и широком комплексе QRS. Общая смертность у пациентов в нашем ретроспективном анализе была значимо выше у пациентов с ФП, в то время как при анализе в зависимости от ширины комплекса QRS значимых различий выявлено не было. Наши результаты частично согласуются с данными исследования AFFIRM (the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management, n = 3804), в котором было выявлено, что пациенты с ФП и длительностью QRS $\geq$ 120 мс по сравнению с QRS $\leq$ 90 мс имели повышенный риск смертности (ОР = 1,61, 95% ДИ: 1,29 – 2,03, p < 0,001) и госпитализации (ОР = 1,14, 95% ДИ: 1,07 – 1,34, p = 0,043) при среднем сроке наблюдения 3,5 года. Важно отметить, что у пациентов с QRS 90 – 119 мс смертность и госпитализация также были увеличены (ОР =1,31, p = 0,005 и 1,11, p = 0,026 соответственно). При анализе подгрупп, основанном на статусе СН (ранее задокументированной или ФВ ЛЖ < 40 %), смертность была увеличена у пациентов с QRS $\geq$ 120 мс (ОР =1,87, p < 0,001) и без СН (ОР = 1,63, p = 0,02). В группе с QRS 90 – 119 мс смертность была выше (ОР =1,38, p = 0,03) у лиц с СН

[158]. Таким образом, в исследовании AFFIRM среди пациентов с ХСН и ФП длительность QRS ≥ 120 мс ассоциировалась со значительно повышенным риском смертности (от всех причин, сердечно-сосудистой и аритмической) и госпитализации.

В настоящем ретроспективном анализе ФП увеличивала риск общей смертности более чем в 2 раза у пациентов с ХСНнФВ. Наши данные согласуются с результатами ретроспективного исследования Y. Minami и соавт., в которой были проанализированы факторы риска развития ККТ, которая включала внезапную сердечную смерть, возникновение устойчивой ЖТ и имплантацию ИКД после выписки, госпитализированных пациентов с ХСНнФВ по причине СН (n = 174, средний возраст 66 лет; мужчины – 71 %). Через 3 мес., 12 мес. и 36 мес. после выписки частота ККТ составила 3,9 %, 8,1 % и 10,5 % соответственно. ФП была значимым предиктором достижения ККТ в течение 12 мес. после выписки (ОШ= 5,87, 95 % ДИ: 1,60 – 21,57). Необходимо отметить, что в работе Y. Minami и соавт., длительность QRS < 130 мс и уровень NT-proBNP < 170 пг/мл были предикторами улучшения ФВ ЛЖ > 35 % (ОШ= 3,69, 95 % ДИ 1,15–11,77; ОШ =3,19, 95 % ДИ 1,33 – 7,69, соответственно) [116].

Таким образом, в нашем ретроспективном анализе у пациентов с ХСНнФВ не установлено значимого влияния показателя ширины QRS на общую 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, и требуют пристального внимания кардиологов. Число пациентов с ХСНнФВ с узким комплексом QRS и ФП имеет тенденцию к росту, это подчеркивает необходимость разработки эффективных стратегий в отношении оптимизации лечения данной сложной когорты больных.

Одним из перспективных и обнадёживающих методов лечения является применение устройств МСС у пациентов ХСНнФВ и ФП. Имплантация устройства МСС у пациентов с ХСН в мире применяется более 15 лет. Серия

плацебоконтролируемых клинических исследований FIX-HF у пациентов с ХСН и СР доказала улучшение клинико-функционального статуса и КЖ больных [70]. Но до настоящего времени нет крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые убедительно доказали бы влияние данного метода лечения на прогноз пациентов с ХСНнФВ. Тем не менее, в длительных проспективных и ретроспективных исследованиях показано влияние МСС на прогноз, а именно снижение частоты наступления ККТ (госпитализации по причине декомпенсации ХСН и/или сердечно-сосудистая смертность). В серии плацебоконтролируемых исследований FIX-HF пациентам имплантировали системы из 3-х эндокардиальных электродов, которые имеют техническое ограничение на применение МСС у пациентов с ФП. В дальнейшем была разработана модель устройства без предсердного электрода, что позволило имплантировать приборы пациентам с ФП. В настоящее время опубликовано всего несколько исследований, в которых была изучена двухэлектродная система МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП. В первую очередь необходимо отметить проспективное когортное исследование FIX-HF-5C2 и крупнейший регистр CCM-REG, а также отечественное исследование, проведенное Амирасланoвым А.Ю. и соавт., и ретроспективное исследование MAINTAINED [5, 61, 101, 159]. Таким образом, в настоящее время исследований с применением метода МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП очевидно недостаточно для оценки влияния данного вида терапии на клиническое течение и исходы. Безусловно, это явилось основанием для проведения клинического исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности метода МСС у сложной категории пациентов с ХСНнФВ и ФП в течение 12-ти месячного проспективного наблюдения по сравнению с группой только ОМТ и оценки прогноза за 12 мес. Настоящее исследование является одним из крупнейших сравнительных исследований в мире, в котором изучена двухэлектродная система МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП (n = 200).

Усовершенствование техники позиционирования желудочковых электродов устройства модуляции сердечной сократимости.

Эффективность проводимой стимуляции имплантированной системы МСС зависит от позиционирования электродов в область МЖП со стороны ПЖ. Согласно результатам доклинических исследований рекомендовано имплантировать ЖЭ в область базальных и средних сегментов МЖП со стороны ПЖ [86].

В нашем исследовании была поставлена задача создания оптимального и безопасного способа определения наиболее предпочтительной зоны имплантации ЖЭ устройства МСС, позволяющего повысить эффективность проводимой терапии МСС и снизить частоту развития возможных осложнений. Задача модификации или оптимизации техники имплантации ЖЭ устройства МСС является особо актуальной у пациентов с наличием крупноочаговых рубцовых зон в области МЖП или фиброза у больных с ДКМП после перенесенного миокардита.

В нашей работе с применением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое была проведена оценка перфузии передне- и нижне-перегородочной областей ЛЖ 60-ти пациентам до проведения имплантации системы МСС. Оптимальной перфузией миокарда в покое для имплантации желудочковых электродов системы МСС внашей работе считается показатель SRS, который равен 2 баллам и менее и интенсивность накопления РФП не менее 30 %. В данной группе пациентов как с ишемической причиной ХСН, так и неишемической причиной ХСН, имплантация электродов производилась с учетом оптимального значения перфузии миокарда. В случае отсутствия поражения миокарда, томографическое изображение ЛЖ характеризуется равномерным накоплением РФП во всех отделах, за исключением базального сегмента МЖП. Причиной низкой аккумуляции перфузионных индикаторов в базальном сегменте передней части МЖП является преобладание в этом участке фиброзной ткани в норме [19]. Поэтому при анализе томосцинтиграмм не учитывалась перфузия в базальном сегменте передне-перегородочной стенки в случае, если это был единственный участок гипоперфузии. В том случае если базальный и средний сегменты нижне-

перегородочной локализации и средний сегмент передне-перегородочной стенки имели обширные зоны выраженной гипоперфузии и аперфузии РФП (от 3 до 4 баллов), электроды приходилось фиксировать в нижней трети МЖП или верхушке ЛЖ. На томосцитиграммах у пациентов с ишемическим генезом ХСН визуализируются дефекты перфузии, которые отражают очагово-рубцовое поражение и соответствуют зонам кровоснабжения коронарных артерий, а у пациентов с неишемическим генезом обычно распределение РФП диффузно-неравномерное либо имеет мелкие дефекты перфузии не имеющие связи с зонами кровоснабжения коронарных артерий. Иногда пациенты после перенесенного миокардита имеют крупноочаговые зоны фиброза, которые не соответствуют зонам кровоснабжения коронарных артерий.

В другой группе пациентов, состоящей из 40 испытуемых, позиционирование электродов проводилось по стандартной методике, основанной на определении оптимального места со значениями ПС < 1,0 В и чувствительности > 5,0 мВ [76, 81].

Для оценки эффективности терапии МСС в зависимости от предварительного выполнения перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ с целью определения оптимальных зон позиционирования ЖЭ был выполнен сравнительный анализ основных показателей ремоделирования ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ у пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН. У пациентов с ишемической причиной ХСН имплантация электродов в области с наилучшей перфузией РФП в миокарде МЖП по сравнению с пациентами, которым позиционирование было выполнено по стандартной методике имели статистически значимое более выраженное обратное ремоделирование миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ через 12 мес. наблюдения. У пациентов в группе неишемического генеза ХСН значимых различий выявлено не было независимо от способа имплантации ЖЭ, в обеих группах наблюдалось обратное ремоделирование параметров ЛЖ. Скорее всего, это обусловлено преимущественно наличием небольших зон фиброза, которые не имеют принципиального значения при имплантации электродов устройства МСС

при неишемической ХСН. Безусловно, роль фиброза у пациентов с неишемической ХСН возрастает в случае наличия крупных очагов в области МЖП.

Анализ интраоперационных параметров электродов, показал, что в группе пациентов, где ЖЭ были имплантированы в наиболее оптимальные зоны перфузии РФП по данным С-ОЭКТ миокарда средние значения порога стимуляции на RV и LS электродах были значимо ниже, а средние значения амплитуды R-волны были значимо выше в сопоставлении с группой имплантации электродов по стандартной методике. Данные параметры были сопоставимы как у пациентов с ишемической, так и неишемической причиной ХСН. Таким образом, низкие ПС на ЖЭ и высокая амплитуда R–волны в группе пациентов с имплантацией ЖЭ в зоны с наилучшей перфузией РФП обусловлены наименьшим очагово-рубцовым поражением миокарда и меньшим фиброзом в области МЖП.

Известно, что на лучевую нагрузку во время оперативного вмешательства влияет несколько факторов: показатели трубки рентгеновского оборудования, вес пациента, и время флюороскопии [43,57]. В настоящей работе среднее время оперативного вмешательства в общей когорте пациентов составило 82,5 ± 21,2 мин., что соответствует данным зарубежных авторов. В исследовании Pappone C. и соавт, общая продолжительность процедуры имплантации составила в среднем 80 ± 34 мин. [126]. По нашим результатам в процессе оперативного вмешательства в группе пациентов, которым имплантация устройства МСС проводилась с предварительным выполнением перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ время рентгеноскопии и лучевой нагрузки было значимо меньше (5,8 ± 4,6 мин. и 17,00 мЗв [12,00; 31,00]), по сравнению с пациентами со стандартной имплантацией системы МСС (8,12 ± 3,2 мин. и 38,00 мЗв [28,00; 48,00]). Следовательно, имплантация ЖЭ – LS и RV в область наименьшего очагово- рубцового или фиброзного поражения по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ позволяет сократить время рентгеноскопии на 28,6 %, и, соответственно, лучевую нагрузку на 55,3 %. А в группе пациентов, где позиционирование проводилось с интраоперационным поиском наиболее оптимальной зоны для позиции электродов по стандартным критериям имплантации потребовало

значительно большего времени и, соответственно, увеличило лучевую нагрузку как для оператора, так и для пациента.

Таким образом, применение перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое с целью определения наиболее оптимальных зон для имплантации ЖЭ устройства МСС в сравнении со стандартной методикой имплантации ассоциировано с более выраженным обратным ремоделированием миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН и сопряжено с меньшим временем рентгеноскопии и более низкой лучевой нагрузкой, а также ассоциировано с более оптимальными параметрами на ЖЭ - ПС и амплитудой R-волны.

Интра- и послеоперационные осложнения, обусловленные процедурой имплантации и устройством модуляции сердечной сократимости.

В нашем исследовании за 12 мес. наблюдения всего было зарегистрировано 8,8 % (n = 9) случаев осложнений у 8 пациентов на 102 процедуры имплантации устройства МСС. Из них зафиксировано 1,9 % случаев (n = 2) интраоперационных осложнений. В дальнейшем при наблюдении за 100 пациентами возникли послеоперационные осложнения (ранние и поздние), общая доля которых составила 7 % случаев (n = 7).

Среди осложнений, связанных с устройством, в нашей работе зарегистрировано 4 %: ЖТ, индуцированная МСС у одного пациента; имплантассоциированная инфекция у 2-х пациентов; дислокация электрода – у одного больного. В 5 % случаев были выявлены осложнения, обусловленные непосредственно оперативным вмешательством (2 эпизода устойчивой ЖТ, 1 пневмоторакс, 1 гематома ложа ИГИ, 1 инфекционное осложнение в ложе ИГИ).

В настоящем исследовании, частота осложнений, ассоциированных с электродами, составила 2 %, гематома ложа – 1%, перипроцедуральные аритмогенные осложнения – 2 %, инфекция ложа вследствие оперативного вмешательства – 1%, имплантассоциированные инфекции – 2 %, у одного пациента в результате чего потребовалась деимплантация системы МСС.

Наши данные согласуются с ранее зарегистрированными осложнениями в клинических исследованиях у пациентов с системами МСС, а также согласуются с частотой осложнений, которые возникают при имплантации электрокардиостимулятора и ИКД.

Стоить отметить, что основные риски в настоящей работе в основном ограничивались факторами, связанными с осложнениями, возникшими с имплантированным электродом (дислокация электрода 1 % и пневмоторакс 1 %), которые случаются с аналогичной частотой и тяжестью, сопоставимыми с имплантацией других устройств стимуляции. При применении модифицированного протокола позиционирования ЖЭ с предварительным определением наиболее оптимальной зоны имплантации электродов по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда с 99m Tc-МИБИ миокарда не возникло ни одного осложнения, ассоциированного с ЖЭ.

Важно отметить, что развитие осложнений при имплантации устройства МСС зависит и от опыта хирурга. В нашей работе преимущественно осложнения возникли в первые 25 процедур имплантации и составили 6 % случаев, что значимо меньше при сравнении с данными о частоте возникновения осложнений при их анализе в зависимости от опыта оператора при имплантации электрических устройств [92].

В заключение важно отметить, что значительные клинические преимущества двухэлектродной системы у пациентов с ХСНнФВ и ФП безусловно превосходят потенциальные риски оперативного вмешательства и обусловленных им осложнений.

Анализ параметров стимуляции устройства модуляции сердечной сократимости.

Первичное программирование устройства МСС проводилось всем пациентам во время оперативного вмешательства. В дальнейшем программирование устройств МСС выполнялось на 1-е сутки после имплантации, далее – через 2 мес., через 6 и 12 мес. в течение периода наблюдения. Если требовалось, то коррекция

параметров выполнялась перед выпиской пациентов, а рутинно проводилась проверка настроенных параметров всем пациентам в день выписки. Стандартное терапевтическое время стимуляции МСС составляет 7 часов в сутки, амплитуда стимуляции 7-7,5 В является наиболее эффективной, а процент стимуляции за сутки должен быть не менее 70 % [32]. При снижении амплитуды стимуляции терапия МСС становится малоэффективной. При уменьшении процента терапевтической стимуляции (< 70 %) время работы устройства увеличивалось с 7 до 10 часов в сутки. Наиболее частая причина увеличения времени терапии – недостаточный процент стимуляции из-за высокой ЧСС (порог работы прибора ограничивается ЧСС 110 уд/мин) [29]. Пациентам проводилась титрация дозы бета-адреноблокаторов по показаниям. По умолчанию терапевтическое воздействие наносится 7 часов в сутки в соответствие с циклом: старт в 00:00, 7 эпизодов воздействия МСС длительностью 1 час каждый с интервалами в 2 ч 25 мин , окончание в 23:59 [18]. Длительность и частоту эпизодов терапии можно настраивать индивидуально для каждого пациента. Возможно, в том числе и принудительное отключение МСС в ночное время [18].

В общей когорте пациентов за весь период наблюдения процент стимуляции, амплитуда стимуляции и время терапии имели оптимальные параметры, которые рекомендованы производителем устройства с учетом результатов доклинических и клинических исследований.

В нашем исследовании у пациентов устройства МСС имели эффективную терапевтическую стимуляцию независимо от формы ФП и этиологии ХСН. Но следует отметить, что у пациентов с предварительной оценкой наиболее оптимальных зон позиционирования ЖЭ по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ амплитуда импульсов МСС была значимо выше и была ассоциирована с более выраженным обратным ремоделированием ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической этиологией ХСН.

Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости.

Имплантация устройства МСС проводится только в случае сохранения клиники ХСН на максимально возможной ОМТ. Данный вид лечения не является альтернативным либо заменяющим ОМТ у пациентов с ХСН, а лишь является дополнительной опцией к ней. В нашем проспективном исследовании все пациенты, которые были включены в группу МСС и группу ОМТ минимум 3 мес. находились на ОМТ с максимально оттитрованными дозами препаратов. ОМТ назначалась согласно текущим клиническим рекомендациям по лечению СН (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минеролокортикоидных рецепторов) [128]. Как видно из «Таблицы 4.1» в нашей работе в сравнении с медикаментозной терапией в исследованиях FIX-HF-5C2, CCM-REG, Амирасланова А.Е. и соавт., MAINTAINED пациенты получали препараты блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минерокортикоидных рецепторов в 100 % случаев [5, 61, 101, 159]. Дозы препаратов блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов, антагонистов минерокортикоидных рецепторов в группе МСС и группе ОМТ были сопоставимы на момент включения, также не было значимых различий в приеме диуретической терапии. Необходимо подчеркнуть, что в обеих группах наблюдения в нашем исследовании, терапию ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа получали только пациенты, страдающие СД 2 типа: 30 % пациентов в группе МСС и 29 % – в группе ОМТ. О назначении препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа пациентам в исследованиях FIX-HF-5C2, CCM-REG, Амирасланова А.Е. и соавт. не указано [5, 61, 101, 159]. В ретроспективном анализе MAINTAINED всего в 1,1 % случаев были назначены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [61]. Все пациенты в нашем исследовании получали антикоагулянтную терапию в связи с наличием ФП, преимущественно прямые оральные антикоагулянты, варфарин был назначен в 10 % случаев в группе МСС и в 12 % случаев– в группе ОМТ.

Таблица 4.1 – Характеристика медикаментозной терапии у пациентов группы модуляции сердечной сократимости и группы оптимальной медикаментозной терапии с данными раннее проведенных работ с имплантацией двухэлектродного устройства модуляции сердечной сократимости [5, 61, 101, 159]

Параметр	Группа модуляции сердечной сократимости (n =100)	Группа оптимальной медикаментозной терапии (n=100)	FIX-HF-5C2 (n = 60)	CCM-REG (n = 154)	Амирасланов А.Ю. и соавт. (n = 100)	MAINTAINED, (n = 174)
иАПФ	43 %	40 %	48,3 %	92,9 %	100 %	90 %
БРА	25 %	21%	13,3 %		–	19 %
АРНИ	32 %	39 %	15%	–	–	11,5 %
БАБ	100 %	99 %	95 %	96,1 %	98 %	94 %
АМКР	100 %	100 %	41,7 %	68,2 %	90,2 %	59 %
Диуретики	100 %	100 %	73,3 %	91,6 %	93,4 %	91,4 %
Антикоагулянты	100 %	100 %	45 %	–	–	39 %
Амиодарон/ Антиаритмик	13 %	16 %	31,7 %	–	13,1 %	17,2 %
Дигоксин	15 %	18 %	6,7 %	–	–	16 %

П р и м е ч а н и е – иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ- бета-блокаторы, АМКР - антогонисты минерокортикоидных рецепторов

Резюмируя, важно подчеркнуть, что медикаментозная терапия в группе МСС и группе ОМТ не имела значимых различий на момент имплантации устройства МСС, это является существенным аспектом для дальнейшего проведения анализа влияния проводимой МСС терапии на клиническое течение и клинические исходы в нашем исследовании.

Клинико-функциональный статус и качество жизни у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости.

Настоящее исследование показало, безусловное преимущество применения МСС по сравнению только с медикаментозной терапией у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, II и III ФК по NYHA и ФП и было ассоциировано со значимой положительной динамикой в клиническом течении СН, улучшением функционального статуса и КЖ пациентов.

Полученные нами данные можно сравнить с результатами регистра CCM-REG [101]. Это крупнейшее 2-х летнее проспективное наблюдение с двухэлектродной системой МСС у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA как с СР, так и с ФП, которое доказало, что МСС терапия снижает ФК СН, повышает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает КЖ [101].

В регистре CCM-REG средний возраст больных составил 66,2 ± 10,6 г., 80 % были мужчинами, у 64 % отмечалась ишемическая этиология ХСН, большинство пациентов (81,7 %) относились к III ФК по NYHA и 30,6 % от всего количества включенных имели ФП (n = 154). По клинико-демографическим показателям наше исследование несколько отличалось от данных регистра CCM-REG: распределение по ФК СН было равнозначным, и все пациенты имели различные формы ФП в текущей работе [101].

В настоящем исследовании исходно пациенты в группах МСС и ОМТ имели II и III ФК ХСН по NYHA (группа МСС – 41 % и 59 % и группа ОМТ – 43 % и 57 %, соответственно) и данные были сопоставимы. Через 6 и 12 мес. после имплантации системы МСС отмечалось значимое улучшение показателя в группе устройств МСС, а также по сравнению с группой ОМТ. Улучшение

функционального статуса пациентов на фоне МСС терапии, также было подтверждено увеличением дистанции, пройденной во время выполнения ТШХ при контрольных визитах, в том числе при сопоставлении с группой медикаментозного лечения. Изменение КЖ, согласно Миннесотскому опроснику, тоже было значимым в динамике у пациентов в группе МСС по сравнению с группой ОМТ на протяжении всех 12-ти мес. наблюдения. Аналогичные результаты были получены в регистре CCM-REG, где через 6, 12, 18 и 24 мес. отмечалось снижение ФК ХСН по NYHA, улучшение КЖ и увеличение дистанции по данным ТШХ, но это было наблюдательное исследование без группы сравнения. Кроме этого, наши данные также согласуются с результатами отечественного исследования, опубликованного в 2022 г., в котором 54 % пациентам с ФП были имплантированы устройства с двумя ЖЭ, на фоне данной терапии через 25 мес. наблюдалось значимое снижение ФК ХСН, улучшение КЖ и повышение толерантности к физической нагрузке [5]. Следует отметить, что в данной работе также не было группы сравнения.

По данным первого проспективного многоцентрового когортного исследования FIX-HF-5C2 (FIX-Heart Failure-5 Confirmatory-2) с применением двухэлектродной системы МСС у пациентов с ХСН и ФП доказано, что двухэлектродная система также значимо улучшает ФК ХСН по сравнению с трехэлектродной [159]. В работе FIX-HF-5C2 из 60-ти испытуемых 15 % (8) имели постоянную форму ФП, а у 8,3 % (5) и 46,7 % (28) в анамнезе были пароксизмальная форма ТП и ФП, соответственно. Подробный субанализ динамики ФК ХСН у пациентов с ФП не представлен, тем не менее, следует отметить, что наши результаты по положительной динамике ФК ХСН по NYHA сопоставимы с данными исследования FIX-HF-5C2, в том числе.

В настоящем исследовании субанализ динамики ФК ХСН, суммарного индекса по МО КЖ и дистанции ТШХ у пациентов в зависимости от формы ФП показал значимое улучшение показателей как при пароксизмальной, так и постоянной формах ФП на фоне терапии МСС. У пациентов в группе ОМТ как в случае пароксизмальной, так и постоянной форсы ФП положительной динамики в

отношении вышеописанных параметров не отмечалось. В работе CCM-REG также наблюдалось значимое снижение ФК ХСН у пациентов с ФП (по сравнению с исходным 3,01 ± 0,45 через 6 мес. 2,52 ± 0,62, p < 0,0001; через 12 мес. 2,48 ± 0,63, p < 0,0001). Данная динамика наблюдалась и в отношении КЖ по Миннесотскому опроснику у пациентов с ФП (по сравнению с исходными 44,78 ± 18,87 баллами через 6 мес. - 34,79 ± 20,86 балла, p < 0,0001; через 12 мес. 33,84 ± 22,71 балла, p < 0,0001).

В нашей работе статистический анализ изучаемых показателей в зависимости от этиологии СН продемонстрировал сопоставимое улучшение ФК ХСН и КЖ, увеличение дистанции ТШХ у пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН. В исследовании MAINTAINED были получены аналогичные результаты через 5 лет наблюдения по сравнению с исходными данными в отношении ФК ХСН, но данная работа была ретроспективной [61]. Напротив, в работе отечественных авторов неишемическая ХСН была ассоциирована с лучшей динамикой снижения ФК ХСН (уменьшение ФК ХСН > 1 ФК у пациентов неишемической причиной ХСН по сравнению с пациентами ишемической этиологии (83,3 % и 47,2 %, p = 0,012) и улучшением КЖ пациентов через 25 мес. наблюдения по Миннесотскому опроснику КЖ (ишемическая: с 48,8 ± 12,6 до 39,5 ± 11,3 баллов, p = 0,06; неишемическая: с 42,7 ± 8,6 до 30,3 ± 6,4 баллов p = 0,029). Данное различие было обусловлено в исходной разнице тяжести клинико-функционального статуса у пациентов в изучаемых подгруппах, а также небольшой выборкой пациентов с неишемической этиологией ХСН, на что ссылаются сами авторы в том числе.

Таким образом, у пациентов с ХСНнФВ и ФП при имплантации устройства МСС отмечается улучшение клинико-функционального статуса и КЖ при ишемической и неишемической ХСН, а также независимо от формы ФП.

Обратное ремоделирование миокарда на фоне терапии модуляции сердечной сократимости.

Как известно, одним из ключевых предикторов смертности и неблагоприятных событий у пациентов с ХСН считается ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией его полости и снижением сократительной функции [22], в то время как обратное ремоделирование сопровождается улучшением симптомов, КЖ, снижением риска госпитализации и смертности. Кроме этого, важнейшим прогностическим маркером у пациентов с ХСН, особенно при наличии ФП, является увеличение размеров ЛП [162]. Эффективность проводимой терапии ХСН определяется в том числе ее влиянием на обратное ремоделирование миокарда.

В настоящем проспективном исследовании были проанализированы параметры ремоделирования миокарда на фоне терапии МСС, используя различные визуализирующие методы обследования: двухмерную ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ (ГПД), основные показатели работы миокарда и перфузионную С-ОЭКТ миокарда в покое [22].

Классическим и доступным визуализирующим методом оценки размеров полостей и сократительной функции сердца у пациентов с ХСН признана трансторакальная ЭхоКГ. В клинических исследованиях оценка параметров ЭхоКГ у пациентов с ХСНнФВ и ФП с имплантированными устройствами МСС изучена недостаточно [22].

В нашей работе были подробно проанализированы показатели ремоделирования миокарда по данным двухмерной ЭхоКГ через 2, 6 и 12 мес. после имплантации устройства МСС. Было выявлено, что у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП после имплантации устройства МСС наблюдалось значимое обратное ремоделирование миокарда. В группе ОМТ значимой динамики изучаемых параметров ремоделирования через 6 и 12 мес. наблюдения не было выявлено.

Анализ ФВ ЛЖ в группах пациентов с ишемической и неишемической ХСН, с исходной ФВ ЛЖ < 35 % и > 35 %, а также в зависимости от формы ФП, показал

статистически значимый прирост ФВ ЛЖ через 2 мес. и наиболее значимое увеличение наблюдалось через 6 и 12 мес. после имплантации прибора МСС. Аналогичная положительная динамика отмечалась в отношении КДО и КСО ЛЖ, а также линейных размеров ЛЖ в группе МСС. Субанализ параметров ремоделирования в зависимости от этиологии ХСН, формы ФП и исходной ФВ ЛЖ выявил идентичную положительную динамику.

В наблюдательном исследовании CCM-REG также было доказано, что у пациентов на фоне терапии МСС отмечалось значимое улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ как в общей когорте пациентов (n = 503, исходно ФВ ЛЖ 29,71 ± 7,97 % vs 6 мес. 33,22 ± 10,47 %, p < 0,0001; vs 12 мес. 34,36 ± 8,54 %, p < 0,0001), так и у пациентов с ФП (n = 154, исходно 30,62 ± 8,6 % vs 6 мес. 33,26 ± 11,10 %, p = 0,015; vs 12 мес. 34,21 ± 10,38 %, p = 0,039) [101]. Отличительной особенностью нашего исследования является оценка ФВ ЛЖ в зависимости от формы ФП (пароксизмальной или постоянной) в отличие от регистра CCM-REG, где не было подразделения на подгруппы от формы ФП. Кроме этого в работе CCM-REG был выполнен анализ в подгруппах в зависимости от исходной ФВ ЛЖ, который также показал значимое улучшение и согласуется с нашими данными (ФВ ЛЖ < 25 % (n = 178), исходно 21,25 ± 3,88 % vs 6 мес. 26,29 ± 9,44 %, p < 0,0001; vs 12 мес. 29,54 ± 9,37 %, p < 0,0001; ФВ ЛЖ 26 – 34 % (n = 164), исходно 30,09 ± 2,07 % vs 6 мес. 31,58 ± 7,04 %, p = 0,073; vs 12 мес. 33,25 ± 5,98 %, p = 0,016; ФВ ЛЖ > 35 % (n = 161), исходно 38,68 ± 4,19 % vs 6 мес. 41,62 ± 8,36 %, p = 0,002; vs 12 мес. 39,43 ± 7,22 % , p = 0,676) [101].

В исследовании Амирасланов А.Ю. и соавт. на фоне терапии МСС было выявлено значимое улучшение ФВ ЛЖ с 32,2 % до 37,6 % (p = 0,026), снижение КСО ЛЖ с 150 до 137 мл (p = 0,034), КДО ЛЖ с 220 до 201 мл (p = 0,044) [5]. Пациенты в подгруппах с ишемической и неишемической этиологией ХСН также показали значимое улучшение ФВЛЖ, КДО и КСО ЛЖ (ишемическая: ФВ ЛЖ с 31,9 % до 36,7 % (p = 0,038), снижение КСО ЛЖ с 148 до 139 мл (p = 0,042) и неишемическая : ФВЛЖ с 33,2 % до 42,5 % (p = 0,015), снижение КСО ЛЖ с 165 до 135 мл (p = 0,027), КДО ЛЖ с 242 до 205 мл (p = 0,034). Не было получено значимой

разницы в динамике параметров обратного ремоделирования в зависимости от этиологии ХСН, что согласуется с нашими данными. Но существенным преимуществом нашей работы является наличие группы сравнения.

В ретроспективном наблюдении MAINTAINED получены противоположные результаты в отношении динамики ФВ ЛЖ в зависимости от этиологии ХСН: через год наблюдения ФВ ЛЖ (исходно 23 ± 7 vs 24 ± 7, p = 0,12) была значимо выше у пациентов с неишемической причиной ХСН в отличие от группы ишемической ХСН (через 1 год 27 ± 9 vs 31 ± 12, p = 0,05) [61]. При анализе показателя через 3 и 5 лет наблюдалась схожая динамика. Основной причиной данного различия явилось исходное несоответствие групп: пациенты в группе ишемической этиологии ХСН были старше (66 ± 12 лет vs 58 ± 13 лет, p < 0,0001) и чаще страдали СД 2 типа (49 % vs 33 %, p = 0,041), в связи с чем данная группа имела более низкие значения ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании линейный размер ЛП в общей группе пациентов на фоне терапии МСС, а также при динамическом анализе у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза, с исходной ФВ ЛЖ > 35 % и < 35 % не достигал статистически значимого уменьшения, но имел тенденцию к снижению. В то время как объём ЛП у пациентов в общей группе пациентов МСС, у больных в группах с ишемическим генезом ХСН, с исходной ФВ ЛЖ < 35 % и постоянной формой ФП максимально значимо уменьшился через 12 мес. на фоне имплантации устройства МСС. Необходимо подчеркнуть, что в работах CCM-REG, FIX-HF-5C2, MAINTAINED и отечественном наблюдении Амирасланова А. Ю и соавт. не оценивали ремоделирование ЛП у пациентов на фоне терапии МСС [5, 61, 101, 159]. Данный анализ особенно актуален при сочетании ХСНнФВ и ФП, при котором возможно применение устройства нового поколения без предсердного электрода.

В настоящее время благодаря развитию новых технологий наиболее перспективными для комплексной оценки сократительной функции миокарда ЛЖ являются методики, позволяющие оценить не только ФВ, но и параметры деформации ЛЖ – ГПД, и новая перспективная технология, в основе которой лежит

анализ деформации миокарда в сочетании с влиянием давления в полости ЛЖ (петля «деформация – давление» ЛЖ) – метод оценки эффективности работы миокарда ЛЖ [138].

В нашем исследовании у пациентов после имплантации устройства МСС оценивались ГПД и параметры работы миокарда. В настоящее время, исследований, посвященных изучению вышеперечисленных параметров у пациентов с устройствами МСС и ХСН крайне мало. Имеются только единичные клинические случаи и исследования с небольшим количеством наблюдений по изучению ГПД у пациентов на фоне терапии МСС.

В настоящем исследовании имплантация устройств МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП ассоциирована со значимым улучшением ГПД, GWI, GCW и GWE через 12 мес. после оперативного вмешательства. Субанализ вышеописанных показателей показал также значимую положительную динамику у пациентов как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП, и в группах пациентов с ишемической и неишемической причиной ХСН. У пациентов в группе ОМТ динамики изучаемых параметров не наблюдалось.

Параметры деформации миокарда ЛЖ были изучены у пациентов с имплантированными устройствами МСС и с СР, где было показано улучшение деформации миокарда всех сегментов ЛЖ, кроме септального, через 3 мес. после операции, но изменения не достигли статистически значимой динамики [15]. Возможно, полученные результаты были обусловлены коротким периодом наблюдения и небольшой выборкой пациентов (n = 10).

В 2022 г. опубликовано исследование, где оценивалась ГПД у пациентов с двухэлектродной системой МСС через 6 мес. после имплантации и выявлена значимая положительная динамика, что согласуется с нашими данными (исходно 10,3 ± 2,7 vs 12,9 ± 4,2, p = 0,018) [111]. Отличием данной работы от нашего исследования является относительно небольшая выборка, всего 27 пациентов, из них только в 36 % случаев была ФП, у 28 % были имплантированы устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии. Важно подчеркнуть, что пациенты

находились на ОМТ длительное время до установки прибора МСС, также как в нашем исследовании.

Согласно результатам исследования NORRE (the Normal Reference Ranges for Echocardiography), в котором изучалась корреляция между неинвазивными показателями работы миокарда и основными параметрами систолической и диастолической функции у здоровых лиц, было показано, что GWI имел обратную значимую связь с ГПД (стандартизированный бета-коэффициент = -0,23, $p < 0,001$) и прямую связь с ФВ ЛЖ (стандартизированный бета-коэффициент = 0,15, $p = 0,02$), показатель GCW коррелировал с ГПД (стандартизированный бета-коэффициент = -0,55, $p < 0,001$) и параметр GWE напрямую коррелировал с ФВ ЛЖ (стандартизированный бета-коэффициент = 0,18, $p = 0,009$) [109]. В нашем исследовании корреляционный анализ показал статистически значимые прямые связи GWI, GCW и GWE с ФВ ЛЖ, и обратные связи с ГПД, СДЛА, объёмом ЛП, КСО и КДО ЛЖ, и NT-proBNP у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Перфузионная С-ОКЭТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ является методом диагностики, позволяющим провести дифференциальную диагностику между ишемической и неишемической причиной ХСН ввиду принципиальной разницы аккумуляции РФП в миокарде, а также оценить ремоделирование миокарда ЛЖ в динамике у пациентов с имплантированными устройствами, в том числе системами МСС. В настоящем исследовании 60-ти пациентам была проведена перфузионная С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ. Было показано, что после имплантации устройства МСС у пациентов с неишемическим генезом ХСН статистически значимо уменьшалась степень нарушения перфузии как в динамике через 6 мес., так и по сравнению с группой ОМТ, что было ассоциировано приростом ФВ ЛЖ и уменьшением объемов ЛЖ по данным С-ОЭКТ [1]. У пациентов с ХСН ишемической этиологии значимой динамики перфузии на фоне терапии МСС не было выявлено, что связано с наличием необратимых дефектов перфузии, а также отчасти в связи с хроническим нарушением кровоснабжения миокарда (вследствие хронических окклюзий коронарных артерий) [1]. У пациентов с ишемической

этиологией ХСН значительную роль играет объем гибернированного миокарда, так как он является тем звеном патогенеза, влияние на которое может улучшить течение ХСН [1]. С учетом значимого улучшения сократимости миокарда по данным С-ОЭКТ без изменения показателей перфузии у пациентов с ишемической ХСН на фоне МСС было сделан вывод, что выявленное значимое улучшение сократительной способности миокарда не связано с изменением перфузии, а может быть следствием уменьшения объема гибернированного миокарда [1].

Таким образом, при комплексном анализе с помощью ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, С-ОЭКТ и оценке параметров работы миокарда после имплантации устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП в настоящем исследовании произошло значимое улучшение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, уменьшение размеров камер ЛЖ и ЛП, что свидетельствует об обратном ремоделирования миокарда у такой сложной категории больных.

Динамика концентрации N- терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида на фоне проводимой терапии модуляции сердечной сократимости.

Стоит отметить, что в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ХСНнФВ и имплантированными устройствами МСС не оценивали динамику концентрации NT-proBNP в плазме крови.

В нашем исследовании в группе МСС наблюдалось снижение концентрации NT-proBNP через 12 мес. наблюдения, но не достигло значимой динамики ($p = 0,070$), в группе ОМТ выявлена значимая отрицательная динамика в виде повышения концентрации NT-proBNP ($p = 0,001$). Субанализ в группе МСС у пациентов с ишемической ($p = 0,019$) и неишемической ($p = 0,022$) этиологией ХСН выявил значимое снижение маркера через 12 мес. лечения, также аналогичная картина наблюдалась в сопоставлении с группой ОМТ в обеих подгруппах. Схожая динамика была выявлена у пациентов с пароксизмальной ($p = 0,050$) и постоянной ($p = 0,006$) формами ФП на фоне имплантации устройства МСС.

Впервые сопоставимые с нашими данными результаты были получены в ретроспективном исследовании, где у пациентов с СР и имплантированными приборами МСС отмечено значимое снижение NT-proBNP (с 4395 ± 3818 до 2762 ± 3490 пг/л, p < 0,001) за средний период оценки 34,2 ± 28 мес. [100]. В работе отечественных авторов на фоне имплантации МСС устройства у пациентов с СР через 1 год отмечено также значимое уменьшение концентрации маркера ХСН [8]. Кроме этого, в этом исследовании был проведен субанализ динамики NT-proBNP в зависимости от этиологии ХСН, который показал, что исходно показатели были сопоставимы, но через 6, 12 и 18 мес. после имплантации уровень NT-proBNP был значимо выше у больных с ИБС. В группе контроля авторы не определяли концентрацию маркера.

В исследовании MAINTAINED у пациентов ишемической и неишемической группы ХСН исходно (4755 ± 5546 пг/мл vs 4436 ± 5517 пг/мл, p = 0,0681) и через 1 год (3894 пг/мл vs 2713пг/мл, p = 0,07) значения NT-proBNP также были сопоставимы, но в динамике через 1 год как у пациентов с ишемической ХСН (4755 ± 5546 пг/мл vs 2368 ± 381, p = 1,00) , так и с неишемической ХСН (4436 ± 5517 пг/мл vs 2257 ± 4308 пг/мл, p = 0,89) значимого снижения показателя не достигнуто [61]. В то время как в нашем исследовании, у пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии на фоне имплантации устройства МСС через 12 мес. достигнуто значимое снижение концентрации NT-proBNP.

Впервые оценка концентрации NT-proBNP у пациентов с двухэлектродными устройствами МСС была проведена в исследовании D. Masarone и соавт. и через 6 мес. наблюдения наблюдалось значительное снижение концентрации маркера в плазме крови (2975 ± 1988 пг/мл vs 1911 ± 1268 пг/мл, p = 0,029) [111]. По сравнению с данными D. Masarone соавт. у наших пациентов динамика концентрация маркера не достигла значимости в общей когорте больных через 6 и 12 мес. наблюдения, но тем не менее отмечалось его снижение.

В настоящей работе впервые определена заметной тесноты прямая корреляция между исходными показателями NT-proBNP и ГПД (r = 0,653, p < 0,001) и данная корреляция сохранялась через 12 мес., но в умеренной степени (r =

0,429, p < 0,002) у пациентов с имплантированными устройствами МСС. Кроме этого, впервые установлена заметной тесноты обратная связь NT-proBNP и ряда параметров работы миокарда (GWI, GCW, GWE) исходно и уменьшение этой связи с GWI и GCW, а также ее отсутствие с показателем GWE через 12 мес. после имплантации устройства МСС. Выявленные исходные корреляционные связи маркера ХСН – NT-proBNP с показателями работы миокарда, которые характеризуют сократимость ЛЖ, и их ослабление после имплантации прибора МСС по всей видимости указывают на обратное ремоделировании миокарда ЛЖ.

Влияние модуляции сердечной сократимости на продолжительность комплекса QRS.

Продолжительность комплекса QRS ассоциируется с высокой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН [89, 157]. Также известно, что пациенты с удлиненным комплексам QRS и СН имеют более высокие риски развития ФП [59]. Ширина комплекса QRS имеет большое значение у пациентов с ХСН для определения тактики ведения и прогноза пациентов [20].

В нашем исследовании на фоне терапии МСС у пациентов в общей когорте продолжительность комплекса QRS значимо не изменилась как в динамике, так и сравнении с группой ОМТ через 6 и 12 мес. Субанализ у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП также не выявил значимого удлинения ширины комплекса QRS после имплантации устройства МСС. Аналогичные результаты были получены и у больных с ишемической этиологией ХСН. У пациентов с ХСН неишемической этиологии наблюдалось удлинение QRS, однако Me параметра не превысила значение в 130 мс. В ранее проведенных исследованиях у пациентов с двухэлектродной системой оценка динамики ширины комплекса QRS не проводилась. Наши данные можно сравнить с результатами двух ретроспективных анализов у пациентов с ХСН и СР с имплантированными трехэлектродными системами МСС, где выполнен анализ длительности комплекса QRS. В работе S. Roger и соавт. было показано, что в течение 3-х летнего периода наблюдения пациентов с имплантированными приборами МСС комплекс QRS не

расширялся (112,0 ± 19,3 мс до 112,9±20,3 мс, p > 0,05) [135]. В исследовании Kuschyk J. и соавт, получены сопоставимые данные с нашими результатами за период оценки 34,2 ± 28 мес. (112,0 мс vs 112,8 мс, p > 0,05) [101]. Безусловно наше исследование по сравнению с вышеперечисленными имеет преимущество за счет наличия группы сравнения, а также проведения субанализа в различных подгруппах пациентов с имплантированными устройствами МСС.

В нашем исследовании корреляционный анализ выявил обратные связи между значениями QRS и ФВ ЛЖ, и прямые связи с КДО и КСО ЛЖ по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ миокарда. Таким образом, отсутствие отрицательной динамики в виде расширения комплекса QRS на фоне терапии МСС ассоциировано с обратным ремоделированием миокарда ЛЖ.

В группе ОМТ нашего исследования через 6 и 12 мес. отмечалось расширение комплекса QRS, которое было статистически значимым по сравнении с исходным показателем. Данная отрицательная динамика связана с ремоделированием миокарда, что приводит к замедлению распространения волны деполяризации, по этой причине деполяризация возникает в миокарде не одновременно и увеличивается продолжительность комплекса QRS. Наши данные согласуются с ранее проведёнными исследованиями у пациентов с ХСН. В многочисленных исследованиях продемонстрировано увеличение ширины комплекса QRS у пациентов с ХСН с прогрессированием основного заболевания и СН [64, 74, 145].

Полученные нами данные в оценке продолжительности комплекса QRS и ассоциации с показателями ремоделирования позволяют предположить, что имплантация устройства МСС способствует замедлению прогрессирования СН у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

Влияние модуляции сердечной сократимости на течение нарушений ритма сердца.

Нарушения ритма сердца являются одним из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с ХСН. Пароксизмальные желудочковые тахиаритмии и ФП значительно ухудшают выживаемость и КЖ у пациентов с ХСНнФВ. Безусловный

интерес представляет изучение течения и возникновения нарушений ритма сердца у пациентов с имплантированными устройствами МСС.

Необходимо отметить, что в ряде клинических исследований с имплантированными приборами МСС одним из критерием исключения было наличие большого количества ЖЭС и устойчивой ЖТ у пациентов (более 8900 ЖЭС / сутки), но авторы объясняли это не высоким риском развития внезапной сердечной смерти, а отсутствием эффективности работы МСС [120, 150]. Исходно в настоящее исследование не включали пациентов в случае регистрации более 10000 ЖЭС по данным ХМ ЭКГ и устойчивых эпизодов ЖТ, в том числе при упоминании их в анамнезе заболевания.

Наша работа демонстрирует отсутствие влияния МСС терапии на развитие и прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСНнФВ и ФП в течение 12-ти месячного наблюдения, как экстрасистол, так и тахиаритмий независимо от этиологии основного заболевания и формы ФП. Отмечалось снижение частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с ХСНнФВ и имплантированными устройствами МСС при пароксизмальной форме ФП. Сравнительный межгрупповой анализ показателей ХМ ЭКГ также показал, что через 12 мес. на фоне терапии МСС у пациентов не установлено увеличения числа желудочковых нарушений ритма сердца в отличие от пациентов только на ОМТ. Данные результаты получены также при сравнительном субанализе изучаемых показателей у пациентов при ишемической и неишемической ХСН и в зависимости от формы ФП с группой только ОМТ.

Наши результаты согласуются с данными раннее проведённых исследований с применением терапии МСС. В клиническом испытании FIX-HF-3 проведена оценка проаритмического эффекта устройства МСС с тремя ЖЭ с помощью ХМ ЭКГ и значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахиаритмии не отмечено, также наблюдалась тенденция к уменьшению частоты возникновения данных аритмий [126]. Аналогичные результаты получены в работе G. Stix и соавт., но подробного описания результатов ХМ ЭКГ не представлено [150]. В двойном слепом перекрестном исследовании FIX-HF-4 (n = 164), одной из

конечных точек стала оценка безопасности МСС терапии с помощью оценки по данным ХМ ЭКГ развития ЖЭС. Все участники были рандомизированы в 2 группы [120]. Одной группе проводилась МСС в течение 3 мес., а затем в течение еще 3 мес. – имитация метода. Во 2-й группе имитация терапии и МСС проводились, соответственно, в обратной последовательности. Исходно общее количество ЖЭС/час было сопоставимо – 21 [0; 511] и 25 [0; 712], в 1 и 2-й группах, соответственно. В периоды включения импульсов МСС – ЖЭС/час составляла 20 [0; 777] и 17 [0; 459] и 16 [0; 1007] и 15 [0; 764] в периоды выключения, в 1 и 2-й группах, соответственно. При сравнительном анализе данных значений статистически значимых различий не получено ни в одной из групп [120].

В настоящем исследовании наиболее важным фактором, способствующим замедлению прогрессирования нарушений ритма, как желудочковых, так и наджелудочковых, в том числе пароксизмов ФП, у пациентов с ХСНнФВ и ФП, является положительное влияние МСС на обратное ремоделирование миокарда ЛЖ и ЛП, что было показано при комплексной оценке по данным ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ и С-ОЭКТ миокарда в покое.

Таким образом, наше исследование демонстрирует безопасность МСС-терапии в отношении развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и ухудшения течения существующих желудочковых нарушений ритма сердца и ФП у пациентов с ХСНнФВ и ФП в течение 12-ти месяцев наблюдения.

Влияние терапии модуляции сердечной сократимости на клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий.

В настоящем исследовании при анализе клинических исходов у пациентов в группе МСС по сравнению с группой ОМТ установлено, что имплантация МСС ассоциирована со значимым снижением риска наступления ККТ (сердечно-сосудситая смертность и / или госпитализация в связи с ХСН), частоты повторных госпитализаций по любым причинам, частоты развития пароксизмов ФП, которые

требуют госпитализации, а также с уменьшением потребности в пероральной диуретической терапии.

В нашей работе впервые было установлено, что риск наступления ККТ у пациентов с ХСНнФВ и ФП с имплантированными устройствами МСС на 38 % меньше по сравнению с пациентами, находящимися только на ОМТ (33 % vs 53 %; ОР = 0,62, 95 % ДИ: 0,45 – 0,87, p < 0,004). Частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в группе МСС составила 26 % по сравнению с группой ОМТ (42 %) и была значимо меньше (p < 0,001).

Общая выживаемость за 12 мес. наблюдения в группах МСС и ОМТ не имела статистически значимых различий, и составила 91 % и 86 %, соответственно несмотря на то, что наблюдалось расхождение кривых при анализе Каплана-Майера, начиная с 5-го мес. наблюдения.

В нашем исследовании впервые были определены предикторы наступления ККТ, госпитализации по любым причинам, общей смертности и увеличении пероральной дозы диуретиков на амбулаторном этапе наблюдения у пациентов на фоне терапии МСС. По результатам многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса единственным независимым предиктором наступления ККТ и госпитализации по любой причине в течение 12-ти месяцев наблюдения явилось исходное значение показателя глобальной конструктивной работы (GCW) < 762 мм. рт. ст. %. Впервые было установлено, что у пациентов с ХСНнФВ и ФП с имплантированными устройствами МСС независимыми предикторами наступления общей смертности являлись анамнез ФП, длительность QRS и исходное значение СДЛА.

Результаты нашего исследования можно сравнить с данными, полученными в крупном регистре CCM-REG. В работе CCM-REG у пациентов с ХСНнФВ на фоне терапии МСС двухэлектродной системой было показано снижение частоты госпитализаций по причине ХСН 0,74 (95 % ДИ: 0,66 - 0,82) до 0,25 (95 % ДИ: 0,21 - 0,28) случаев на пациента в год в течение 2-х летнего наблюдения (p < 0,0001), но данный анализ был проведен в сравнении с исходной госпитализацией до имплантации устройства [101]. Выживаемость в регистре CCM-REG оценивалась

по сравнению с расчетной по шкале MAGGIC и была значительно лучше, чем прогнозировалось через 1 и 3 года во всей когорте и в подгруппах с ФВ ЛЖ 26 – 34 % и ≥ 35 [101]. В то время как в нашей работе, клинические исходы у пациентов с имплантированными устройствами МСС анализировались в сравнении с группой ОМТ.

Критерии ответа на терапию модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий.

Впервые в настоящем исследовании на основе показателя работы миокарда – глобальной конструктивной работы была разработана математическая модель возможного положительного ответа на терапию МСС и были предложены дополнительные критерии для отбора пациентов на данный вид лечения. Данные критерии включают клинические, инструментальные и лабораторные показатели обследования, которые доступны в реальной клинической практике и проводятся всем пациентам с ХСНнФВ при отборе для решения вопроса об имплантации устройства МСС. Дополнительное применение разработанных критериев к существующим рекомендациям по имплантации устройства МСС, потенциально может уменьшить затраты на лечение, а также снизить риски возможных осложнений при оперативном вмешательстве.

Влияние модуляции сердечной сократимости на показатель ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий.

Показатель ОПЖ представляет собой значение средней продолжительности предстоящей жизни, расчет которой строится на допущении, что уровни смертности испытуемых субъектов во всех возрастах в будущем останутся такими же, как в рассматриваемом году [23]. Расчёт ОПЖ позволяет с заданной точностью оценить время жизни пациента после постановки диагноза или выполнения

определённой манипуляции. Вычисление ОПЖ основано на работе с коэффициентами смертности, построенными при наблюдении за определённой выборкой. В нашем исследовании был проанализирован показатель ОПЖ с момента имплантации устройства МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП [23]. Общепринятым показателем анализа выживаемости является медиана выживаемости — это время, к которому умирают 50 % больных. В нашем исследовании параметр ОПЖ был рассчитан с момента имплантации устройства, в связи с тем, что медиана выживаемости у пациентов с имплантированными устройствами МСС не была достигнута за 3 года наблюдения. Вычисление параметра ОПЖ проводили, исходя из предположения об отсутствии смертности пациентов в течение дальнейших 7 лет.

В настоящем исследовании впервые выполнена оценка показателя ОПЖ у пациентов с ХСНнФВ и ФП после имплантации устройства МСС по сравнению с прогнозируемой ОПЖ по шкале риска MAGGIC. Наблюдалось статистически значимое увеличение ОПЖ на 1,73 года 2,07 года на фоне проводимой терапии МСС для 1 года и к концу 2 года наблюдения, соответственно ($p < 0,001$) [23].

Согласно данным американского ретроспективного анализа 5-летняя выживаемость пациентов с ХСНнФВ составила 75,3 % (с 2004 по 2009 гг.) [144], что согласуется с данными прогнозируемой выживаемости по шкале риска MAGGIC – 74,2 % через 3 года у пациентов с имплантированными устройствами МСС в нашей работе. Наблюдаемая выживаемость пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне МСС через 3 года составила 82 %. Наши расчетные данные по шкале риска MAGGIC также согласуются с результатами мета-анализа 60-ти исследований с общим количеством 1,5 миллиона пациентов, где выживаемость через 1, 2 и 5 лет, составила 95,7 % (95 % ДИ: 94,3 - 96,9), 86,5 % (95 % ДИ: 85,4 -87,6) и 72,6 % (95 % ДИ: 67,0 - 76, 6), соответственно [87].

Согласно статистическим данным, для населения РФ в целом средняя ОПЖ для совокупности людей, идентичной по половозрастной структуре, составляет 18,8 лет. Пациенты с ХСН и ФП имеют значимо более низкую ОПЖ по сравнению с ОПЖ населения в РФ в возрасте 60 лет [23]. После имплантации устройства МСС

ОПЖ увеличивается на 1,73 лет, что является статистически значимым по сравнению с прогнозируемой ОПЖ в данной группе, но в целом по сравнению с населением в РФ без ХСН остается низкой. Подробные данные представлены на «Рисунке 4.1».

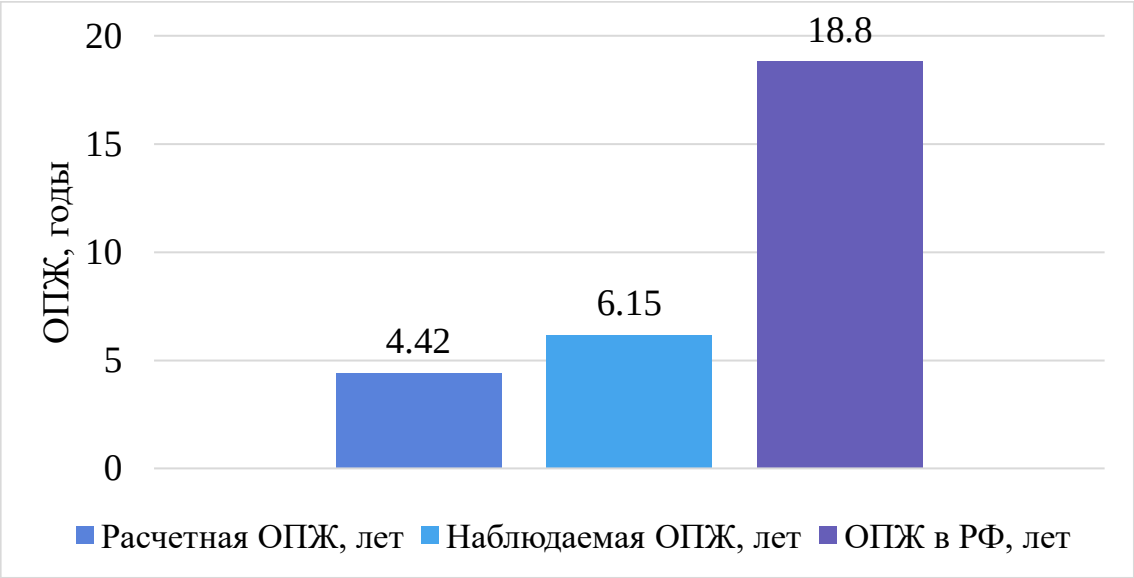


Рисунок 4.1 – Средняя ожидаемая продолжительность жизни, рассчитанная по шкале риска MAGGIC (слева) для пациентов в исследовании, в обследуемой выборке после имплантации устройства модуляции сердечной сократимости (в середине) и для совокупности людей, идентичной по половозрастной структуре без хронической сердечной недостаточности по данным федеральной службы государственной статистики [23]

Настоящая работа является крупнейшим одноцентровым исследованием имплантации двухэлектродной системы МСС в Российской Федерации, которая продемонстрировала, что применение МСС дополнительно к ОМТ у пациентов с ХСНнФВ и ФП является эффективным и безопасным методом лечения и приводит к увеличению показателя ОПЖ у такой сложной когорты больных. Предлагаемый подход к вычислению показателя расчетной ОПЖ оправдан с этической точки зрения и позволяет с высокой надежностью подтвердить увеличение показателя на фоне терапии МСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов в ретроспективной части исследования показал, что в изучаемой когорте больных с ХСНнФВ преобладали пациенты с узким комплексом QRS ≤ 130 мс (60,7 %). Результаты ретроспективного анализа продемонстрировали, что частота госпитализации по причине декомпенсации ХСН и общей смертности через 12 мес. после выписки из стационара являлась сопоставимой в подгруппах пациентов с узким и широким комплексом QRS с ХСНнФВ и ФП.

В проспективной части исследования было показано, что применение усовершенствованной техники позиционирования ЖЭ устройства МСС в наиболее оптимальные зоны перфузии МЖП по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ у пациентов с ХСНнФВ и ФП было ассоциировано со статистически значимым обратным ремоделированием ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН и не приводило к развитию осложнений, связанных с электродами. При применении усовершенствованного протокола позициирования ЖЭ амплитуда стимуляции сигналов МСС была значимо выше, так как ЖЭ устройства МСС фиксированы в зонах наименьшего фиброза / очагово-рубцового поражения.

Имплантация двухэлектродной системы МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП ассоциирована со значимым клиническим улучшением течения ХСН, со значимым обратным ремоделированием миокарда и не вызывает прогрессирования желудочковых нарушений ритма сердца, пароксизмов ФП и расширения комплекса QRS независимо от этиологии основного заболевания и формы ФП как по сравнению с исходными данными, так и при сопоставлении с группой ОМТ в течение 12-ти мес. наблюдения.

В настоящем исследовании была продемонстрирована предикторная роль нового метода оценки сократимости ЛЖ – работы миокарда, а именно параметра глобальной конструктивной работы у пациентов с ХСНнФВ и ФП с имплантированными устройствами МСС. На основе данного параметра с применением логистической регрессии была разработана математическая модель,

которая определяет прогностическую вероятность положительного ответа на терапию МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП до имплантации устройства на предоперационном этапе обследования. Настоящая модель включает клинические, инструментальные и лабораторные данные обследования, которые доступны в реальной клинической практике и выполняются всем пациентам с ХСНнФВ при отборе для решения вопроса об имплантации устройства МСС.

Имплантация устройства МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП продемонстрировала значимое снижение риска наступления ККТ (сердечно-сосудистая смертность и / или госпитализация в связи с СН), частоты повторных госпитализаций по любым причинам, частоты развития пароксизмов ФП, которые требуют госпитализации, а также – уменьшение потребности в пероральной диуретической терапии.

На фоне терапии МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП статистически значимо увеличился показатель ОПЖ по сравнению с расчетной по шкале MAGGIC с 4,42 лет до 6,15 лет в 1-й год и с 3,85 лет до 5,92 лет к концу 2-го года наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ госпитализированных больных с ХСНнФВ и ФП показал, что доля пациентов с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс составляет 60,7%. Частота повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН и смертности в течение года сохраняется высокой и сопоставима у больных с узким и с широким комплексом QRS. Наиболее значимым предиктором общей смертности среди проанализированной когорты больных является ФП (ОР = 2,099, 95 %: 1,093 - 4,031, $p < 0,026$).
2. Применение усовершенствованного технического протокола позиционирования ЖЭ в зоны наилучшей перфузии (показатель SRS от 0 до 1-2 баллов и интенсивность РФП не менее 30 %) по результатам перфузионной С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ перед имплантацией устройства МСС ассоциируется с наиболее оптимальными параметрами стимуляции и с наиболее выраженным обратным ремоделированием миокарда ЛЖ, особенно у пациентов с ишемической причиной ХСН.
3. Анализ параметров программирования устройств МСС демонстрирует оптимальный процент, амплитуду стимуляции и время терапии в течение 12-ти мес. наблюдения у пациентов с ХСНнФВ и ФП. Высокий процент стимуляции сохраняется в течение всего периода наблюдения независимо от формы ФП и этиологии ХСН.
4. Применение усовершенствованного технического протокола позиционирования ЖЭ устройства МСС не ассоциируется с развитием осложнений, обусловленных электродами.
5. Применение МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП ассоциируется со значимым клиническим улучшением течения СН, что проявляется снижением ФК ХСН, повышением КЖ, обратным ремоделированием миокарда, повышением ФВ ЛЖ, улучшением параметров работы миокарда и ГПД.

6. Имплантация устройства МСС является эффективным методом лечения, который ассоциируется с улучшением клинического течения СН и сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с ХСНнФВ и ФП независимо от этиологии основного заболевания. При неишемической причине ХСН повышение сократительной способности миокарда ЛЖ происходит за счет улучшения параметров перфузии, а при ишемической – за счет уменьшения объёма гибернированного миокарда.

7. Имплантация устройства МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП ассоциируется с улучшением клинического течения СН, обратным ремоделированием миокарда и улучшением сократительной способности ЛЖ независимо от формы ФП.

8. Применение МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП ассоциируется с замедлением расширения комплекса QRS и с уменьшением частоты пароксизмов ФП по сравнению с применением только ОМТ и не связано с увеличением количества желудочковых нарушений ритма сердца.

9. Применение МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП снижает риск наступления первичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности и / или госпитализации по причине ХСН) на 38 % (33 % vs 53 %; ОР= 0,62; 95 % ДИ: 0,45 - 0,87; $p < 0,004$) по сравнению с группой ОМТ. Исходное значение показателя GCW < 762 мм рт. ст. % является независимым предиктором наступления первичной ККТ и госпитализации по любым причинам в течение 12-ти мес. наблюдения.

10. Положительный ответ на имплантацию устройства МСС в виде прироста ФВ ЛЖ ≥ 5 % и снижения КСО ЛЖ ≥ 15 % через 12 мес. после имплантации ассоциируется с возрастом < 63 лет, ФВ ЛЖ > 30 %, КСО ЛЖ < 118 мл, объемом ЛП < 100 мл, СДЛА < 35 мм рт. ст., QRS < 124 мс, NT-proBNP < 1113 пг/мл, СКФ по CKD-EPI > 77 мл/мин/1,73 м^2 и параметром GCW > 789 мм рт. ст. % у пациентов с ХСНнФВ и ФП.

11. Имплантация устройства МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП статистически значимо увеличивает показатель ОПЖ с 4,42 лет (95 % ДИ: 3,37 - 5,82) до 6,15 лет (95 % ДИ: 4,37 – 7,18) в 1-й год и с 3,85 лет (95 % ДИ: 3,99 - 5,7) до 5,92 лет (95 %: ДИ 4, 69 - 6,45) к концу 2-го года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На предоперационном этапе пациентам до имплантации устройства МСС рекомендуется выполнять перфузионную С-ОЭКТ миокарда с ^{99m} Тс-МИБИ в покое для оценки наличия рубцовых зон / фиброза миокарда в передне- и нижне-перегородочной областях МЖП ЛЖ с последующей имплантацией ЖЭ в зону наименьшего рубцового / фиброзного поражения, что позволит достигнуть оптимальных параметров стимуляции, повысить эффективность терапии МСС и снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал и пациента во время оперативного вмешательства.
2. При отборе пациентов на имплантацию устройства МСС рекомендуется оценить возможный положительный ответ, используя следующие критерии: возраст < 63 лет, ФВ ЛЖ > 30 %, КСО ЛЖ < 118 мл, объем ЛП < 100 мл, СДЛА < 35 мм. рт. ст., QRS < 124 мс, NT-proBNP < 1113 пг/мл, СКФ CKD-EPI > 77 мл/мин/1,73 м^2. При значении прогностического коэффициента более 0,390 прогнозируется прирост ФВ ЛЖ ≥ 5 % и снижение КСО ЛЖ ≥ 15 %.
3. Имплантация устройств МСС рекомендуется пациентам с ХСНнФВ и ФП с целью улучшения клинического состояния, КЖ, сократимости миокарда ЛЖ и снижения риска сердечно-сосудистой смертности и/ или частоты госпитализации по причине декомпенсации ХСН, частоты пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП, уменьшения потребности в диуретической терапии независимо от этиологии ХСН.
4. При решении вопроса об имплантации устройства МСС пациентам с ХСНнФВ и ФП целесообразно оценить систолическую функцию ЛЖ с помощью нового метода – работы миокарда. Исходное значение показателя GCW > 762 мм. рт. ст. %. ассоциируется с низкими рисками сердечно-сосудистой смертности и / или госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГБ – Гипертоническая болезнь

ГПД (GLS – global longitudinal strain) – Глобальная продольная деформация

ДКМП – Дилатационная кардиомиопатия

ДИ – Доверительный интервал

ЖТ – Желудочковая тахикардия

ЖЭС – Желудочковая экстрасистолия

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИГИ– Имплантируемый генератор импульсов

ИКД – Имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор

ИМТ– Индекс массы тела

КДО – Конечно-диастолический объем

КДР – Конечно-диастолический размер

КЖ – Качество жизни

ККТ– Комбирированная конечная точка

КСО – Конечно-систолический объем

КСР – Конечно-систолический размер

ЛЖ – Левый желудочек

ЛП – Левое предсердие

МР – Митральная регургитация

МСС – Модуляция сердечной сократимости

НЖТ– Наджелудочковая тахикардия

НЖЭС – Наджелудочковая экстрасистолия

ОМТ – Оптимальная медикаментозная терапия

ОПЖ – Ожидаемая продолжительность жизни

ОР – Относительный риск

ОШ – Отношение шансов

ПС – Порог стимуляции

РФП – Радиофармпрепарат

ПИКС – Постинфарктный кардиосклероз

СД – Сахарный диабет

СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии

СН – Сердечная недостаточность

СР – Синусовый ритм

ТШХ – Тест шестиминутной ходьбы

ФВ ЛЖ – Фракция выброса левого желудочка

ФК – Функциональный класс

ФП – Фибрилляция предсердий

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХМ ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ – Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

ЧЖС – Частота желудочковых сокращений

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – Эхокардиография

BNP – Мозговой натрийуретический пептид

GCW (Global Constructive Work) – Глобальная конструктивная работа

GWE (Global Work Efficiency) – Эффективность глобальной работы

GWI (Global Work Index) – Индекс глобальной работы

GWW (Global Wasted Work) – Глобальная потерянная работа

LS (local sense) – Местная чувствительность

RV (right ventricular) – Правый желудочек

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

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

^{99m}Tc-МИБИ – 99m-технеций-метокси-изобутил-изонитрил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аманатова, В. А. Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / В.А. Аманатова, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7.– С. 4238.

2. Аманатова, В.А. Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / В.А. Аманатова, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 263-269.

3. Аманатова, В.А. Динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости / В.А. Аманатова, Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 45-52.

4. Аманатова, В.А. Имплантация модулятора сердечной сократимости. Анализ осложнений. (По результатам 24-месячного наблюдения) / В.А. Аманатова А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач [и др.] //. Кардиологический вестник. – 2023. – Т.18. –№ 1. – С. 65-72.

5. Амирасланов, А. Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с помощью имплантации кардиомодулирующей устройств / А.Ю. Амирасланов, В.А. Васьковский, Е.А. Артюхина [и др.] // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29. – № 1. – С. 17-23.

6. Андреев, Е. Доверительное оценивание демографических коэффициентов на примере коэффициентов смертности / Е. Андреев, Д. Жданов, Д. Ясилионис // Демографическое обозрение. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 24-53.

7. Аншелес, А.А. Ядерная кардиология / А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко // Москва. – 2021. —516 с.

8. Вандер, М.А. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения / М.А. Вандер, Е.А. Лясникова, Л.А. Белякова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 7. – С. 38-53.

9. Вахромеева, М.Н. Диагностика гибернированного миокарда с помощью синхронизированной однофотонной эмиссионной томографии у больных с постинфарктными аневризмами левого желудочка / М.Н. Вахромеева, А.Ю. Вахрамеева // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018.– Т. 13.– № 1.– С. 108-115.

10. Денисенко, М.Б. Вопросы изучения смертности населения малых территорий. Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогнозы / Под ред. Денисенко М.Б., Бахметовой Г.Ш. // Москва. – 2007.– 328 с.

11. Добровольская, С.В. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда / С.В. Добровольская, М.А. Саидова, А.А. Сафиуллина [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61.– № 12. – С. 31-40.

12. 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. – Т. 26. – № 1. – С. 44-57.

13. Имплантируемый генератор импульсов OPTIMIZER® Smart. Инструкция по применению. № части: 13-290-008-ru –2016. –[Электронный ресурс]. URL: https://impulse-dynamics.com/global/wp-content/uploads/sites/2/2020/10/13-290-008-ru-OPTIMIZER-Smart-IPG-IFU-Russian-Rev-10.pdf. (дата обращения: 22.01.2023).

14. Лишманов, Ю.Б. Методика двухизотопной ОЭКТ миокарда с 123i-фенилметилпентадекановой кислотой и ^{99m}Tc- -изобутил-изонитрилом / Ю.Б.

Лишманов, К.В. Завадовский, М.О. Гуля [и др.] // Сибирский Медицинский Журнал. – 2015. – Т. 30. – № 4. – С. 27-31.

15. Мамчур, С.Е. Влияние модуляции сердечной сократимости на синхронизацию контрактильности и деформацию миокардалевого желудочка: пилотное исследование / С.Е. Мамчур, Е.А. Хоменко, О.М. Чистюхин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – № 93. – С. 24-29.

16. 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. – Т. 4. – № 61. – С. 4-14.

17. Об утверждении методик расчета показателей для оперативной оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Приложение №1 приказа Росстата № 261 от 5 июля 2013 года. – 2013. – [Электронный ресурс]. URL: https://docs.cntd.ru/document/499033661 (дата обращения: 22.01.2023).

18. Ревишвили, А.Ш. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца / А.Ш. Ревишвили, Е.А. Артюхина, А.Ю. Амирасланов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2017. – № 90. – С. 12–18.

19. Рыжкова, Д.В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда /Рыжкова Д.В.// Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016.– № 4. – С. 76-86.

20. 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.– Т. 93.– № 9. – С. 1044-1051.

21. Сафиуллина, А.А. Новые подходы к оценке сократительной функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, М.А. Саидова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 4-13.

22. Сафиуллина, А.А. Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий/ А.А. Сафиуллина, Т.М.Ускач, С.В. Добровольская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 29-48.

23. Сафиуллина, А.А. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, И.В. Образцов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т.18. –№ 1. – С. 38-48.

24. Сафиуллина, А.А. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, С.В. Добровольская [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1443-1450.

25. Сафиуллина, А.А. Эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, О.В. Сапельников [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 9. – С. 1078-1084.

26. Сохибназарова, В.Х. Применение новых эхокардиографических технологий недопплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка / В.Х. Сохибназарова, М.А. Саидова, С.Н. Терещенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 42-47.

27. 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. – Т. 17. – № 6. – С. 418-426.

28. 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. – Т. 25. – № 11. – С. 311-374.

29. Ускач, Т.М. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов / Ускач Т.М., Сапельников О.В., Сафиуллина А.А. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 30-37.

30. Ускач, Т.М. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, О.В. Сапельников [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 9. – С. 8-14.

31. 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. – Т. 94. – № 4. – С. 503–510.

32. 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. – Т. 17. – № 1. – С. 42-51.

33. Шарашова, Е.Е. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017.– № 5. – С. 5-28.

34. Шарашова, Е.Е. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 5-26.

35. Шарашова, Е.Е. Применение регрессии кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К.

Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 5-27.

36. Шипулин, В.В. Возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда в обследовании пациентов с ишемической кардиомиопатией / В.В. Шипулин, В.В. Саушкин, А.С. Пряхин [и др.] // REJR. – 2019. – Vol. 9. – № 3. – С. 155-175.

37. Abi-Samra, F. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure / F. Abi-Samra, D. Gutterman // Heart Fail Rev. – 2016. – Vol. 21. – № 6. – P. 645-660.

38. 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 Fail. – 2018. – Vol. 6 – № 10. – P. 874-883.

39. Al-Majed, N.S. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure / N.S. Al-Majed, F.A. McAlister, J.A. Bakal, J.A. Ezekowitz // Ann Intern Med. – 2011. – Vol. 154. – № 6. – P. 401-412.

40. Almeida, A.G. Multimodality imaging of myocardial viability: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) / A.G. Almeida, J.P. Carpenter, M. Cameli [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 97-125.

41. Anker, S.D. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction / S.D. Anker, M. Borggrefe, H. Neuser [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21. – № 9. – P. 1103-1113.

42. Ansari, U. Septal myocardial scar burden predicts the response to cardiac contractility modulation in patients with heart failure / U. Ansari, D. Overhoff, D. Burkhoff [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – P. 20504.

43. Attanasio, P. Safety and efficacy of applying a low-dose radiation fluoroscopy protocol in device implantations / P. Attanasio, M. Mirdamadi, J. Wielandts [et al.] // Europace. – 2017. – Vol. 19. – № 8. – P. 1364-1368.

44. Auricchio, A. Sex-related procedural aspects and complications in CRT Survey II: a multicenter European experience in 11,088 patients / A. Auricchio, M. Gasparini, C. Linde [et al] // JACC Clin Electrophysiol. – 2019. – № 5. – P. 1048-1058.

45. Bertero, E. Metabolic remodelling in heart failure / E. Bertero, C. Maack // Nat Rev Cardiol. – 2018. – Vol. 15. – № 8. – P. 457-470.

46. Borggrefe, M.M. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure / M.M. Borggrefe, T. Lawo, C. Butter [et al] // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – № 8. – P.1019-1028.

47. Bozkurt, B. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the universal definition of heart failure / B. Bozkurt, A.J. Coats, H. Tsutsui [et al.] // J Card Fail. – 2021. – № 27. – P.387-413.

48. Brignole, M. APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS / M. Brignole, E. Pokushalov, F.Pentimalli, [et al.]// Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – № 45. – P. 3999-4008.

49. Brunckhorst, C.B. Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: studies in isolated cardiac muscle / C.B. Brunckhorst, I. Shemer, Y. Mika, S.A. Ben-Haim, D. Burkhoff // Eur J Heart Fail. – 2006. – Vol. 8. – № 1. – P. 7-15.

50. Butter, C. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure / C. Butter, S. Rastogi, H.-H. Minden [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51 – № 18. – P. 1784-1789.

51. Butter, C. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption / C. Butter, E. Wellnhofer , M. Schlegl [et al.] // J Card Fail. – 2007. – Vol. 13. – № 2. – P. 137-142.

52. Campbell, C.M. Optimizer Smart in the treatment of moderate-to-severe chronic heart failure / C.M. Campbell, R. Kahwash, W.T. Abraham // Future cardiology. – 2020. – Vol. 16. – № 1. – P. 13-25.

53. Chan, J. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy / J.

Chan, N.F.A. Edwards, B.K. Khandheria [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 31-39.

54. Chan, J. Left ventricular global strain analysis by two-dimensional speckle-tracking echocardiography: the learning curve / J. Chan, K. Shiino, N.G. Obonyo // J Am Soc Echocardiogr. – 2017. – Vol. 30. – № 11. – P.1081-1090.

55. 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 / O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1574-1585.

56. 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. – Vol. 391. – № 10120. – P. 572-580.

57. De Ponti, R. Reduction of radiation exposure in catheter of atrial fibrillation: lesson learned / R. De Ponti // World J Cardiol. – 2015. – Vol. 7. – № 8. – P. 442-450.

58. Donal E. EACVI/EHRA expert consensus document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 355-383.

59. El-Chami, M.F. QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / M.F. El-Chami, C. Brancato, J. Langberg [et al.] // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33. – № 3. – P. 132-138.

60. Ellenbogen, K.A. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience / K.A. Ellenbogen, A.S. Hellkamp, B.L. Wilkoff [et al.] // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – № 6. – P. 740-741.

61. 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.] // Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 342. – P. 49-55

62. Foex, P. Pressure-volume loops: a dynamic approach to the assessment of ventricular function / P. Foex, B.J. Leone // J CardiothoracVasc Anesth. – 1994. – Vol. 8. – № 1. – P. 84-96.

63. Follath, F. Clinical presentation, management and outcomes in the acute heart failure global survey of standard treatment (ALARM-HF) / F. Follath, M.B. Yilmaz, J.F. Delgado [et al.] // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 37. – № 4. – P. 619-626.

64. Fosböl, E.L. Prognostic importance of change in QRS duration over time associated with left ventricular dysfunction in patients with congestive heart failure: the DIAMOND study / E.L. Fosböl, M. Seibaek, B. Brendorp [et al.] // J Card Fail. – 2008. – Vol. 14. – № 10. – P. 850-855.

65. Galli, E. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates / E. Galli, A. Hubert, V. Le Rolle [et al.] // Am Heart J. – 2019. – Vol. 212. – P. 53-63.

66. Galli, E. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT / E. Galli, C. Leclercq, A. Hubert // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 19. – № 9. – P. 1010-1018.

67. Gelinas, R. AMPK activation counteracts cardiac hypertrophy by reducing O-GlcNAcylation / R. Gelinas, F. Mailleux, J. Dontaine [et al.] // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 374.

68. Gerber, Y. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota / Y. Gerber, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. – Vol. 175. – № 6. – P. 996-1004.

69. Ghosh, N. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography / N. Ghosh, O.E. Rimoldi, R.S. Beanlands, P.G. Camici // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31. – № 24. – P.2984-2995.

70. 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 Fail. – 2020. – Vol. 7 – № 5. – P. 2922-2932.

71. Gimelli, A. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) / A. Gimelli, P. Lancellotti, L.P. Badano [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – № 35. – P. 3417-3425.

72. Glikson, M. ESC scientific document group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization/ M. Glikson, J.C. Nielsen, M.B. Kronborg [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 35. – № 342. – P. 3427-3520.

73. Goliasch, G. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure / G. Goliasch, A. Khorsand, M. Schutz [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2012. – Vol. 39. – № 3. – P. 408-415.

74. 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 / F. Grigioni, V. Carinci, G. Boriani [et al.] // J Heart Lung Transplant. – 2002. – Vol. 21. – № 8. – P. 899-902.

75. Groenewegen, A. Epidemiology of heart failure/ A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22. – № 8. – P.1342-1356.

76. Grossley, G.H. A prospective randomized trial of defibrillation thresholds from the right ventricular outflow tract and the right ventricular apex / G.H. Grossley, K. Boyce, M. Roelke [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2009. – Vol. 32. – № 2. – P. 166-171.

77. Gupta, R.C. Ca (2+)-binding proteins in dogs with heart failure: effects of cardiac contractility modulation electrical signals / R.C. Gupta, S. Mishra, S. Rastogi [et al.] // Clin Transl Sci. – 2009. – Vol. 2. – № 3. – P. 211-215.

78. Hambye, A.S. BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction / A.S. Hambye, A.A. Dobbeleir, A.M. Vervaet [et al.] // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40. – № 9. – P.1468-1476.

79. Hedwig, F. Myocardial work assessment for the prediction of prognosis in advanced heart failure / F. Hedwig, O. Nemchyna, J. Stein [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 691611.

80. Hesse, B. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology / B. Hesse, K. Tagil, A. Cuocolo [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging.– 2005. – Vol. 32. – № 7. – P. 855-897.

81. Hesselson, AB. Cardiac contractility modulation: a technical review / A.B. Hesselson // J Innov Card Rhythm Manag. – 2022. – Vol. 13. – № 10. – P. 5205-5218.

82. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373-498.

83. Hoit, B.D. Left atrial size and function: role in prognosis / B.D. Hoit // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – № 6. – P. 493-505.

84. Huang, W. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: his bundle pacing combined with atrioventricular node ablation/ W. Huang, L. Su, S.Wu // Card Electrophysiol Clin. – 2018. – Vol. 10. – № 3. – P. 519-535.

85. Hubert, A. Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation / A. Hubert, V. Le Rolle, C. Leclercq // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 19. – № 12. – P. 1372-1379.

86. Imai, M. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure/ M. Imai, S. Rastogi, R.S. Gipta [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – № 21. – P.2120-2128.

87. Jones, N.R. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. / N.R. Jones, A.K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1306-1325.

88. Kadish, A. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure / A. Kadish, K. Nademanee, K. Volosin [et al.] // Am Heart J. – 2011. – Vol. 161. – № 2. – P. 329-337.

89. Kashani, A. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure / A. Kashani, S.S. Barold // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – № 12. – P. 2183-2192.

90. Kawano, H. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart / H. Kawano, R. Okada, K. Yano // Heart Vessels. – 2003. – Vol. 18. – № 1. – P. 32-39.

91. Khan, M.N. PABA-CHF Investigators. Pulmona ry-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure/ M.N. Khan, P. Jais, J. Cummings [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – № 17. – P. 1778-1785.

92. Kirkfeldt, R.E. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients / R.E. Kirkfeldt, J.B. Johansen, E.A. Nohr [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – № 10. – P. 1622-1628.

93. Kloppe, A. Acute and short-term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? / A. Kloppe, L. Boesche, A. Aweimer [et al.] // Europace. – 2018. – № 20. Suppl 1. – P. 148.

94. Klug, D. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter defibrillators: results of a large prospective study / D. Klug, M. Balde, D. Pavin [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – № 2. – P. 1349-1355.

95. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes/ J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – № 3. – P. 407-477.

96. Koh, A.S. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction / A.S. Koh, W.T. Tay, T.N.K. Teng [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1624-1634.

97. Kotecha, D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / D. Kotecha, J.P. Piccini // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36. – № 46. – P. 3250-3257.

98. Kotecha, D. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis / D. Kotecha, J. Holmes, H. Krum [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – № 9961. – P. 2235-2243.

99. Kuck, K.H. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association / K.H. Kuck, P. Bordachar, M. Borghese [et al.] // Europace. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 109-128.

100. 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. // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 183. – P. 76-81.

101. Kuschyk, J. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system / J. Kuschyk, Falk P., Demming T. // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23 – № 7. – P. 1160-1169.

102. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging.– 2015.– Vol. 16. – № 3. – P. 233-270.

103. Levey, A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – № 9. – P. 604-612.

104. Levey, A.S. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions / A.S. Levey, L.A. Stevens // Am J Kidney Dis. – 2010. – Vol. 55. – № 4. – P. 622-627.

105. 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.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – № 7. – P. 529-539.

106. Lyon, A.R. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure / A.R. Lyon, M.A. Samara, D.S. Feldman // Nat Rev Cardiol. – 2013. – Vol. 10. – № 10. – P. 584-598.

107. Mabo, P. Value of myocardial work estimation in the prediction of response to cardiac resynchronization therapy / P. Mabo, E. Samset, A. Hernandez, E. Donal // J Am Soc Echocardiogr. – 2018. – Vol. 31. – № 2. – P. 220-230.

108. Maggioni, A.P. EURObservational research programme: the heart failure pilot survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni, U. Dahlstrom, G. Filippatos [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol.12. – № 10. – P. 1076-1084.

109. Manganaro, R. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasivemyocardial work indices: results from the EACVI NORRE study / R.

Manganaro, S. Marchetta, R. Dulgheru [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2019. – Vol. 20. – № 5. – P. 582-590.

110. Marrouche, N.F. CASTLE-AF investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure / N.F. Marrouche, J. Brachmann, D. Andresen [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – № 5. – P. 417–427.

111. Masarone, D. The effects of device-based cardiac contractility modulation therapy on left ventricle global longitudinal strain and myocardial mechano-energetic efficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction / D. Masarone, M. M. Kittleson, S. De Vivo [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 5866.

112. 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. Mc Donagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599-3726.

113. McHugh, M.L. Interrater reliability: the kappa statistic / M. L. McHugh // Biochem Med (Zagreb). – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. 276-282.

114. Mignot, A. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study / A. Mignot, E. Donal, A. Zaroui // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. – № 10. – P. 1019-1024.

115. M.F. El-Chami, QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / M.F. El-Chami, C. Brancato, J. Langberg // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33. – № 3. – P. 132-138.

116. Minami, Y. Incidence and predictors of early and late sudden cardiac death in hospitalized Japanese patients with new-onset systolic heart failure / Y. Minami, N. Kikuchi, T. Shiga [et al.] // J Arrhythm. – 2021. – Vol. 37. – № 5. – P.1148-1155.

117. Mohri, S. Electric currents applied during refractory period enhance contractility and systolic calcium in the ferret heart / S. Mohri, J. Shimizu, Y. Mika [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2003. –Vol. 284. – № 4. – P. 1119-1123.

118. Morita, H. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure / H. Morita, G. Suzuki, W. Haddad [et al.] // J Card Fail. – 2003. – Vol. 9. – № 1. – P. 69-75.

119. Murphy, S.P. Heart failure with reduced ejection fraction: a review / S.H. Murphy, N.E. Ibrahim; J.L.J. Januzzi // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – № 5. – P. 488-504.

120. Neelagaru, S.B. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration / S.B. Neelagaru, J.E. Sanchez, S.K. Lau [et al.] // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3. – № 10. – P. 1140-1147.

121. Nieminen, M.S. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M.S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – № 22. – P. 2725-2736.

122. Orso, F. Epidemiology of heart failure / F. Orso, G. Fabbri, A.P. Maggioni // Handbook of Experimental Pharmacology . – 2017. – № 243. – P.15-33.

123. Packer, D.L. CABANA investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial / D.L. Packer, J.P. Piccini, K.H. Monahan [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143. – № 14. – P.1377-1390.

124. Packer, D.L. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial / D.L. Packer, D.B. Mark, R.A. Robb [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321. – № 13. – P. 1261-1274.

125. Packer, M. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure / M. Packer, J.R. Carver, R.J. Rodeheffer [et al.] // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325.– № 21.– P. 1468-1475.

126. 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.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – № 4. – P. 418-427.

127. Pocock, S.J. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies meta-analysis Global Group in chronic heart failure / S.J. Pocock,

C.A. Ariti, J.J.V. McMurray [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – № 19. – P.1404-1413.

128. 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, A.A. Voors, S.D. Anker // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200.

129. Prutkin, J.M. Rates of and factors associated with infection in 200 909 medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry/ J.M. Prutkin, M.R. Reynolds, H. Bao [et al.] // Circulation. – 2014. – № 130. – P. 1037-1043.

130. Ranasinghe, I. Institutional variation in quality of cardiovascular implantable electronic device implantation: a cohort study / I. Ranasinghe, C. Labrosciano, D. Horton [et al.] // Ann Intern Med. – 2019. – № 171. – P. 309-317.

131. Rastogi, S. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure / S. Rastogi, S. Mishra, V. Zaca [et al.] // Cardiology. – 2008. – Vol. 110. – № 4. – P. 230-237.

132. Rector, T.S. 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.S. Rector, J.N. Cohn // Am Heart J. – 1992. – Vol. 124. – № 4. – P. 1017-1024.

133. Remppis, A. Altered expression of the Ca (2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy / A. Remppis, T. Greten, B.W. Schafer [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 1996. – № 1313. – P. 253–257.

134. Riedinger M. Quality of life in women with heart failure, normative groups, and patients with other chronic conditions / M. Riedinger, K. Dracup, M.L. Brecht // Am Am J Crit Care. – 2002. – Vol. 11. – № 3. – P. 211-219

135. Röger, S. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration / S. Röger, J. Michels, F. Heggemann [et al.] // J Electrocardiol. – 2014. – Vol. 47. – № 6. – P. 936-940.

136. Ross Agner, B.F. Left ventricular systolic function assessed by global longitudinal strain is impaired in atrial fibrillation compared to sinus rhythm / B.F. Ross Agner, M.G. Katz, Z.R. Williams // J Atr Fibrillation. – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 1437.

137. Ruschitzka, F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex / F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 365. – № 15. – P. 1395-1405.

138. Russell, K. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work / K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – № 33. – P. 724-733.

139. Sartipy, U. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction / U. Sartipy, Ëm.U. Dahlstro, M. Fu [et al.] // JACC Heart Fail. – 2017. – Vol. 5. – № 8. – P. 565-574.

140. Savarese, G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P.M. Becher, L.H. Lund [et al.] // Cardiovasc Res. – 2023. – Vol. 118. – № 17. – P. 3272-3287.

141. Seferovic, P.M. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P.M. Seferovic, P. Ponikowski, S.D. Anker [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21.– № 10. – P.1169-1186.

142. Sengupta, J. Cardiac vagal afferent response in rats during cardiac contractility modulation / J. Sengupta, P. Kannampalli, A. Belligoli [et al.] // FASEB J. – 2015. – № 29. – P. 651-656.

143. Sfairopoulos, D. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and incident atrial fibrillation/atrial flutter in heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials / D. Sfairopoulos, T. Liu, N. Zhang [et al.] // Heart Fail Rev. – 2022. – Online ahead of print.

144. 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.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70. – № 20. – P. 2476-2486.

145. Shamim, W. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure / W. Shamim, M. Yousufuddin, M. Cicoria [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 88. – № 1. – P. 47-51.

146. Shamim, W. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? / W. Shamim, D.P. Francis, M. Yousufuddin // Int J Cardiol. – 1999. – Vol. 70. – № 2. – P. 171-178.

147. Shin, S.H. Would left atrial strain provide a role as a new prognostigator for atrial fibrillation? / S.H. Shin // J Cardiovasc Ultrasound. – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 18-19.

148. Srivatsa, S.S. Finding the sweet spot for non-apical RV pacing - "love's labor's lost or much ado about nothing:" a new angiographic technique to accomplish accurate physiological RV septal pacing in under 5 minutes from venous cannulation (or bust) / S.S. Srivatsa // J Invasive Cardiol. – Vol. 26. – № 3. – P. 140-147.

149. Stanton, T. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. / T. Stanton, R. Leano, T.H. Marwick // Circ Cardiovasc Imaging. – 2009. – Vol. 2. – № 5. – P. 356-364.

150. Stix, G. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure / G. Stix, M. Borggrefe, C. Wolpert [et al.] // Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – № 8. – P. 650-655.

151. Suga, H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption / H. Suga // Am J Physiol. – 1979. – № 236. – P. 498-505.

152. Triposkiadis, F. Global left atrial failure in heart failure / F. Triposkiadis, B. Pieske, J. Butler // Eur J Heart Fail. – 2016. – Vol. 18. – № 11. – P. 1307-1320.

153. Van Der Bijl, P. Roadmap to assess myocardial work / P. van Der Bijl, M. Kostyukevich, M. El Mahdiui [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2019. – Vol. 12. – № 12. – P. 2549-2554.

154. Verberne, H.J. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT/ H.J. Verberne, W. Acampa, C. Anagnostopoulos [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – Vol. 42. – № 12.– P. 1929-1940.

155. Voigt J-U. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry task force to standardize deformation imaging / J-U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-11.

156. Wang, C.-L. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction / C.-L. Wang, Y.-H. Chan, V. C.-C. Wu [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2021. – Vol. 22. – № 3. – P. 348-356.

157. Wang, N.C. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction / N.C. Wang, A.P. Maggioni, M.A. Konstam [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – № 22. – P. 2656 -2666.

158. Whitbeck, M. G. QRS duration predicts death and hospitalization among patients with atrial fibrillation irrespective of heart failure: evidence from the AFFIRM study / M.G. Whitbeck, R.J. Charnigo, J. Shah [et al.] // Europace. – 2014. – Vol. 16. – № 6. – P. 803–811.

159. 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.] // Circ Heart Fail. – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 1-10.

160. Wijesurendra, R.S. Mechanisms of atrial fibrillation / R.S. Wijesurendra, B. Casadei // Heart. – 2019. – Vol. 105. – № 24. – P. 1860-1867.

161. Winter, J. The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by beta1-adrenoceptor signalling / J. Winter, K.E. Brack, G.A. Ng // J Mol Cell Cardiol. – 2011.– Vol. 51. – № 2. – P. 252-262.

162. 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.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol 39. – № 48. – P. 4277-4284.

163. Zhang, F.-F. Cardiac contractility modulation improves cardiac function in a rabbit model of chronic heart failure / F.-F. Zhang, X.-Y. Qi, Y.-X. Li [et al.] // Biomedical Research. – 2017. – Vol. 28. – № 4. – P. 1894-1899.

164. Zhang, F. Cardiac contractility modulation ameliorates myocardial metabolic remodeling in a rabbit model of chronic heart failure through activation of AMPK and PPAR-α pathway / F. Zhang, L. Liu, X. Yuetao [et al.] // Open Med (Wars). – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 365-374.

165. Ziff, O.J. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry/ O.J. Ziff, P.R. Carter, J. McGowan [et al.] // Int J Cardiol. – 2018. – Vol. 252. – P.117-121.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Миннесотский опросник качества жизни.

Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца из-за:

Параметры	Баллы					
1. Отеки голеней, стоп	0	1	2	3	4	5
2. Необходимость отдыха днем	0	1	2	3	4	5
3.Трудности подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
4.Трудности работать дома	0	1	2	3	4	5
5.Трудности с поездками вне дома	0	1	2	3	4	5
6.Нарушения ночного сна	0	1	2	3	4	5
7.Трудности во взаимоотношениях или делах с друзьями или членами семьи	0	1	2	3	4	5
8.Возникли трудности в зарабатывании на жизнь	0	1	2	3	4	5
9.Стало трудно заниматься любимым делом или спортом	0	1	2	3	4	5
10.Возникли проблемы в сексуальной жизни	0	1	2	3	4	5
11.Ограничения в диете	0	1	2	3	4	5
12.Чувство нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
13.Необходимость лежать в больнице	0	1	2	3	4	5
14.Чувство слабости, вялость	0	1	2	3	4	5
15.Необходимость оплаты медицинской помощи	0	1	2	3	4	5
16.Проявилось нежелательное действие препарата	0	1	2	3	4	5
17.Чувство обузы для родных	0	1	2	3	4	5
18.Ощущение потери самоконтроля	0	1	2	3	4	5
19.Чувство беспокойства	0	1	2	3	4	5
20.Стало трудно сосредотачиваться и запоминать	0	1	2	3	4	5
21.Появилась депрессия	0	1	2	3	4	5

П р и м е ч а н и е: Варианты ответов: 0 баллов – нет; 1 балл – очень мало; 2 балла – мало; 3 балла – умеренно; 4 балла – много; 5 баллов – очень много