

Е.К. Курлянская, Д.В. Романовский, Н.А. Якуш, Е.С. Атрощенко, Ю.П. Островский, А.Г. Мрочек

Сравнительный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики, диссинхронии миокарда, качества жизни, толерантности к физической нагрузке у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью с различным ответом на ресинхронизирующую терапию

РНПЦ «Кардиология»

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кардиомиопатия, левый желудочек, конечно-диастолический объем, диссинхрония миокарда, бивентрикулярная электростимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Известны различные ответы после ресинхронизирующей терапии показателей диссинхронии сердца, внутрисердечной гемодинамики, качества жизни, толерантности к физической нагрузке, уровня мозгового натрий-уретического пептида у пациентов с резистентной к медикаментозной терапии сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации NYHA, обусловленные ишемической или дилатационной кардиомиопатией. Поэтому выбор хирургического лечения должен основываться на всех показателях внутрисердечной гемодинамики и диссинхронии сердца.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медико-социальной и экономической проблемой в развитых странах Америки и Европы, а для лечения тяжелых форм ХСН в арсенале клиницистов недостаточно эффективных медикаментозных средств. Поэтому закономерно, что при рефрактерной к фармакотерапии ХСН альтернативой являются различные хирургические способы лечения: реваскуляризация миокарда, коррекция атриовентрикулярной недостаточности, имплантация искусственного левого желудочка, пересадка сердца, а также метод ресинхронизирующей терапии, который может сочетаться со многими хирургическими методиками и являться самостоятельным методом лечения сердечной недостаточности.

Ресинхронизация работы сердца с помощью бивентрикулярной электростимуляции (ЭКС) является современным методом электрофизиологической коррекции выраженной хронической сердечной недостаточности у пациентов с нарушением внутрисердечной проводимости. Метод ЭКС основан на восстановлении измененных функций миокарда, вызванных нарушениями внутрисердечного проведения и предназначен для коррекции несинхронного сокращения сегментов сердечной мышцы [1-3]. Механизмы механической диссинхронии миокарда множественные, поскольку они определяются этиологическими факторами, но в итоге формируется задержка регионарного сокращения и расслабления отдельных сегментов ЛЖ. У многих пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛН) правый желудочек сокращается в период конца диастолы левого желудочка (ЛЖ), что ведет к «выбуханию» межжелудочковой

перегородки в ЛЖ.. Такая асинхрония ведёт к задержке сокращения передне-латерального сегмента, что формирует митральную регургитацию, ускоряющую процесс увеличения камеры ЛЖ [4-7].

В многоцентровых исследованиях было показано, что кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) пациентов с ХСН с дисфункциональным миокардом, рефрактерным к адекватно проводимому медикаментозному лечению и обладающим электромеханической диссинхронией, доказала свою состоятельность как дополнительный способ реальной помощи этим больным. Её применение ведет к улучшению клинического статуса, увеличению переносимости физической нагрузки, функционального состояния миокарда, снижению числа госпитализаций, снижению летальности и смертности, в связи с чем обоснованно относится к первому классу рекомендаций, основанному на доказательной медицине [8-13]. Показаниями для КРТ являются наличие клинически выраженной ХСН III-IV функциональных классов по классификации NYHA, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 35% и расширение комплекса QRS (≥ 120 мс), которое используется как маркер желудочковой диссинхронии [14].

В то же время, по данным разных авторов, у 30-40% больных ХСН с широким комплексом QRS бивентрикулярная ЭКС неэффективна [15,16]. Причины отсутствия эффекта от КРТ могут быть различны: неоптимальное размещение электродов стимулятора [3,8], обширная рубцовая зона после перенесенного инфаркта миокарда [9], неадекватная настройка параметров атриовентрикулярного и межжелудочкового проведения, задаваемая ЭКС, выраженная дилатация ЛЖ, необратимая тяжелая степень митральной регургитации [10,11].

Процент пациентов с положительным ответом на КРТ может быть увеличен при правильной оценке критериев механической диссинхронии и оптимизации положения левожелудочкового электрода. Современные исследователи в качестве диагностических методик предлагают использовать эхокардиографию. Она является более надежным методом, чтобы правильно идентифицировать подходящих кандидатов для сердечной ресинхронизирующей терапии и уменьшить число пациентов, не имеющих положительного эффекта после КРТ [17].

В связи с этим целью нашей работы явилось проведение сравнительного анализа показателей диссинхронии миокарда, внутрисердечной гемодинамики, качества жизни, толерантности к физической нагрузке, уровня BNP в крови у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с положительным ответом и отсутствием эффекта от ресинхронизирующей терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 57 пациентов. Все пациенты поступали в РНПЦ «Кардиология» в период с 2006 по 2010 гг. Средний срок наблюдения пациентов составил 11,6 + 1,0 мес. Основными критериями включения в исследование являлась тяжелая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, рефрактерная к медикаментозной терапии, на фоне ишемической или дилатационной кардиомиопатии, ФВ ЛЖ менее 35%, длительность комплекса QRS более 120 мс, наличие механической диссинхронии миокарда, подтвержденной ЭхоКГ,

недостаточность АВ-клапанов. Критериями исключения из исследования служили: ревматический генез ХСН, аортальная регургитация выше 2-й степени, предполагаемая низкая приверженность пациента к участию в протоколе исследования, психические расстройства, злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Распределение пациентов при поступлении в стационар было следующим: 12 (21%) женщин, 45 (79%) мужчин. При поступлении в стационар средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 1,52$ года: женщин – $56 \pm 3,5$ лет, мужчин – $53,1 \pm 1,7$ лет. В зависимости от способа ресинхронизирующей терапии пациенты были разделены на 2 группы:

1. Первая группа - больные с тяжелой ХСН (n = 26), прооперированные методом сочетанного применения эпикардиальной бивентрикулярной стимуляции сердца и одномоментной коррекции атриовентрикулярной недостаточности различными способами.

2. Вторая группа - больные с тяжелой ХСН (n = 31), прооперированные методом эндокардиальной бивентрикулярной стимуляцией сердца через коронарный синус. Сравнительная характеристика обследуемых лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-социальная характеристика обследуемых лиц (M \pm m; %, абс.)

Характеристика пациентов		Первая группа (n = 26)	Вторая группа (n = 31)	P
Возраст, годы		53,2 \pm 2,2	54,2 \pm 2,1	0,75
Пол	муж.	22 (85)	24 (77)	0,82
	жен.	4 (15)	8 (26)	
Ишемическая кардиомиопатия		14 (54)	15 (48)	0,82
Неишемическая кардиомиопатия		12 (46)	16 (52)	
Сопутствующая патология	ХПН	9 (35)	11 (35)	0,96
	Печеночная дисфункция	13 (50)	10 (32)	0,38
	АГ	11 (42)	8 (26)	0,36
	СД	8 (31)	6 (19)	0,44
ХСН	ФК III	17 (65)	28 (90)	0,43
	ФК IV	9 (35)	3 (10)	
Длительность QRS, мс		172,6 \pm 4,3	168,6 \pm 4,8	0,54

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основному заболеванию, стажу заболевания, ширине комплекса QRS, сопутствующей патологии.

До поступления в стационар все пациенты находились на оптимальном медикаментозном лечении, согласно рекомендациям по лечению ХСН [18]: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы в максимально переносимых дозах под контролем АД, диуретики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды.

У обследуемых пациентов проводился подробный сбор анамнестических данных, осуществлялся объективный осмотр, измерение АД, ЧСС, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях, определялся ФК ХСН по NYHA, выполнялась

эхокардиография (ЭхоКГ). Обследования больных проводились исходно, через 6 и 12 месяцев после сердечной ресинхронизации.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ в М- и В-режимах. Исследование проводилось на ультразвуковой системе VIVID 7 фирмы General Electric с применением датчика 3,5 МГц при синхронной регистрации ЭКГ. Оценивались конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (сДЛА). Степень митральной (MP), трикуспидальной (ТР) и аортальной регургитации (AoP) определялась по глубине распространения регургитирующей струи. Механическую диссинхронию определяли с помощью тканевой доплерографии: определяли пресистолическую аортальную, легочную, межжелудочковую задержки [19].

Мозговой натрий-уретический пептид (BNP) плазмы крови определяли иммунофлюоресцентным методом на диагностической системе «Triage BNP Test». Нормальное значение BNP составило менее 100 пг/мл.

Тридцати одному пациенту была выполнена эндокардиальная имплантация бивентрикулярных ЭКС, двадцати шести пациентам выполнялась эпикардиальная имплантация бивентрикулярных ЭКС с одномоментной хирургической коррекцией атриовентрикулярной недостаточностью.

В связи с наличием жизнеугрожающих нарушений ритма в анамнезе по данным холтеровского мониторирования и повышенным риском внезапной сердечной смерти 14 (25%) пациентам были имплантированы бивентрикулярные ЭКС с функцией дефибриллятора.

Эффект ресинхронизирующей терапии считали положительным при уменьшении КСО пациента по отношению к исходному значению на 10% и более [20]. Пациенты с положительным гемодинамическим откликом на лечение являлись «респондерами», с отсутствием эффекта или отрицательным откликом на лечение являлись «нереспондерами».

Статистическая обработка данных проводилась в программах STATSOFT STATISTICA (версия 7.0). На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения. Данные представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартная ошибка среднего (m). Достоверность межгрупповых отличий средних величин в зависимости от распределения оценивалась при помощи парного t-критерия Стьюдента либо критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Среди пациентов с эпикардиальной имплантацией бивентрикулярных ЭКС и одновременной хирургической коррекцией атриовентрикулярной недостаточности 16 (74%) пациентов имели положительный ответ на лечение, 5 (26%) пациентов не отмечали эффекта от лечения.

Среди пациентов с эндокардиальной имплантацией бивентрикулярных ЭКС через 6 месяцев после имплантации 21 (74%) пациент имели положительный ответ на лечение, 7 (26%) пациентов не отмечали эффекта от лечения. К концу 12-го месяца наблюдения количество «нереспондеров» среди этих пациентов увеличилось до 12 (44%) человек.

Анализ показателей механической диссинхронии до и после имплантации бивентрикулярного ЭКС у «респондеров» и «нереспондеров» не выявил каких-либо достоверных изменений (табл. 1). У всех пациентов, независимо от гемодинамического ответа, наблюдалось недостоверное уменьшение пресистолической аортальной задержки и достоверное уменьшение межжелудочкового проведения.

Таблица 1 - Изменение показателей диссинхронии у «респондеров» и «нереспондеров» к 6-у месяцу наблюдения (M±m)

Показатели	Исходно		6 месяцев	
	Нереспондеры (n=17)	Респондеры (n=40)	Нереспондеры (n=11)	Респондеры (n=24)
Пресистолическая аортальная задержка, мс	180,1±11,0	172,2±4,0	178,4±17,1	163,5±5,9
Межжелудочковая задержка, мс	73,2±4,9	72,5±3,6	40,3±10,5*	34,4±0*

* - p<0,05

Анализ ВСГ у «респондеров» и «нереспондеров» показал, что важным фактором положительного гемодинамического ответа являются исходные размеры и объемы ЛЖ у пациентов с тяжелой ХСН. Чем меньше объемы и размеры полости ЛЖ и выше фракция выброса ЛЖ у пациента исходно, тем больше шансов у него в послеоперационном периоде оказаться в группе «респондеров». По всем основным показателям ВСГ наблюдались достоверные различия в дооперационном периоде у «респондеров» и «нереспондеров» (табл. 2).

Таблица 2 – Исходные показатели ВСГ среди «нереспондеров» и «респондеров»

Показатели	Исходно	
	нереспондеры (n=17)	респондеры (n=40)
КДО (М-режим), мл	410,5±22,4	288±13,2*
КДО (В-режим), мл	441±38,2	288,6±16,4*
КСО (М-режим), мл	315,7±37,2	199,6±12,1*
КСО (В-режим), мл	371,6±37,2	216,9±14,7*
ФВ(М-режим), %	22,8±2,1	30,8±1,3*
ФВ(В-режим), %	18,5±1,7	26,2±1,4*
ЛП, мм	51,6±0,9	49,9±0,7
КДД, мм	85,8±2,0	73,1±1,5*
КСД, мм	76,4±2,2	62,1±1,7*
сДЛА, мм рт ст	48,7±2,3	37,9±1,6*

* - p<0,05

В послеоперационном периоде, независимо от способа КРТ, в группе «респондеров» наблюдалось достоверное уменьшение объемов и размеров ЛЖ, достоверное увеличение ФВ, достоверное уменьшение систолического давления

в легочной артерии. В группе «нереспондеров» эти изменения недостоверны в течение всего периода наблюдения (табл. 3).

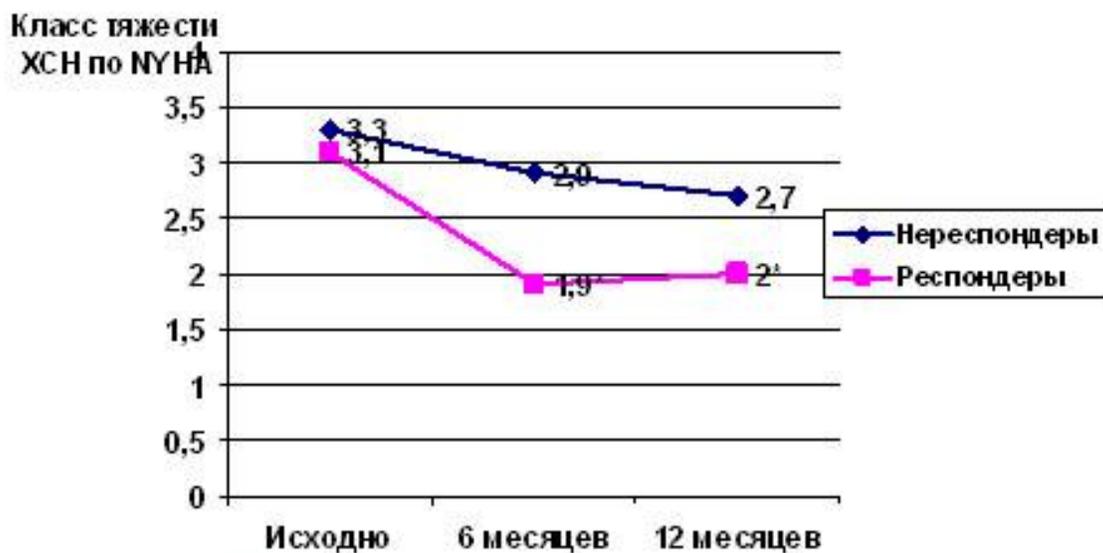
Таблица 3 - Показатели ВСГ среди «нереспондеров» и «респондеров» исходно и после КРТ в течение 12 месяцев наблюдения (M±m)Н – «нереспондеры», Р – «респондеры»

Показатель и	Исходно		6 месяцев		12 месяцев	
	Н (n=17)	Р (n=40)	Н (n=11)	Р (n=24)	Н (n=11)	Р (n=30)
КДО (М-режим), мл	410,5±22, ,4	288±13,2 †	368,6±32, ,4	262,5±13,2 *†	372,7±43, ,1	259,3±18, 3*†
КДО (В-режим), мл	441±38,2	288,6±16, ,4†	400,2±47, ,9	240,9±17,5 *†	363,8±50, ,9	246,7±21, 2*†
КСО (М-режим), мл	315,7±37, ,2	199,6±12, ,1†	287,3±28, ,4	174,8±11,7 *†	277,6±41, ,5	168,9±16, 7*†
КСО (В-режим), мл	371,6±37, ,2	216,9±14, ,7†	324,4±45, ,0	168,5±13,7 *†	292,8±52, ,6	163,6±19, 6*†
ФВ(М-режим), %	22,8±2,1	30,8±1,3 †	21,3±1,7	36,3±1,6*†	28,4±3,5	39,0±2,5* †
ФВ(В-режим), %	18,5±1,7	26,2±1,4 †	20,6±2,4	34,9±1,5*†	22,9±3,5	37,7±2,4* †
ЛП, мм	51,6±0,9	49,9±0,7	50,7±1,1	48,4±0,9	53,2±1,6	46,8±1,4†
КДД, мм	85,8±2,0	73,1±1,5 †	82,8±3,3	70,7±1,7†	81,4±4,3	70,6±2,3†
КСД, мм	76,4±2,2	62,1±1,7 †	73,6±3,4	58,5±2,8†	70,2±5,1	58,1±2,7†
сДЛА, мм	48,7±2,3	37,9±1,6	44,8±1,9	32,7±2,3†	48,4±6,2	31,9±2,3*

† - p<0,05 - достоверность различий между респондерами и нереспондерами

*- p<0,05 – достоверность различий в группе Н и Р в динамике

Похожая тенденция была отмечена в изменении класса тяжести ХСН. В группе «респондеров» наблюдалось достоверное улучшение клинического состояния пациентов, что отражалось в уменьшении класса тяжести ХСН. В группе «нереспондеров» также наблюдалось уменьшение класса тяжести ХСН, однако оно не было достоверным (рисунок 1).

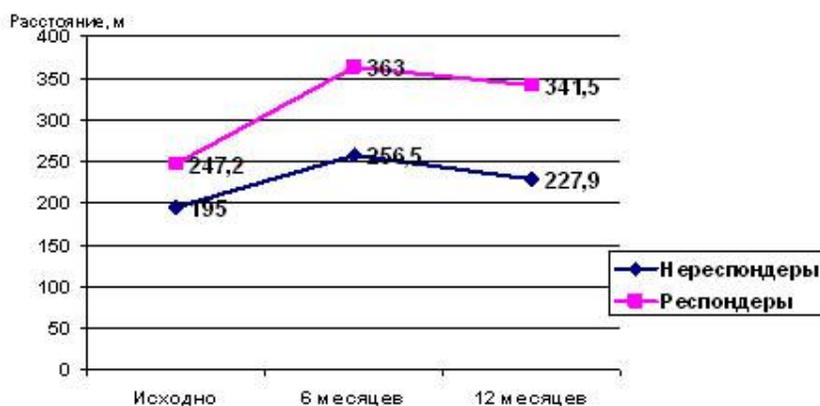


* - $p < 0,05$

* - $p < 0,05$

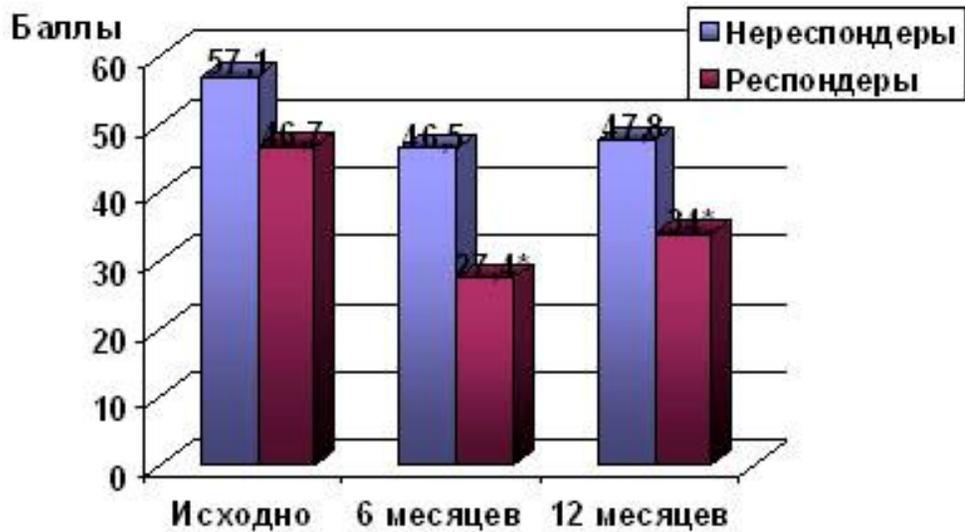
Рисунок 1 – Динамика класса тяжести ХСН по NYHA у пациентов с различным ответом на лечение

Улучшение внутрисердечной гемодинамики приводило к повышению толерантности к физической нагрузке в группе «респондеров». Наблюдалась достоверное увеличение пройденного расстояния за 6 минут через 6 и 12 месяцев после операции (рис.2), а также отмечалось достоверное улучшение качества жизни у «респондеров» независимо от способа ресинхронизирующей терапии (рис.3). В группе «нереспондеров» также отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни по Миннесотскому вопроснику, однако вышеперечисленные изменения не были достоверны (рис. 2,3).



Примечание: * - $p < 0,05$

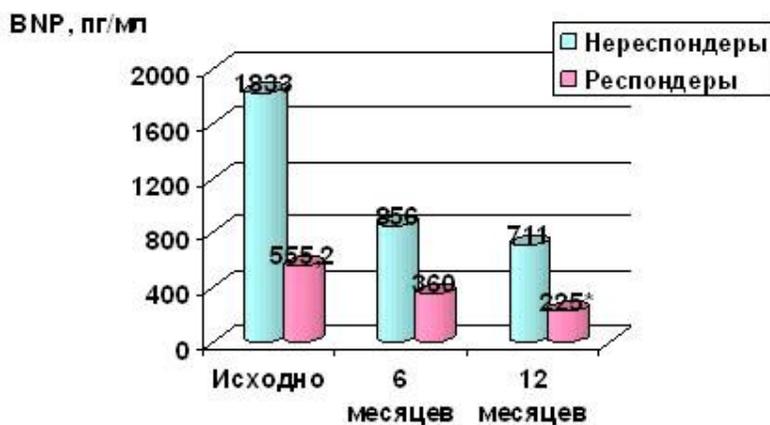
Рисунок 2 – Динамика пройденного расстояния за 6 мин пациентами с различным ответом на лечение



$p < 0,05$

Рисунок 3 – Динамика качества жизни пациентов с различным ответом на лечение

Стоит отметить, что уровень BNP достоверно уменьшался у пациентов с положительным ответом и отсутствием отклика на ресинхронизирующую терапию к концу 12 месяцев наблюдения (рис. 4).



$p < 0,05$

Рисунок 4 – Динамика BNP у пациентов с различным ответом на лечение

Выводы.

1. Кардиоресинхронизирующая терапия, проводимая совместно с коррекцией атриовентрикулярной недостаточности, приводит к статистически значимому положительному эффекту через 6 месяцев после ее выполнения у 76%

пациентов с ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии. Использование эдокардиальной бивентрикулярной стимуляции у сопоставимой группы пациентов приводит к увеличению числа пациентов с отрицательным ответом в 1,8 раза через 12 месяцев после выполнения.

2. При направлении пациентов на кардиоресинхронизирующую терапию следует учитывать не только выраженность межжелудочковой диссинхронии, т.к. она статистически достоверно нормализуется у всех больных к 12-у месяцу после проведенной операции, но и показатели внутрисердечной гемодинамики (объемы и размеры ЛЖ, ФВ ЛЖ, систолическое ДЛА), которые существенно отличаются у пациентов с положительным и отрицательным ответом на данное вмешательство.

Литература

1. Cazeau, S. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy / S. Cazeau [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 1994;17:1974–9.
2. Janousek, J. Cardiac resynchronisation in congenital heart disease / J. Janousek // Heart 2009;95:940–947.
3. Warner Stevenson, L. The Points for Pacing / Lynne Warner Stevenson // JACC, 2003; 42:1460–1462.
4. Douglas, L. Mann and Michael R. Bristow Mechanisms and Models in Heart Failure The Biomechanical Model and Beyond / L. Douglas // Circulation 2005;111;2837–2849.
5. Ypenburg, C. Acute Effects of Initiation and Withdrawal of Cardiac Resynchronization Therapy on Papillary Muscle Dyssynchrony and Mitral Regurgitation / C. Ypenburg [et al.] // JACC 2007;50;2071–2077.
6. Xiao, H. B. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy / H. B. Xiao, C. H. Lee, D. G. Gibson // Br. Heart. J. 1991; 66:443–7.
7. Ypenburg, C. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy / C. Ypenburg [et al.] // Eur Heart J (2008) 29, 757–765.
8. Gregoratos, G. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) / G. Gregoratos [et al.] // Circulation. 2002;106:2145–61.
9. Auricchio, A. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay / A. Auricchio [et al.] // JACC. 2002;39:2026–33.
10. Cleland, J. G. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J. G. Cleland [et al.] // N Engl J Med. 2005;352:1539–49.
11. Bristow, M. R. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators Cardiac-resynchronization therapy with

- or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M. R. Bristow [et al.] // N Engl J Med. 2004;350:2140–50.
12. Bradley, D. J. Cardiac Resynchronization and Death From Progressive Heart Failure A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / D. J. Bradley [et al.] // JAMA 2003;289(6):730–740.
13. Tomohito Inage. Chronic cardiac resynchronization therapy reverses cardiac remodelling and improves invasive haemodynamics of patients with severe heart failure on optimal medical treatment / Inage Tomohito [et al.] // Europace (2008) 10, 379–383.
14. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy // Eur Heart J (2010) 31, 2677–2687.
15. Kass, D. A. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders / D. A. Kass // Rev Cardiovasc Med. 2003;4 Suppl 2:S3–S13.
16. Ghio, S. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration / S. Ghio [et al.] // Eur Heart J (2004) 25 (7): 571–578.
17. Bax, J. J. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? - A critical appraisal / J. J. Bax [et al.] // JACC. 2004. Vol. 44, № 1. P. 1–9.
18. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2008. Т. 8. № 1. 36 с.
19. Winter, S., Nesser, H. J. Echocardiography for cardiac resynchronization. 2007.
20. Yu, C. M. [et al.] // Circulation. 2005, 112: 1580–1586.