

О КРИТЕРИЯХ ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.М.Солдатова, В.А.Кузнецов, Д.С.Малишевская, Л.М.Малишевский, Т.Н.Енина, Е.А.Горбатенко
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Оценить согласованность клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ), проанализировать связь между этими критериями и отдаленной выживаемостью пациентов на фоне СРТ.

Материал и методы исследования. В исследование был включен 141 пациент (77,3% мужчины и 22,7% женщины) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического (65,2%) и неишемического (34,8%) генеза. Средний возраст пациентов составил 58,6 [53,0;66,0] года. Все пациенты имели функциональный класс (ФК) ХСН II-IV по NYHA, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$; QRS ≥ 130 мс и/или блокаду левой ножки пучка Гиса. Средний срок наблюдения составил 45,0 \pm 34,2 месяца. Ответ на СРТ оценивался по следующим критериям: ФК ХСН по NYHA, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ.

Результаты. Было установлено отсутствие согласованности между ЭхоКГ критериями и динамикой ФК по NYHA, между ЭхоКГ критериями (КСО ЛЖ и ФВЛЖ) была выявлена слабая согласованность (k Коэна 0,591 \pm 0,068). Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляцию общей смертности с ответом, оцененным по динамике КСО ЛЖ ($r=-0,486$; $p<0,001$) и слабую обратную корреляцию с ответом, оцененным по динамике ФВЛЖ ($r=-0,297$; $p<0,001$), связь с ФК по NYHA была незначимой ($r=-0,102$; $p=0,298$). Сравнение коэффициентов корреляции показало значимое различие силы связи общей смертности с КСО ЛЖ и ФК по NYHA ($p<0,001$) при отсутствии значимых различий коэффициентов корреляции ФК по NYHA - ФВЛЖ ($p=0,057$) и ФВЛЖ - КСО ЛЖ ($p=0,086$).

Выводы. Сопоставимость результатов оценки эффективности СРТ при использовании разных критериев является низкой. Динамика КСО ЛЖ имеет наиболее сильную связь с общей смертностью в сравнении с другими критериями. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации подхода к оценке ответа на СРТ.

Ключевые слова: выживаемость; смертность; критерии ответа; сердечная ресинхронизирующая терапия; хроническая сердечная недостаточность; эхокардиография

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 03.02.2022 **Исправленная версия получена:** 28.05.2022 **Принята к публикации:** 10.06.2022

Ответственный за переписку: Солдатова Анна Михайловна, E-mail: amsoldatova@mail.ru

А.М.Солдатова - ORCID ID 0000-0001-5389-0973, В.А.Кузнецов - ORCID ID 0000-0002-1970-2606, Д.С.Малишевская - ORCID ID 0000-0003-1226-7442, Л.М.Малишевский - ORCID ID 0000-0002-1025-3728, Т.Н.Енина - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, Е.А.Горбатенко - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

Для цитирования: Солдатова АМ, Кузнецов ВА, Малишевская ДС, Малишевский ЛМ, Енина ТН, Горбатенко ЕА. О критериях ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3): 21-28. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-03>. <https://elibrary.ru/egyhid>

DIFFERENT RESPONSE CRITERIA TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

А.М.Soldatova, В.А.Kuznetsov, D.S.Malishevskaya, L.M.Malishevskii, T.N.Enina, E.A.Gorbatenko
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science,
Tyumen, 111 Melnikaita str.

Aim. To investigate the agreement among different response criteria to cardiac resynchronization therapy (CRT) and long-term mortality in patients with congestive heart failure (CHF).

Methods. The study enrolled 141 patients (men 77.3%; women 22.7%) with CHF (65.2% ischemic and 34.8% non-ischemic etiology). Mean age was 58.6 [53.0;66.0] years. All patients had NYHA II-IV, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$; QRS ≥ 130 ms and/or left bundle branch block. Mean follow-up period was 45.0 \pm 34.2 months. Response to CRT was defined according to dynamics of NYHA functional class, LVEF, and left-ventricular end-systolic volume (LVESV).

Results. Moderate agreement was found among LVEF and LVESV (Cohen's k coefficient 0.591 ± 0.068) while we did not find the agreement among echocardiographic criteria and NYHA. Long-term mortality had moderate negative correlation with LVESV ($r = -0.486$; $p < 0.001$), weak negative correlation with LVEF ($r = -0.297$; $p < 0.001$), no significant correlation with NYHA functional class was found ($r = -0.102$; $p = 0.298$). The correlation among long-term mortality and LVESV was significantly stronger when compared with long-term mortality and NYHA correlation ($p < 0.001$), and no significant differences were found when compared with long-term mortality and LVEF correlation ($p = 0.086$).

Conclusion. Agreement between different criteria to define response to CRT is poor. The strongest correlation with long-term mortality was found for LVESV. This inconsistency among different response criteria severely limits the ability to generalize results over multiple CRT studies.

Key words: survival; mortality; response criteria; cardiac resynchronization therapy; congestive heart failure; echocardiography

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 03.02.2022 **Revision received:** 28.05.2022 **Accepted:** 10.06.2022

Corresponding author: Soldatova Anna, E-mail: amsoldatova@mail.ru

A.M.Soldatova - ORCID ID 0000-0001-5389-0973, V.A.Kuznetsov - ORCID ID 0000-0002-1970-2606, D.S.Malishevskaya - ORCID ID 0000-0003-1226-7442, L.M.Malishevskii - ORCID ID 0000-0002-1025-3728, T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, E.A.Gorbatenko - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

For citation: Soldatova AM, Kuznetsov VA, Malishevskaya DS, Malishevskii LM, Enina TN, Gorbatenko EA. Different response criteria to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3): 21-28. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-3-03>.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является доказанным и эффективным методом лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В многоцентровых исследованиях было продемонстрировано значимое уменьшение симптомов ХСН и смертности на фоне СРТ [1, 2]. По данным литературы около 30% пациентов не отвечают должным образом на СРТ, в связи с чем ведется активный поиск предикторов ответа на СРТ [3-7]. Большинство исследований направлены на оценку исходных клинических и функциональных особенностей пациентов, выявление показателей, связанных с ответом на СРТ и создание прогностических моделей для оценки эффективности проводимой терапии. В то же время очень важно, что между исследователями отсутствует согласованность в том, что считать ответом на СРТ и в каком сроке его следует оценивать. Так, в 26 наиболее цитируемых публикациях, направленных на изучение ответа на СРТ, было использовано 17 различных клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев ответа [8, 9].

Согласованное мнение экспертов Европейских обществ по сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца и кардиоваскулярной визуализации отражает необходимость пересмотра подходов к оценке эффективности СРТ и пересмотра используемых понятий «ответ на СРТ» и «респондер» [10]. В связи с этим актуальными являются сравнение согласованности различных критериев ответа на СРТ в реальной клинической практике, а также анализ связи между различными критериями ответа и отдаленной выживаемостью.

Целью исследования явилась оценка согласованности клинических и ЭхоКГ критериев ответа на СРТ,

анализ связи между этими критериями и отдаленной выживаемостью пациентов на фоне СРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 141 пациент с ХСН (109 мужчин и 32 женщины) из числа включённых в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» [11]. Критерии для имплантации устройств для СРТ: ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA); ФВЛЖ $\leq 35\%$; ширина комплекса QRS 130 мс и более и/или наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Трехкамерные электрокардиостимуляторы с функцией кардиовертора-дефибриллятора (СРТ-Д) были имплантированы 64,5% пациентов. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию в течение 3 месяцев до имплантации в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1]. Средний возраст пациентов на момент имплантации составил 58,6 [53,0;66,0] года. Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Ведение пациентов, клиническое наблюдение, инструментальное (ЭхоКГ, электрокардиография) и лабораторное обследование проводилось через 1, 3, 6 месяцев и последующие каждые 6 месяцев после имплантации. ЭхоКГ была проведена по стандартному протоколу на аппарате фирмы Philips (IE-33, USA) согласно актуальным рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Измерение объемов камер сердца и ФВЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсон. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике.

Ретроспективно ответ на СРТ оценивался в сроке наилучшей динамики показателей в течение всего периода наблюдения (средний срок наблюдения составил $45,0 \pm 34,2$ месяца) по следующим критериям: ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ, КСО ЛЖ. В зависимости от выраженности ответа по каждому критерию пациенты были разделены на 4 группы [12]. Оценивалась согласованность ответа на СРТ, оцененного при использовании

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов (n=141).

Параметр	Значение
Общее число пациентов, n	141
Средний возраст, лет	58,6 [53,0;66,0]
Мужчины/женщины, n (%)	109 (77,3)/32 (22,7)
ХСН неишемического генеза, n (%)	49 (34,8)
ХСН ишемического генеза, n (%)	92 (65,2)
Сахарный диабет, n (%)	25 (17,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	64 (45,4)
Фибрилляция предсердий, n (%)	34 (24,1)
РЧА АВ-соединения, n (%)	15 (10,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (72,3)
БЛНПГ, n (%)	111 (78,7)
Длительность комплекса QRS, мс	$172,87 \pm 26,3$
QRS ≥ 150 мс	112 (79,4)
QRS 130-149 мс	29 (20,6)
ФВЛЖ, %	31 [27;33]
КСО ЛЖ, мл	$168,6 [142,0;207,1]$
КДО ЛЖ, мл	$239,0 [209,0;289,0]$
ФК ХСН NYHA II, n (%)	59 (41,8)
ФК ХСН NYHA III, n (%)	62 (44,0)
ФК ХСН NYHA IV, n (%)	20 (14,2)
иАПФ/АРА, n (%)	136 (96,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	128 (90,8)
Диуретики, n (%)	119 (84,4)
Статины, n (%)	84 (59,6)
Дигоксин, n (%)	39 (27,7)
Верошпирон, n (%)	120 (85,1)
Варфарин, n (%)	43 (30,5)
Дезагреганты, n (%)	88 (62,4)
Антиаритмические препараты, n (%)	24 (17,0)
Имплантация ЛЖ электрода в целевую вену, n (%)	115 (81,6)

Примечание: здесь и далее; РЧА АВ-соединения - радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса; ФК - функциональный класс; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; NYHA - New York Heart Association; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; КСО - конечно-систолический объем; ЛЖ - левый желудочек; КДО - конечно-диастолический объем; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II.

разных критериев. Пациенты считались нереспондерами при развитии отрицательной динамики (увеличение ФК ХСН по NYHA, снижение ФВЛЖ, увеличение КСО ЛЖ). При отсутствии значимых положительных изменений пациенты считались непрогрессорами (ФК по NYHA без изменений, прирост ФВЛЖ $<5\%$, снижение КСО ЛЖ $<15\%$). Пациенты считались респондерами при уменьшении ФК ХСН по NYHA на 1, увеличении ФВЛЖ 5-9%, снижении КСО ЛЖ 15-29%. Пациенты с наиболее выраженной положительной динамикой считались суперреспондерами (уменьшение ФК ХСН по NYHA на 2 ФК, увеличение ФВЛЖ $\geq 10\%$, снижение КСО ЛЖ $\geq 30\%$).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения была оценена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального - в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом. При анализе количественных показателей в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей в несвязанных группах был использован Хи-квадрат. Для оценки степени согласованности между критериями ответа на СРТ был определен коэффициент каппа Коэна (κ). При значении коэффициента κ менее 0,2 отмечали отсутствие согласованности; от 0,21 до 0,39 согласованность считали минимальной; от 0,40 до 0,59 - слабой; от 0,6 до 0,79 - умеренной; от 0,8 до 0,9 - сильной; более 0,9 - почти идеальной [13]. Для оценки связи ответа на СРТ с общей смертностью был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Кендалла. За достоверность различий был принят уровень $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке ответа на СРТ по динамике ФК по NYHA 67 пациентов (47,5%) являлись респондерами, 15 пациентов (10,6%) - суперреспондерами. У 56 пациентов (39,7%) ФК не изменился, и они были идентифицированы как непрогрессоры, у 3 пациентов (2,1%) произошло увеличение ФК по NYHA в динамике (нереспондеры) (рис. 1).

При оценке ответа по динамике ФВЛЖ было выявлено наибольшее количество суперреспондеров - 57 пациентов (40,4%), 33 пациента (23,4%) являлись респондерами, 36 пациентов (25,5%) - непрогрессорами и 15 пациентов (10,6%) были идентифицированы как нереспондеры (рис. 1).

Пятьдесят пациентов (35,5%) были суперреспондерами при оценке ответа по динамике КСО ЛЖ, 28 пациентов (19,9%) были респондерами. Значимая динамика отсутствовала у 49 пациентов (34,8%) (непрогрессоры), а 14 пациентов (9,9%) были идентифицированы как нереспондеры (рис. 1).

Таким образом, наименьший процент нереспондеров (2,1%) и в то же время наименьший процент суперреспондеров (10,6%) был выявлен при оценке ответа по динамике ФК ХСН по NYHA, а наибольший процент суперреспондеров (40,4%) при оценке ответа, основанной на динамике ФВЛЖ.

Из 141 пациента 55 (39%) умерли в течение периода наблюдения. Частота имплантации комбинированных систем с функцией кардиоверсии-дефибрилляции не отличалась значимо между умершими и выжившими пациентами и составила 56,4% случаев против 69,8% случаев соответственно ($p=0,105$). Частота имплантации левожелудочкового электрода в целевую вену также не отличалась между умершими и выжившими пациентами (75% против 86%, $p=0,118$). Среди умерших пациентов было установлено следующее количество пациентов с положительным ответом на СРТ (респондеры+суперреспондеры): 16 пациентов (29,1%) при оценке эффективности СРТ по снижению КСО ЛЖ, 29 пациентов (51,8%) при оценке динамики ФК по NYHA и 28 пациентов (50%) при оценке ФВЛЖ. Среди выживших пациентов не было ни одного нереспондера при оценке ответа по динамике КСО ЛЖ и ФК по NYHA. Графики выживаемости пациентов в зависимости от выраженности ответа, оцененного по разным критериям представлены на рис. 2.

Хотя бы по одному критерию положительный ответ на СРТ продемонстрировали 118 пациентов (83,7%). У 48 пациентов (34,0%) был зарегистрирован ответ на СРТ одновременно по трем критериям (ФК по NYHA, ФВЛЖ, КСО ЛЖ) и только 36 пациентов (25,5%) продемонстрировали положительный ответ по всем критериям и были живы в течение периода наблюдения. В то же время 93 пациента (66%) были определены, как нереспондеры или непрогрессоры хотя бы по одному критерию ответа (ФК по NYHA, ФВЛЖ, КСО ЛЖ) на СРТ.

При анализе коэффициента κ было установлено отсутствие согласованности между ЭхоКГ критериями и оценкой динамики ФК по NYHA в качестве критерия ответа на СРТ (κ Коэна менее 0,2). Между ЭхоКГ критериями (динамика КСО ЛЖ и ФВЛЖ)

была выявлена слабая согласованность (κ Коэна 0,5) (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил значимую умеренную обратную корреляцию общей смертности с ответом, оцененным по динамике КСО ЛЖ и слабую обратную корреляцию с ответом, оцененным по динамике ФВЛЖ, связь с ФК по NYHA была незначимой (табл. 3). Сравнение коэффициентов корреляции показало значимое различие силы связи общей смертности с КСО ЛЖ и ФК по NYHA ($p<0,001$) при отсутствии значимых различий коэффициентов корреляции ФК по NYHA - ФВЛЖ ($p=0,057$) и ФВЛЖ - КСО ЛЖ ($p=0,086$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на более чем 20-летнюю историю применения СРТ и большое количество проведенных исследований, до сих пор нет единого мнения о том, какие критерии наиболее объективно отражают ответ на СРТ. В ранних исследованиях для оценки эффективности СРТ использовали динамику клинических показателей. Так, в исследованиях MIRACLE, MUSTIC SR и MIRACLE ICD было показано, что СРТ способна повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать ФК ХСН по NYHA, повышать максималь-

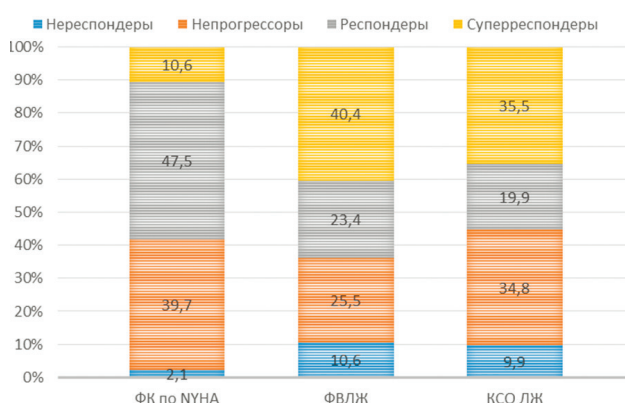


Рис. 1. Распределение ответа на СРТ при использовании разных критериев: динамика ФК ХСН по NYHA, динамика ФВЛЖ, динамика КСО ЛЖ.

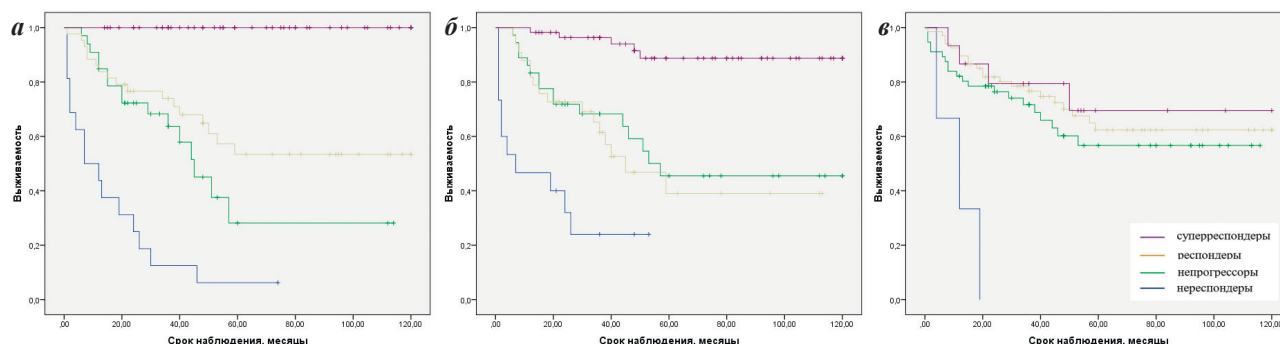


Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от: а - динамики КСО ЛЖ (Log Rank test: нереспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,001$; непрогрессоры vs респондеры $p=0,167$; суперреспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,001$); б - динамики ФВЛЖ (Log Rank test: нереспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,05$; непрогрессоры vs респондеры $p=0,280$; суперреспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,001$); в - динамики ФК ХСН по NYHA (Log Rank test: нереспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,05$; непрогрессоры vs респондеры $p=0,386$; суперреспондеры vs непрогрессоры $p=0,381$; суперреспондеры vs респондеры $p=0,748$).

ное потребление миокардом кислорода, и увеличивать дистанцию, пройденную по тесту 6-минутной ходьбы [14-16]. В более поздних исследованиях в качестве критериев ответа была использована динамика показателей обратного ремоделирования ЛЖ (КСО ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, ФВЛЖ) [17]. В ряде крупных многоцентровых исследований для оценки эффективности СРТ в качестве конечных точек использовались госпитализация по поводу ХСН, общая смертность и сердечно-сосудистая смертность, подразумевающая, что наступление таких событий наиболее объективно отражает эффект СРТ [18, 19].

Однако, сопоставимость результатов при использовании разных критериев ответа является низкой. При попарном сравнении одиннадцати различных критериев ответа только в 7,6% случаев была выявлена сильная степень связи [8, 9]. С.М. Yu и соавт. при обследовании 141 пациента не было выявлено связи между уменьшением КСО ЛЖ и улучшением ФК по NYHA, увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни на фоне СРТ [20]. В исследовании G.V. Bleeker и соавт. при сравнении эхокардиографического (динамика КСО ЛЖ) и клинического ответа на СРТ (динамика ФК по NYHA) сопоставимость оценки ответа составила 76% [21]. В исследовании MIRACLE корреляция между изменениями КДО ЛЖ и ФК по NYHA была слабой ($r=0,13$) также, как и корреляция между динамикой теста 6-минутной ходьбы и ФВЛЖ ($r=0,15$) [8, 14]. Было показано, что пациенты со снижением КСО ЛЖ <15% демонстрируют сопоставимую динамику клинических и функциональных показателей на фоне СРТ в сравнении с пациентами со снижением КСО ЛЖ 15-29%, а также сопоставимые уровни отдаленной выживаемости [6]. Полученные в работе данные подтверждают результаты других исследований о том, что взаимосвязь между клиническим, функциональным улучшением и выживаемостью не является абсолютной. Нами была выявлена слабая согласованность между ЭхоКГ критериями и отсутствием связи между ЭхоКГ критериями и динамикой ФК по NYHA.

Таким образом, при использовании разных критериев даже в одной популяции одни и те же пациенты могут быть идентифицированы как респондеры, так и как нереспондеры. В исследовании PROSPECT 56% были респондерами при оценке ответа по изменению эхокардиографических показателей и 69% - при оценке клинических показателей [17]. Гетерогенный подход к оценке ответа на СРТ может приводить как к неверной тактике ведения пациентов в клинической практике, так и к неадекватной интерпретации результатов исследований, направленных на поиск предикторов ответа на СРТ.

Таблица 2.

Степень согласованности критериев ответа на СРТ

Критерий, используемый для оценки ответа на СРТ	ФВЛЖ	ФК ХСН по NYHA
КСО ЛЖ	0,591±0,068*	0,192±0,083
ФВ ЛЖ	-	0,168±0,083

Примечание: здесь и далее СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия; * слабая согласованность.

Нами было выявлено сопоставимое суммарное количество пациентов с положительным ответом на СРТ (респондеры и суперреспондеры) при использовании разных критериев, однако по нашим данным согласованность между критериями была слабой или отсутствовала вовсе. К тому же количество суперреспондеров при оценке ЭхоКГ критериев существенно превышало таковое в сравнении с оценкой динамики ФК по NYHA, а количество нереспондеров было наименьшим при использовании динамики ФК по NYHA в качестве критерия ответа.

Возможность использования смертности в качестве критерия оценки эффективности СРТ остается спорной. В некоторых исследованиях оценивалась только смертность от прогрессирования ХСН, либо сердечно-сосудистая смертность, в других работах - общая смертность. Представляется логичным, что пациенты, умершие от прогрессирования ХСН на фоне СРТ должны быть идентифицированы как нереспондеры, в то же время остается не ясным, в какую группу следует отнести умерших пациентов со значимым ЭхоКГ и клиническим улучшением на фоне СРТ при использовании в качестве ответа общей смертности. В нашем исследовании в качестве конечной точки оценивалась общая смертность. Ни один из выживших пациентов не был нереспондером при использовании в качестве критерия ответа динамики КСО ЛЖ и ФК по NYHA. В то же время около половины умерших пациентов были респондерами или суперреспондерами при оценке динамики ФВ ЛЖ (50%) и ФК по NYHA (51,8%).

Считается, что в сравнении с другими критериями динамика КСО ЛЖ на фоне СРТ в большей степени связана со смертностью [22-25], что было подтверждено и в нашем исследовании. В сравнении с динамикой ФК ХСН по NYHA динамика КСО ЛЖ имела значимо более сильную степень связи с общей смертностью. Также в сравнении с динамикой ФВЛЖ степень связи была более сильной, однако различия не достигли степени достоверности, что вероятно, может быть связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование. T.Nakai и соавт. продемонстрировали, что динамика ФК по NYHA имела наиболее сильную связь с общей смертностью [26]. Вероятно, результаты T.Nakai можно объяснить тем, что у большей части пациентов (70%), из числа включенных в исследование, был III ФК ХСН по NYHA и лишь 14% пациентов имели II ФК ХСН. В то время как у значительной части пациентов (42%), включенных в наше исследование, исходно был II ФК ХСН по NYHA, то есть у них была меньшая выраженность клинических проявлений ХСН, к тому же период наблюдения в исследовании T.Nakai и соавт. составил 6 месяцев. Ранее было показано, что для оценки клинического ответа в большинстве случаев достаточно одного послеоперационного года, в то время как процесс обратного ремоделирования ЛЖ может продолжаться в среднем до двух лет после имплантации [6, 27]. Следовательно, у авторов отсутствовала возможность для полноценного и объективного анализа динамики ФВЛЖ и КСО ЛЖ на фоне проведения СРТ.

В нашем исследовании трехкамерные устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора были имплантированы 64,5% пациентов, в то время как остальным пациентам имплантировали СРТ-Р. Первичная профилактика внезапной сердечной смерти у пациентов с неишемической кардиомиопатией при выраженном ответе на ресинхронизацию с восстановлением ФВЛЖ требует обсуждения. Стоит отметить, что данные крупного обзорного регистра свидетельствуют о более низком уровне смертности у больных, которым имплантировались комбинированные устройства [28]. В то же время результаты исследования DANISH, в котором сравнивалось применение СРТ без функции дефибриллятора с устройствами СРТ-Д у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии, имеющих показаниям для ресинхронизации было показано, что дополнение функции дефибрилляции с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти при ХСН в этой группе пациентов не ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин (и сердечно-сосудистой смерти) на фоне проведения СРТ [29].

В отечественных клинических рекомендациях по лечению ХСН и применению СРТ 2017-2018 годов указано, что комбинированные системы следует предпочесть у больных, нуждающихся во вторичной профилактике, либо первичной профилактике внезапной сердечной смерти при отсутствии выраженной коморбидности и относительно молодом возрасте пациентов [1, 30]. В рекомендациях по лечению ХСН Европейского общества кардиологов от 2021 года указано, что ввиду отсутствия четких доказательств преимущества СРТ-Д при выборе типа устройств стоит следовать концепции совместного принятия решений, принимая во внимание как клинические данные, так и желание пациентов [2]. В консенсусном документе Европейских обществ по сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца и кардиоваскулярной визуализации выражена схожая позиция о необходимости индивидуального принятия решения между устройствами СРТ и СРТ-Д с учетом возраста, коморбидности пациентов и исходного риска развития внезапной сердечной смерти [10]. Следует отметить, что практически все устройства для СРТ без функции дефибрилляции в нашем центре были имплантированы до 2012 года, в дальнейшем пациентам, имеющим показания для СРТ, за исключением единичных случаев, были имплантированы комбинированные устройства. Более 80% устройств без функции дефибрилляции были имплантированы пациентам с неишемическим генезом кардиомиопатии, имевшим преимущественно III и IV ФК ХСН, что соответствовало действующим на тот момент клиническим рекомендациям по применению СРТ при ХСН.

СРТ ведет к достижению основных целей лечения ХСН: замедлению прогрессирования ХСН, устранению симптомов ХСН, улучшению качества жизни, уменьшению количества госпитализаций, улучшению прогноза. Также могут различаться и механизмы действия СРТ в каждом конкретном случае, что создает определенные трудности в оценке эффективности СРТ в реальной клинической практике. Что важнее,

улучшить качество жизни или продлить жизнь пациенту с выраженной ХСН? Очень важный вопрос, решение которого требует индивидуального подхода к каждому пациенту. Так, например, для пациента со II ФК ХСН по NYHA наиболее значимым эффектом будет замедление прогрессирования ХСН, и у такого пациента не будет наблюдаться выраженного улучшения ФК ХСН. Для пациента с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда улучшение прогноза, будет гораздо более значимым, чем уменьшение объемов полости ЛЖ, а при наличии симптомной ХСН III-IV ФК наиболее важным для пациента является уменьшение симптомов ХСН, улучшение качества жизни и профилактика декомпенсаций, даже в отсутствии выраженного обратного ремоделирования. То есть, цель лечения может отличаться у разных пациентов. Однако, в реальной клинической практике эффективность СРТ не оценивается с позиции улучшения прогноза. В большинстве случаев врачи ориентируются на улучшение качества жизни и улучшение функциональных показателей. По результатам анализа крупных исследований, проведенного J.G.Cleland и соавт., для врачей и пациентов уменьшение симптомов и повышение толерантности к физической нагрузке имеют большее значение в оценке эффективности терапии, чем конечный исход заболевания [31]. В то же время авторы отмечают, что это не всегда верно, так как ответ на СРТ, характеризующийся клиническим и функциональным улучшением не всегда связан с лучшей выживаемостью, что было подтверждено и в нашем исследовании.

Таким образом, в связи с индивидуальными клиническими и гемодинамическими особенностями ответа на ресинхронизацию в каждом конкретном случае, с учетом выявленной низкой согласованности между разными критериями ответа становится очевидной необходимость комплексного подхода к оценке эффективности СРТ. В реальной клинической практике не следует оценивать эффективность СРТ по одному изолированному критерию.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Исследование имело ретроспективный дизайн, было проведено на небольшой выборке пациентов в одном центре. Существенным ограничением исследования является то, что оценка ответа на СРТ проводилась не в фиксированные конкретные сроки после имплантации, а в течение всего периода наблюдения для каждого конкретного пациента, что могло существенно повлиять на полученные результаты.

Анализ внутри- и межисследовательской вариабельности ЭхоКГ критериев нами не проводился, в связи с чем ограничением исследования являются вероятные погрешности оценки ЭхоКГ критериев.

Таблица 3.

Связь критериев ответа на СРТ с общей смертностью

Критерий, используемый для оценки ответа на СРТ	КСО ЛЖ	ФВЛЖ	ФК ХСН по NYHA
Общая смертность	$r=-0,486$ $p<0,001$	$r=-0,297$ $p<0,001$	$r=-0,102$ $p=0,298$

В работе оценивались только наиболее часто используемые критерии оценки ответа на СРТ. Ранее было показано, что уровни медиаторов воспаления и маркеров миокардиального фиброза имеют значимую связь с эффективностью СРТ, также для предсказания ответа на СРТ могут быть использованы показатели спекл трекинг ЭхоКГ с оценкой двух- и трехмерного стрейна [32, 33]. Однако, в представленной работе уровни биохимических маркеров, показатели спекл трекинг ЭхоКГ нами не оценивались. Также нами не проводилась оценка вы-

раженности функционального и клинического ответа на СРТ в группах с разным генезом ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставимость результатов оценки эффективности СРТ при использовании разных критериев является низкой. Динамика КСО ЛЖ имеет наиболее сильную связь с общей смертностью в сравнении с другими критериями. Необходимы дальнейшие исследования для стандартизации подхода к оценке ответа на СРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S): 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S): 8-158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35): 3427-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
3. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting Cardiac Resynchronization Therapy in Nonresponders. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8): 1060-1065. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.007>.
4. Tomassoni G. How to Define Cardiac Resynchronization Therapy Response. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2016; S1-S7. <https://doi.org/10.19102/icrm.2016.070003>.
5. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Failure Reviews*. 2019;24: 41-54. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9734-8>.
6. Кузнецов ВА, Солдатова АМ, Енина ТН, и др. Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию? *Терапевтический архив*. 2019;91(12): 10-15 [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Enina TN, et al. Does the lack of left ventricular reverse remodeling always mean nonresponse to cardiac resynchronization therapy? *Therapeutic Archive*. 2019;91(12): 10-15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000102>.
7. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2016;38(19): 1463-1472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw270>.
8. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;121(18): 1985-1991. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778>.
9. Rodrigues I, Abreu A, Oliveira M, et al. Impact on long-term cardiovascular outcomes of different cardiac resynchronization therapy response criteria. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(12): 961-969. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.02.010>.
10. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(12):2349-2369. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2046>.
11. Кузнецов ВА, Колунин ГВ, Харац ВЕ, и др. «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года [Kuznetsov VA, Kolunin GV, Harats VE, et al. Register of the operations performed cardiac resynchronization therapy. Certificate of state registration of the database no. 2010620077 dated February 1, 2010. (In Russ.)].
12. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2014;130(1): 87-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>.
13. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012;22(3): 276-82.
14. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(15): 1985-1990. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9>.
15. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. The Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. *N Engl J Med*. 2001;344: 873-880. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103223441202>.
16. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20): 2685-2694. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2685>.
17. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20): 2608-2616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120>.
18. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-

- HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3: 481-489. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(01\)00176-3](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00176-3).
19. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail.* 2000;6: 276-285. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2000.9501>.
20. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005; 112: 1580-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538272>.
21. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97(2): 260-263. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.030>.
22. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(6): 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>.
23. Bertini M, Höke U, van Bommel RJ, et al. Impact of clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy on long-term survival. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(8): 774-781. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes290>.
24. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(5): S42-S46. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.007>.
25. Boidol J, Średniawa B, Kowalski O, et al. Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronisation Trial (TRUST CRT) Investigators. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. *Europace.* 2013;15(6): 835-844. <https://doi.org/10.1093/europace/eus390>.
26. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, et al. What are the expectations for cardiac resynchronization therapy? A Validation of two response definitions. *J Clin Med.* 2021;10(3): 514. <https://doi.org/10.3390/jcm10030514>.
27. Чумарная ТВ, Любимцева ТА., Солодушкин СИ, и др. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7): 4531. [Chumarnaya TV, Lyubimtseva TA, Solodushkin SI, et al. Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7): 4531. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4531>
28. Bogale N, Priori S, Cleland JG, et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1): 61-73. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr158>.
29. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13): 1221-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>.
30. Ревিশвили АШ, Бойцов СА, Давтян КВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. [Revishvili AS, Boytsov SA, Davtyan KV, et al. Electrophysiology study, catheter ablation and cardiac implantable electronic devices guidelines. 2017. (In Russ.).]
31. Cleland JG, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Failure Reviews.* 2012;17(6): 755-766. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9268-9>.
32. Енина ТН, Кузнецов ВА, Солдатова АМ, и др. Биохимические аспекты гендерных различий ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Журнал Сердце.* 2017;(2): 103-109 [Enina TN, Kuznetsov VA, Soldatova AM, et al. Biochemical aspects of gender differences in the response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of the Heart.* 2017;(2): 103-109. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18087/rhj.2017.2.2323>
33. Donal E, Delgado V, Magne J, et al. Rational and design of EuroCRT: an international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(10): 1120-1127. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex021>.