

Ю.В.Ставцева¹, С.В.Виллевалде¹, А.С.Воробьев²,
Д.Н.Фролов², Т.А.Гусаим², А.В.Свешников², Ж.Д.Кобалава¹

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Российский университет дружбы народов, ²ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ

С целью изучения дополнительных критериев, которые могут использоваться при отборе больных для сердечной ресинхронизирующей терапии обследованы 45 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, медиана возраста которых составила 61 год, медиана продолжительности комплекса QRS - 161,1 мс (120-230 мс), у большинства пациентов (68,9%) была документирована ишемическая кардиомиопатия.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, механическая диссинхрония, сердечная ресинхронизирующая терапия, электрокардиография, эхокардиография

To study additional criteria which can be used when selecting subjects for cardiac resynchronization therapy, 45 patients with chronic heart failure were examined (median age: 61 years; mean QRS width: 161.1 ms [120-230 ms], in the majority of patients (68.9%), ischemic cardiomyopathy was documented.

Key words: ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure, mechanical dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy, electrocardiography, echocardiography.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является высокоэффективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости, который наряду с улучшением функционального статуса и некоторых эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров, способствует уменьшению смертности и количества госпитализаций по поводу ХСН [1-4]. В соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями вмешательство показано пациентам с ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 35% и продолжительностью комплекса QRS более 120 мс [5, 6]. Несмотря на благоприятный эффект СРТ, по данным большинства исследований клинический и ЭхоКГ ответы на вмешательство наблюдаются только у 60-80% больных, перенесших имплантацию устройства [1]. Среди факторов, которые могут оказывать влияние на эффективность вмешательства, следует выделить этиологию ХСН, пол, морфологию и продолжительность комплекса QRS, которая является единственным маркером диссинхронии, используемым в настоящее время с целью предоперационного отбора пациентов.

Следует отметить, что увеличение продолжительности QRS даже у пациентов с типичной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) не всегда свидетельствует о наличии механической диссинхронии (МД). Так, по данным J.W.Fung и соавторов [7] у некоторых пациентов с ХСН и БЛНПГ локальные нарушения проводимости могут отсутствовать. По данным трехмерного анатомического картирования в ряде случаев при наличии типичной БЛНПГ наблюдалось однородное замедление активации эндокарда, которое встречалось и у здоровых лиц. И, напротив, у части больных была зарегистрирована отсроченная деполяризация в области задней и боковых стенок ЛЖ. Таким образом, продолжительность комплекса QRS на поверхностной

ЭКГ не всегда позволяет с достаточной точностью охарактеризовать последовательность активации отдельных сегментов миокарда и не является достоверным маркером МД [8-10]. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение дополнительных критериев, которые могут использоваться при отборе больных для сердечной ресинхронизирующей терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное неконтролируемое одноцентровое исследование включено 45 пациентов, перенесших имплантацию устройства для СРТ с функцией имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с июля 2008 г. по июль 2013 г. (табл. 1). Медиана возраста больных составила 61 год. Тяжесть ХСН соответствовала IV функциональному классу (ФК) по NYHA у 9 пациентов (20%), II ФК - у 28 пациентов (62,2%), III ФК - у 8 пациентов (17,8%). Медиана продолжительности комплекса QRS составила 161,1 мс (120-230 мс). У большинства пациентов (68,9%, n=31) была документирована ишемическая кардиомиопатия. Полная БЛНПГ была зарегистрирована в 41 случае (91,1%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) - 4 (8,9%). Медиана продолжительности наблюдения составила 29,3 месяца (10,3-79,3 месяца).

В базе данных исследования регистрировались основные клинико-демографические данные исследуемой популяции. При оценке анамнестических данных учитывались длительность симптомов ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН, наличие сопутствующих заболеваний. Определение ФК ХСН в соответствии с классификацией NYHA осуществлялось с учетом данных, полученных при анализе медицинской документации.

В ходе наблюдения после перенесенного вмешательства оценивали ФК ХСН по NYHA (посредством телефонного опроса и/или во время посещения па-

циентом клиники), осуществляли проверку работы и перепрограммирование устройства, электро- и ЭхоКГ-исследования.

По ЭКГ оценивали ритм сердца, морфологию комплекса QRS и продолжительность базовых интервалов (PQ, QRS, QT). Поскольку величина комплекса QRS

Таблица 1.

Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Значения
Демографические характеристики	
Возраст, лет, медиана (диапазон)	61 (32-81)
Мужчины, n (%)	34 (75,6%)
Сердечно-сосудистые заболевания	
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	31 (68,9%)
Инфаркт миокарда, n (%)	27 (60,0%)
Артериальная гипертония, n (%)	25 (55,6%)
Функциональный класс по NYHA, n (%)	
• II	8 (17,8%)
• III	28 (62,2%)
• IV	9 (20,0%)
ЧПП ₁₂ , медиана (диапазон)	2 (0-4)
Фибрилляция предсердий	
• Пароксизмальная форма, n (%)	13 (28,9%)
• Непароксизмальные формы, n (%)	5 (11,1%)
Желудочковые нарушения ритма сердца	
• Неустойчивая ЖТ, n (%)	4 (8,9%)
• Устойчивая ЖТ, n (%)	6 (13,3%)
• Частая ЖЭ (более 10/час), n (%)	10 (22,2%)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	10 (22,2%)
Анемия, n (%)	8 (17,8%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	16 (35,6%)
Хронические заболевания легких, n (%)	4 (8,9%)
Результаты объективных исследований:	
Электрокардиография:	
Полная БЛНПГ, n (%)	41 (91,1%)
Полная БПНПГ, n (%)	4 (8,9%)
Продолжительность комплекса QRS	
• ≥ 150 мс, n (%)	27 (60,0%)
• 120-150 мс, n (%)	18 (40,0%)
QRS (мс), медиана (диапазон)	161 (120-230)
Эхокардиографическое исследование:	
ФВ ЛЖ, % , медиана (диапазон)	28 (15-36)
КДО (мл), медиана (диапазон)	236 (142-394)
КСО (мл), медиана (диапазон)	164 (95-323)

здесь и далее, ЧПП₁₂ - частота госпитализаций за предшествующие 12 мес, ЖТ - желудочковая тахикардия, ЖЭ - желудочковая экстрасистолия, БЛНПГ и БПНПГ - блокада левой и правой ножек пучка Гиса, ФВ - фракция выброса, ЛЖ - левый желудочек, КДО и КСО - конечный диастолический и систолический объемы.

может быть занижена при автоматическом измерении, данный параметр дополнительно измеряли вручную. Трансторакальное ЭхоКГ исследование выполнялось на оборудовании экспертного класса (аппарат Vivid 7, General Electrics, США). Во время процедуры использовали стандартные проекции, обеспечивающие регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации. Метод оценки глобальной сократимости ЛЖ (метод Тейхольца или метод Симпсона) выбирали с учетом различных факторов (возможности визуализации, наличие нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ) в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении. Помимо стандартного протокола ЭхоКГ оценивали параметры МД в М-режиме, режиме импульсно-волнового и тканевого доплера (ТД, табл. 2) [11-12].

Определение ответа на СРТ

При оценке эффективности вмешательства использовали следующие конечные точки:

- Смертность и госпитализации по поводу ХСН.
- Функциональный ответ (ФО) на СРТ: уменьшение выраженности явлений ХСН на 1 и более ФК (NYHA).
- Эхокардиографический ответ (ЭО) на СРТ: уменьшение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ на 15% и более [13].

Полным ответом (ПО) на вмешательство называлось сочетание ФО и ЭО на СРТ. Частичный ответ (ЧО) на вмешательство регистрировался при наличии только ФО или ЭО на СРТ. Оценка ЭО или ФО выполнялась не ранее чем через 6 месяцев после имплантации устройства.

Статистический анализ

Для первичной обработки данных использовались методы описательной статистики (данные представлены в виде медиана [диапазон значений]). При оценке межгрупповых различий для количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением полученных результатов. С целью определения межгрупповых различий для качественных переменных выполнялось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Для определения значений переменных, позволяющих наиболее оптимальным образом прогнозировать ответ на СРТ, выполнялось построение ROC-кривых. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica (версия 8.0).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения умерли два пациента (5,7%). Один случай смерти был обусловлен инфекционным эндокардитом, диагностированным через 2 месяца с момента вмешательства. У одного пациента наиболее вероятно смерть была обусловлена прогрессированием ХСН (продолжительность наблюдения 8 месяцев). Пять пациентов (11,1%) выбыли из наблю-

дения в связи с утратой контакта, однако поскольку во всех случаях были зарегистрированы клинические, электро- и ЭхоКГ-данные, полученные не ранее чем через 6 месяцев после имплантации устройства, представленные больные были включены в анализ эффективности вмешательства.

Ответ на вмешательство наблюдался у 72,1% (n=31) пациентов (ПО - 44,2%, ЭО - 9,3%, ФО - 18,6%, рис. 1). Выявлены следующие особенности ЭО на СРТ (рис. 2): уменьшение КСО на 30% и более отмечалось у 34,9% (n=15) пациентов (суперреспондеры), на 15-30% - у 20,9% (n=9) пациентов (респондеры), менее чем на 15% - у 30,2% (n=13) пациентов (нон-респондеры). У 14,0% (n=6) больных было зарегистрировано увеличение КСО на 15% и более (отрицательные респондеры). Среди пациентов, у которых был зарегистрирован ФО (n=27) на вмешательство (рис. 3), уменьшение выраженности ХСН на один ФК наблюдалось в 55,6% случаев (n=15), на два ФК - в 37,0% случаев (n=10), на три ФК - в 7,4% случаев (n=2).

В группах пациентов, у которых наблюдался (n=24) и отсутствовал (n=19) ЭО на СРТ были продемонстрированы статистически значимые различия

для сывороточных концентраций натрия и холестерина, продолжительности комплекса QRS и параметра внутрижелудочковой диссинхронии TPS-SD (табл. 3). По данным многофакторного регрессионного анализа единственными независимыми предикторами ЭО на СРТ являлись продолжительность комплекса QRS (beta -0,36, p=0,01, отношение шансов [ОШ] 1,045, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,006-1,085) и показатель TPS-SD (beta -0,29, p=0,04, ОШ 1,044, 95% ДИ 1,010-1,079). Определение пограничных величин выявленных предикторов эффективности на СРТ, позволяющих прогнозировать ЭО на вмешательство, осуществлялось посредством ROC-анализа (рис. 4, табл. 4). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности методов было получено при продолжительности комплекса QRS свыше 150 мс и величине параметра TPS-SD свыше 57 мс.

В группах пациентов, у которых наблюдался и отсутствовал ФО на СРТ, были выявлены статистически значимые различия массы тела, площади поверхности тела, индекса массы тела и частоты госпитализаций по поводу ХСН (табл. 5). По данным множественно-го регрессионного анализа ни один из представленных

Таблица 2.

Параметры механической диссинхронии, используемые в исследовании

Параметр	Международное наименование	Референсное значение	Метод оценки
Атриовентрикулярная диссинхрония			
Время наполнения левого желудочка в процентах от интервала RR	Left ventricular filling time (LVFT)	≥40%	ИВД
Межжелудочковая диссинхрония			
Межжелудочковая механическая задержка	Inter-ventricular mechanical delay (IVMD)	<40 мс	ИВД
Внутрижелудочковая диссинхрония			
Степень механической задержки между пиками систолического утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ	Septal-to-posterior wall motion delay (SPWMD)	<130 мс	М-режим, ТД в режиме продольной деформации
Задержка между пиками систолической скорости межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ	Time to peak systolic velocity in ejection phase at basal septal and basal lateral segments (Ts-lateral-septal delay)	<60 мс	ТД в импульсно-волновом режиме, ТД в режиме визуализации скоростей
Постсистолическое смещение боковой стенки ЛЖ	Lateral wall post-systolic displacement (LWPSD)	<0 мс	М-режим, ИВД
Величина стандартного отклонения времени до пика скорости систолического сокращения 6 сегментов ЛЖ	SD of Ts of 6 basal LV segments (Ts-SD6)	<36,5 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Величина стандартного отклонения времени до пика скорости систолического сокращения 12 сегментов ЛЖ	SD of Ts in 12 basal and mid LV segments (Ts-SD12)	<33 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Максимальная задержка электромеханического интервала по 12 сегментам ЛЖ	Maximal delay in Ts in 12 basal and mid LV segments (Ts-max12)	<100 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Величина стандартного отклонения времени до пика продольной деформации 12 сегментов ЛЖ	Standard deviation of the averaged time-to-peak-strain (TPS-SD)	<60 мс	ТД в режиме продольной деформации

где, ЛЖ - левый желудочек, ТД - тканевый доплер; ИВД - доплер в импульсно-волновом режиме

показателей не являлся независимым предиктором функционального ответа на СРТ.

В группах пациентов с полным ответом (n=19), частичным ответом (n=12) и без ответа (n=12) на СРТ были продемонстрированы статистически значимые различия для сывороточных концентраций натрия и холестерина, продолжительности QRS и параметра внутрижелудочковой диссинхронии TPS-SD (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отсутствие ответа на СРТ у пациентов с формальными показаниями к вмешательству, по крайней мере, в некоторых случаях может быть обусловлено отсутствием МД [5]. Несмотря на то, что в ранних работах было продемонстрировано значение МД в качестве прогностического фактора и потенциального критерия для отбора больных [15-19], в первом

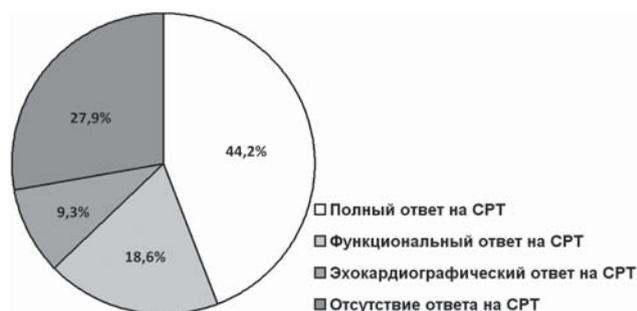


Рис. 1. Частота функционального и эхокардиографического ответов на СРТ.



Рис. 2. Особенности эхокардиографического ответа на СРТ.

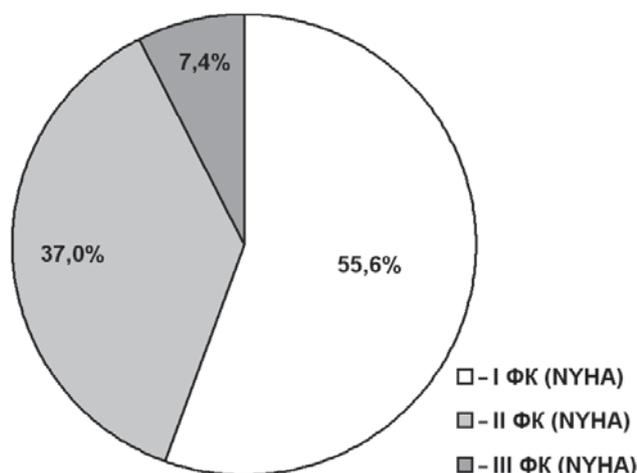


Рис. 3. Особенности функционального ответа на СРТ.

многоцентровом исследовании PROSPECT (Predictors of Response to CRT trial) ни один из ЭхоКГ маркеров МД не обладал достаточными чувствительностью и специфичностью при прогнозировании эффективности вмешательства [13]. Следует отметить, что исследование PROSPECT обладало рядом ограничений, которые затрудняют его интерпретацию [20-22]. Так, полученные результаты могут быть, хотя бы отчасти, объяснены используемыми в исследовании ЭхоКГ критериями МД, влиянием сопутствующих факторов на клинические исходы ХСН, дефектами отбора пациентов и подготовки специалистов, принимающих участие в исследовании. У некоторых пациентов, включенных в исследование, на эффективность вмешательства могли повлиять особенности локализации рубцовых поражений миокарда ЛЖ, тяжелая митральная регургитация, выраженная легочная гипертензия, невозможность оптимального позиционирования левожелудочкового электрода и особенности программирования устройства для СРТ [23-25]. Таким образом, исследование PROSPECT не позволяет сделать окончательный вывод о роли ЭхоКГ при оценке МД для прогнозирования ответа на СРТ.

Обоснование выбора конечных точек исследования

При планировании исследований, посвященных СРТ, большое значение имеет определение ответа на вмешательство, которое значительно различается в отдельных работах [26-27]. По данным ранее опубликованных исследований к важнейшим прогностическим факторам можно отнести ЭхоКГ признаки обратного ремоделирования ЛЖ. Так, в работе С.М. Yu и соавторов у 141 пациента (продолжительность наблюдения 695 дней) уменьшение КСО ЛЖ более чем на 10% после имплантации устройства для СРТ сопровождалось статистически значимым снижением количества сердечно-сосудистых событий (смертность от всех причин 6,9%) [28]. По данным проспективного регистра с медианой наблюдения 4,4 года, в который были последовательно включены 398 пациентов, продемонстрировано независимое прогностическое значение изменений фракции выброса и КСО ЛЖ через 3 месяца после имплантации устройства для СРТ [29].

Таблица 3.

Параметры, для которых были получены статистически значимые различия у пациентов с наличием и отсутствием эхокардиографического ответа на вмешательство

Параметр	ЭО есть	ЭО нет	p
Натрий, ммоль/л	141,5 (135,4-149,4)	138,7 (128,7-149,4)	0,005
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,4-5,6)	5,6 (4,1-7,7)	0,003
Длительность QRS, мс	171,5 (130-230)	135 (120-200)	0,002
TPS-SD, мс	71 (44,9-159,6)	47,8 (26,5-100,7)	0,0004

где, ЭО есть и ЭО нет - наличие и отсутствие эхокардиографического ответа

Следует отметить, что у некоторых пациентов, несмотря на улучшение клинического статуса, признаки обратного ремоделирования ЛЖ могут отсутствовать [30, 31]. Так, по данным 15 наиболее крупных исследований частота клинического и ЭхоКГ ответов различалась на 10% и составила 66,9% и 56,9%, соответственно [4]. Несмотря на то, что полученные результаты могут быть обусловлены эффектом плацебо и систематической ошибкой, для субъективных методов оценки состояния больного потенциально характерна большая чувствительность, что позволяет выявить менее выраженные изменения, обусловленные СРТ.

Параметры механической диссинхронии

В ранее опубликованных исследованиях не продемонстрирована значимость времени диастолического наполнения ЛЖ в качестве предиктора ответа на СРТ, что согласуется с результатами данной работы. Установлено, что величина межжелудочковой механической задержки (параметр IVMD), является предиктором сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования симптомов у пациентов с ХСН. В некоторых исследованиях данный показатель, при использовании пограничного значения 40-50 мс, обладал прогностической ценностью при отборе больных для СРТ [32]. Несмотря на то, что метод оценки IVMD является сравнительно простым и воспроизводимым при использовании стандартного оборудования [15], для данного параметра характерна низкая специфичность. В исследовании J.J.Вах и соавторов величина IVMD практически не отличалась среди пациентов, у которых наблюдался ($n=59$; IVMD 47 ± 34 мс) и отсутствовал ($n=21$; IVMD 49 ± 49 мс; $p>0,05$) ответ на СРТ [25]. В исследовании SCART ($n=133$) продолжительности IVMD свыше 44 мс являлась независимым предиктором эффективности вмешательства с чувствительностью 66% и специфичностью 55% [33]. В нашем исследовании величина IVMD не являлась независимым предиктором ответа на СРТ, что совпадает с результатами других работ [33, 34].

На данный момент наиболее изученным методом ЭхоКГ оценки параметров МД у пациентов с показаниями к СРТ является ТД в режиме визуализации скоростей, который используется при анализе показателей Ts-lateral-septal delay, Ts-SD₆, Ts-SD₁₂, Ts-max₁₂ [11]. Данные о возможности применения представленных параметров при прогнозировании ответа на СРТ носят противоречивый характер, что потенциально может быть связано с ограничениями ТД (оператор-зависимая вариабельность результатов исследования, зависимость от угла наклона) и

отражено в результатах сравнительно недавно опубликованных более крупных исследований [35, 36].

В нашем исследовании величина стандартного отклонения времени до пика продольной деформации 12 сегментов ЛЖ (TPS-SD) являлась единственным параметром МД, который по данным многофакторного регрессионного анализа обладал независимой прогностической ценностью в отношении ЭО на СРТ. Говоря о показателях деформации миокарда в целом, следует отметить, что степень и скорость механической деформации не подвержены влиянию движений грудной клетки и рядом расположенных сегментов миокарда [37]. Однако расчет данных параметров представляет затруднения при сферической геометрии ЛЖ, характерной для пациентов с ХСН, что требует специальной подготовки оператора.

В некоторых работах была продемонстрирована роль параметров деформации миокарда в качестве предикторов ответа на СРТ [38-40]. Так, в исследовании О.А. Breithardt и соавторов был сделан вывод о низкой точности параметров скорости сокращения по сравнению с параметрами деформации отдельных сегментов миокарда, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца [38]. В работе P.Sogaard и соавторов наличие внутрижелудочковой МД, верифицированной при анализе продольной деформации миокарда в режиме ТД, являлось независимым предиктором увеличения фракции выброса ЛЖ после имплантации устройства для СРТ [39, 40]. В двух других исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение параметра TPS-SD, превышение порогового значения которого сопровождалось уменьшением конечно-систолического объема ЛЖ на фоне СРТ [36, 41]. В нашей работе не было идентифицировано независимых

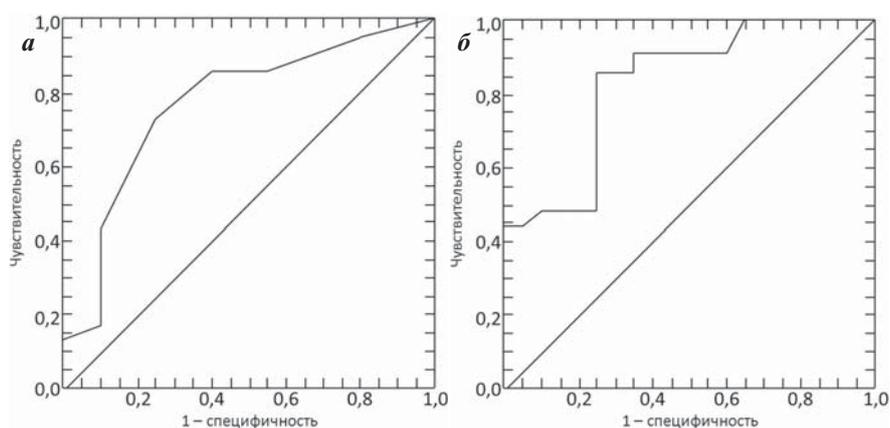


Рис. 4. ROC-кривые для продолжительности комплекса QRS (а) и параметра TPS-SD (б).

Таблица 4.

Основные данные ROC-анализа для продолжительности комплекса QRS и параметра TPS-SD

Параметр	Пограничное значение	Площадь под ROC-кривой	Ч, %	Сп, %	Точность
Длительность QRS, мс	150	0,7793	73,91	75,0	0,7442
TPS-SD, мс	57	0,8250	85,71	75,0	0,8049

где, Ч - чувствительность, Сп - специфичность

предикторов ФО на СРТ, что может быть обусловлено небольшим количеством пациентов с изолированным ФО и неоднородностью изучаемой популяции, характерной для исследований с аналогичным дизайном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на результаты исследования PROSPECT, эхокардиографические методы оценки механической диссинхронии продолжают привлекать внимание исследователей. По данным большинства научных работ параметры механической диссинхронии, оценка которых выполняется с использованием визуализационных исследований, являются независимыми маркерами долгосрочной выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что делает данные показатели клинически значимыми. Наибольший ин-

Таблица 5.

Параметры, для которых были получены статистически значимые различия у пациентов с наличием и отсутствием функционального ответа на вмешательство

Параметр	ФО есть	ФО нет	p
Масса тела, кг	94 (50-120)	99 (78-124)	0,03
ППТ, м ²	2 (1,5-2,5)	2 (1,9-2,6)	0,02
ИМТ, кг/м ²	31 (20,8-38,5)	33 (25,6-38,9)	0,04
ЧГП ₁₂	3 (0-4)	2 (0-4)	0,03

где, ФО есть и ФО нет - наличие и отсутствие функционального ответа, ППТ - площадь поверхности тела, ИМТ - индекс массы тела

терес в данной области представляют новые методы ультразвуковой визуализации сердца, среди которых следует отметить тканевый доплер, speckle-tracking и 3D-эхокардиографию. В нашей работе при использовании тканевого доплера единственным эхокардиографическим предиктором ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию являлся показатель TPS-SD, что представляет практический интерес и требует валидации данного параметра в условиях контролируемых клинических исследований.

Таблица 6.

Параметры, для которых были получены статистически значимые различия у пациентов с полным, частичным ответом и без ответа на вмешательство

Параметр	ПО	ЧО	ЭО/ФО нет
Натрий, ммоль/л*	141,5 (135,4-149,4)	142,0 (128,7-149,4)	138,3 (131,0-143,2)
Холестерин, ммоль/л**	4,44 (3,36-5,61)	4,05 (3,97-5,7)	5,69 (4,17-7,70)
Д-ность QRS, мс † ‡	170 (120-230)	142 (120-180)	130 (120-200)
TPS-SD, мс † †	81,7 (43,9-159,6)	71,7 (37,4-110,8)	50,3 (26,5-93,2)

где, ПО - полный ответ, ЧО - частичный ответ, ЭО/ФО нет - отсутствие эхокардиографического и функционального ответов, Д-ность - длительность, * - p=0,023 для ПО и ЭО/ФО нет; ** - p=0,045 для ПО и ЭО/ФО нет; † - p=0,029 для ПО и ЭО/ФО нет; ‡ - p=0,035 для ПО и ЧО; † † - p=0,007 для ПО и ЭО/ФО нет.

ЛИТЕРАТУРА

- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
- Bax JJ, Goresan J III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1933-1943.
- M.Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* (2013) 34 (29): 2281-2329.
- Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Голицын С.П. и соавторы. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. - М. 2013.
- Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004;90:17-9.
- Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
- Yu CM, Yang H, Lau CP, et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(2 Pt 1) 562-70
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15 544-9
- Goresan J, Abraham T, Agler DA: American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group: Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: Recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:191-213.
- Galderisi M, Cattaneo F, Mondillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a

- practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5:28.
13. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117: 2608-16
 14. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1476-1483.
 15. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1834-1840.
 16. Bleeker G, Mollema S, Holman E et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2007; 116: 1440-1448.
 17. Bax JJ, Molhoek SG, Marwick TH et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2003; 91: 94-97.
 18. Penicka M, Bartunek J, De Brune B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue doppler imaging echocardiography. *Circulation*, 2004; 109: 978-983.
 19. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2004; 110: 66-73.
 20. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1960-4.
 21. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2326-37.
 22. Yu CM, Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:18-28.
 23. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20-6.
 24. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy -current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1117-24.
 25. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM Cardiac resynchronization therapy: part 1 - issue before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153-67.
 26. Kandala J, Altman RK, Park MY. Clinical, Laboratory, and Pacing Predictors of CRT Response. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 2012; 5:196-212
 27. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 121:1985-91.
 28. 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.
 29. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, et al. The magnitude of reverse remodelling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2008;29:2497-505.
 30. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:260-263.
 31. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:2470-2477.
 32. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2007;28:1827-34
 33. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, et al. Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: The Selection of Candidates for CRT (SCART) Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29 Suppl 2:S11-9
 34. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004;25:571-8.
 35. De Boeck BW, Meine M, Leenders GE et al (2008) Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail* 10(3):281-290
 36. Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ et al (2008) Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation* 117(20):2617-2625
 37. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313-27.
 38. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:486-94.
 39. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:723-30.
 40. Sogaard P, Hassager C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:447-51.
 41. Wiliński J, Czarnecka D, Wojciechowska W. Baseline tissue Doppler imaging-derived echocardiographic parameters and left ventricle reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy introduction. *Arch Med Sci*. Oct 2011; 7(5): 813-822.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.В.Ставцева, С.В.Виллевалде, А.С.Воробьев, Д.Н.Фролов, Т.А.Гусаим, А.В.Свешников, Ж.Д.Кобалава

С целью изучения критериев отбора больных для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) обследовано 45 пациентов, перенесших имплантацию устройства для СРТ. Медиана возраста больных составила 61 год, тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) соответствовала IV функциональному классу (ФК) по NYHA у 9 пациентов (20%), II ФК - у 28 пациентов (62,2%), III ФК - у 8 пациентов (17,8%). Медиана продолжительности комплекса QRS составила 161,1 мс (120-230 мс). У большинства пациентов (68,9%, n=31) была документирована ишемическая кардиомиопатия. Полная БЛНПГ была зарегистрирована в 41 случае (91,1%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) - 4 (8,9%). Медиана продолжительности наблюдения составила 29,3 месяца (10,3-79,3 месяца). При оценке эффективности СРТ оценивали смертность и госпитализации по поводу ХСН, функциональный (ФО), эхокардиографический ответ (ЭО), полный (ПО) и частичный (ЧО) ответ на СРТ. Ответ на СРТ наблюдался у 72,1% (n=31) пациентов (ПО 44,2%, ЭО 9,3%, ФО 18,6%). Выявлены следующие особенности ЭО на СРТ (рис. 2): уменьшение конечного систолического объема (КСО) на 30% и более отмечалось у 34,9% (n=15) пациентов (суперреспондеры), на 15-30% - у 20,9% (n=9) пациентов (респондеры), менее чем на 15% - у 30,2% (n=13) пациентов (нон-респондеры). У 14,0% (n=6) больных было зарегистрировано увеличение КСО на 15% и более (отрицательные респондеры). Среди пациентов, у которых был зарегистрирован ФО (n=27) на вмешательство, уменьшение выраженности ХСН на один ФК наблюдалось в 55,6% случаев (n=15), на два ФК - в 37,0% случаев (n=10), на три ФК - в 7,4% случаев (n=2). По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами ЭО на СРТ являлись продолжительность комплекса QRS (β -0,36, $p=0,01$, отношение шансов [ОШ] 1,045, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,006-1,085) и показатель TPS-SD (β -0,29, $p=0,04$, ОШ 1,044, 95% ДИ 1,010-1,079). В группах пациентов, у которых наблюдался и отсутствовал ФО на СРТ, были выявлены статистически значимые различия массы тела, площади поверхности тела, индекса массы тела и частоты госпитализаций по поводу ХСН. При использовании тканевого доплера единственным предиктором ответа на СРТ являлся показатель TPS-SD, что представляет практический интерес и требует валидации данного параметра в условиях контролируемых клинических исследований.

PREDICTORS OF RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Yu.V. Stavtseva, S.V. Villevalde, A.S. Vorobyev, D.N. Frolov, T.A. Gusaim, A.V. Sveshnikov, Zh.D. Kobalava

To study eligibility criteria for cardiac resynchronization therapy (CRT), 45 patients with implanted devices for CRT were examined (median age: 61 years). The chronic heart failure (CHF) severity corresponded to CHF Class IV (NYHA) in 9 patients (20%), CHF Class II in 28 patients (62.2%), and CHF Class III in 8 subjects (17.8%). The median QRS width was 161.1 ms [120 230 ms]. In a majority of patients (68.9%; n=31), ischemic cardiomyopathy was diagnosed. The complete left bundle branch block (LBBB) was recorded in 41 cases (91.1%) and the complete right bundle branch block (RBBB), in 4 subjects (8.9%). The median follow-up period was 29.3 months [10.3 79.3 months].

The mortality and hospitalizations due to CHF, as well as the functional response (FR), echocardiographic response (ER), complete response (CR), and partial response (PR) were considered when assessing effectiveness of CRT. The response to CRT was observed in 72.1% of patients (n=31; PR: 44.2%, ER: 9.3%, FR: 18.5%). The following peculiar features of ER to CRT were revealed: a decrease in end-systolic volume (ESV) by 30% and more was found in 34.9% of patients (n=15; super-responders), a decrease by 15-30% was found in 20.9% of subjects (n=9; responders), and a decrease by less than 15% was observed in 30.2% (n=13, non-responders). In 14.0% of patients (n=6), an increase in ESV by 15% or more was recorded (negative responders). Among the patients with FR to the procedure (n=27), a CHF improvement by 1 functional class was observed in 55.6% of cases (n=15), by 2 functional classes in 37.0% of cases (n=10), and by 3 functional classes in 7.4% of cases (n=2). According to the multifactor regression analysis, the QRS complex duration (β : -0.36; $p=0.01$; OR: 1.045; 95% CI: 1.006 1.085) and TPS SD (β : -0.29; $p=0.04$; OR: 1.044; 95% CI: 1.010 1.079) were independent predictors of ER to CRT. Statistically significant difference in the body mass, body surface area, body mass index, and hospitalization rate due to CHF was revealed between the patient groups with and without FR. When using tissue Doppler, TPS SD was the only predictor of response to CRT; this fact is of a practical interest and warrants validation of the above parameter in controlled clinical trials.