

На правах рукописи

ЧУГУНОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Оценка эффективности модуляции сердечной сократимости у
больных с хронической сердечной недостаточностью со
сниженной фракцией выброса различного генеза**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент
Кандидат медицинских наук

Давтян Карапет Владимирович
Миронова Наталья Александровна

Официальные оппоненты

Заведующая отделением

рентгенхирургических методов диагностики
и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России г.
Москва, доктор медицинских наук

Артюхина Елена Александровна

Заведующий отделом возраст-ассоциированных
заболеваний обособленного подразделения
Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ
ВО «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова (МНОЦ МГУ), г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Орлова Яна Артуровна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.
Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.
Новосибирск

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 в _____ часов на
заседании диссертационного совета 21.1.039.02 на базе ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения российской Федерации по адресу: 101990, г.
Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения российской Федерации (101990, г. Москва,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3) и на сайте: www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинский наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРНИ	– ангиотензиновых рецепторов и непрелизина ингибиторы
иАПФ	– ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КВД	– кардиовертер-дефибриллятор
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МСС	– модуляция сердечной сократимости
МРА	– минералокортикоидных рецепторов антагонисты
СНнФВ	– сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СРТ	– сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д	– сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
ТШХ	– тест с шестиминутной ходьбой
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	– эхокардиография
BCN-Bio-HF2	– The Barcelona Bio-HF2, шкала прогнозируемой продолжительности жизни пациентов с сердечной недостаточностью, версия 2
MAGGIC	– <u>M</u> eta- <u>A</u> nalysis <u>G</u> lobal <u>G</u> roup in <u>C</u> hronic heart failure – шкала прогнозируемой продолжительности жизни пациентов с сердечной недостаточностью
NTproBNP	– N-терминальный промозговой натриуретический пептид
НУНА	– New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

СНнФВ в настоящий момент является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности (Ponikowski, P, et al. 2014). Прогноз и качество жизни пациентов с СНнФВ остаются плохими, экономические потери и общее бремя болезни прогрессивно растут с конца XX века по настоящий момент (Lippi, G, et al. 2020). Поиск дополнительных методов помощи при кардиопатии со снижением ФВ ЛЖ остается актуальным и одним из них является МСС.

Система МСС состоит из электродов, фиксируемых в области МЖП, которые проводятся венозным доступом, и генератора импульсов, который имплантируется аналогично кардиостимулятору. При МСС осуществляется высокоамплитудная биполярная стимуляция МЖП. Стимуляция наносится в абсолютный рефрактерный период и приводит к увеличению силы механического сокращения миокарда желудочков. В опубликованных клинических исследованиях системы МСС имплантировали пациентам с ХСН и снижением ФВ ЛЖ <40%, имеющим ФК по NYHA II-IV, дополнительно к уже проводимой медикаментозной терапии (Abraham, W, et al. 2018; Kadish A, et al. 2011). В этих исследованиях было показано улучшение качества жизни и переносимости физических нагрузок, однако метаанализ не продемонстрировал уменьшения смертности (Nadeem, J, et al. 2020).

На фоне скромных результатов больших исследований, обращают внимание опубликованные данные о пациентах с выраженным клиническим улучшением после имплантации систем МСС (Al-Ghamdi, B, et al. 2017). Это обстоятельство позволяет предположить, что малая эффективность, показанная в рандомизированных исследованиях, обусловлена недостаточным пониманием, того, в каких группах больных МСС может оказывать значимый клинический эффект. В связи с этим, поиск пациентов, которые могли бы продемонстрировать максимальный ответ на МСС терапию, представляет собой актуальную научно-практическую задачу.

Цель исследования:

Изучить эффективность модуляции сердечной сократимости у больных с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 40% с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза.

Задачи исследования:

1. Сравнить исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в группах с ишемическим и неишемическим генезом сердечной недостаточности на фоне применения модуляторов сердечной сократимости.
2. Провести сравнительную оценку эффективности терапии модуляции сердечной сократимости в группах с различным генезом хронической сердечной недостаточности по динамике показателей эхокардиографии, теста шестиминутной ходьбы, анализа крови на N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического гормона.
3. Оценить возможность применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости и хронической электрокардиостимуляцией.
4. Провести оценку эхокардиографических параметров пациентов как предикторов эффективности терапии модуляции сердечной сократимости.
5. Провести оценку интраоперационных параметров на электродах как предикторов эффективности терапии модуляции сердечной сократимости.

Научная новизна

Впервые на проспективной выборке выполнено сравнение динамики клинических и функциональных параметров у пациентов с СНнФВ после имплантации системы МСС в зависимости от этиологии заболевания.

Впервые дана характеристика морфологии сигнала локальной активации миокарда в месте имплантации электродов, ее влияние на эффективность терапии МСС, а также, описаны особенности локальной активации у пациентов с широким комплексом QRS и имплантированным СРТ. Разработан новый алгоритм настройки системы МСС у пациентов с имплантированным СРТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные указывают на одинаковую эффективность терапии МСС у пациентов с СНнФВ ишемической и неишемической этиологии в рамках улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок, что необходимо учитывать при отборе пациентов на имплантацию систем МСС.

Описанные особенности программирования МСС при наличии фрагментированного сигнала локальной активации, дополняют рекомендации по

имплантации устройств. Предложенный алгоритм настройки МСС делает имплантацию этих систем возможной даже при наличии выраженной фрагментации сигнала на всем протяжении МЖП.

Методология и методы исследования

Исследование проспективное, нерандомизированное, интервенционное. Объект исследования – пациенты с СНнФВ, перенесшие имплантацию системы МСС. Для решения поставленных задач использовался комплекс аналитических, клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов. Основными методами являлись трансторакальная ЭхоКГ, определение уровня NTproBNP в крови, анализ данных внутренней статистики систем МСС.

Положения выносимые на защиту

1. На фоне проводимой терапии МСС выживаемость пациентов с СНнФВ ишемической и неишемической этиологии не должны отличаться.
2. При проведении МСС-терапии у пациентов без ишемического поражения миокарда ожидается значительно больший прирост фракции выброса и динамика размеров левых камер сердца, чем у пациентов с ИБС.
3. Пациенты с гемодинамически значимой регургитацией на атриовентрикулярных клапанах имеют значительно худший прогноз и не должны быть «ответчиками» на МСС терапию.
4. Пациенты с блокадой ножек пучка Гиса и с наличием имплантированных устройств сердца при имплантации и настройке систем МСС могут иметь сложности с достижением терапевтического объема проводимой терапии и могут потребовать модифицированной настройки устройств.

Внедрение.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, наличием проспективного этапа наблюдения, применением современных методов клинико-лабораторного и инструментального обследования и

статического анализа. Апробация диссертации состоялась 15.12.2022 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России (протокол № 60/1).

Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийском съезде специалистов по лечению сердечной недостаточности (Москва, 2021 г.), X Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2023 г.), Юбилейном X форуме молодых кардиологов российского кардиологического общества «Движение вверх» с международным участием (Кемерово, 2023 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах Перечня ВАК и входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 патент на изобретение и 1 тезис.

Личное участие заключалось в скрининге и отборе пациентов для имплантации устройств, непосредственном участии в процедурах имплантаций, проведении трансторакальной ЭхоКГ, анализе историй болезни, амбулаторном наблюдении пациентов, формировании базы данных и участии в статистическом анализе,. Автором подготовлены статьи, патент на изобретение и доклады по материалам диссертационной работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 123 источника: 11 отечественных и 112 иностранных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 25 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре Кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в период с октября 2016 по декабрь 2020 года. Исследование интервенционное, проспективное, нерандомизированное. Отбор и ведение пациентов производились согласно протоколам «Клиническая апробация метода модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности» от 2016 г и «Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных форм фибрилляции

предсердий» от 2018 года. Протоколы имплантации и ведения пациентов были одобрены Этическим комитетом министерства здравоохранения РФ и Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Критерии включения: возраст >18 лет, пациенты с ХСН II-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <40% на момент имплантации МСС, оптимальная медикаментозная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями в течение 3 мес., стабильное состояние пациента в течение 3 мес. перед имплантацией (отсутствие сердечно-сосудистых событий: декомпенсации ХСН, острого инфаркта миокарда, чрескожных коронарных вмешательств), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты в активном листе на трансплантацию сердца, либо пациенты после трансплантации сердца, обратимые причины ХСН (заболевания щитовидной железы, алкогольная интоксикация, недавнее хирургическое вмешательство или травма), декомпенсация сердечной недостаточности, острый миокардит, гипертрофическая кардиопатия, затруднение сосудистого доступа, беременность, отказ от участия в исследовании.

Исследование состояло из 3-х этапов.

1 этап – скрининговый: медицинские карты пациентов, наблюдающихся в амбулаторном порядке в выше указанных медицинских центрах, или проходивших стационарное лечение там же по поводу декомпенсации сердечной недостаточности анализировались с целью отбора для проведения имплантации устройств МСС в соответствии с критериями включения и исключения. Пациентам выполнялись магниторезонансное исследование сердца с контрастированием или инвазивная коронарография для исключения или подтверждения коронарной болезни сердца. Таким образом пациенты были разделены на группы ишемической (наличие ИБС подтверждено) и неишемической (наличие ИБС исключено) этиологии ХСН.

2 этап стационарный – перед имплантацией всем пациентам выполнялись ТШХ, ЭхоКГ, определение уровня NTproBNP в крови, затем проводилась имплантация устройств МСС.

3 этап амбулаторный – визиты на 2, 6 и 12 мес для оценки работы МСС. На 6 и 12 мес выполнялись проба ТШХ, ЭхоКГ, анализы крови на NTproBNP. Далее оценивалась динамика функциональных показателей на фоне проводимой терапии.

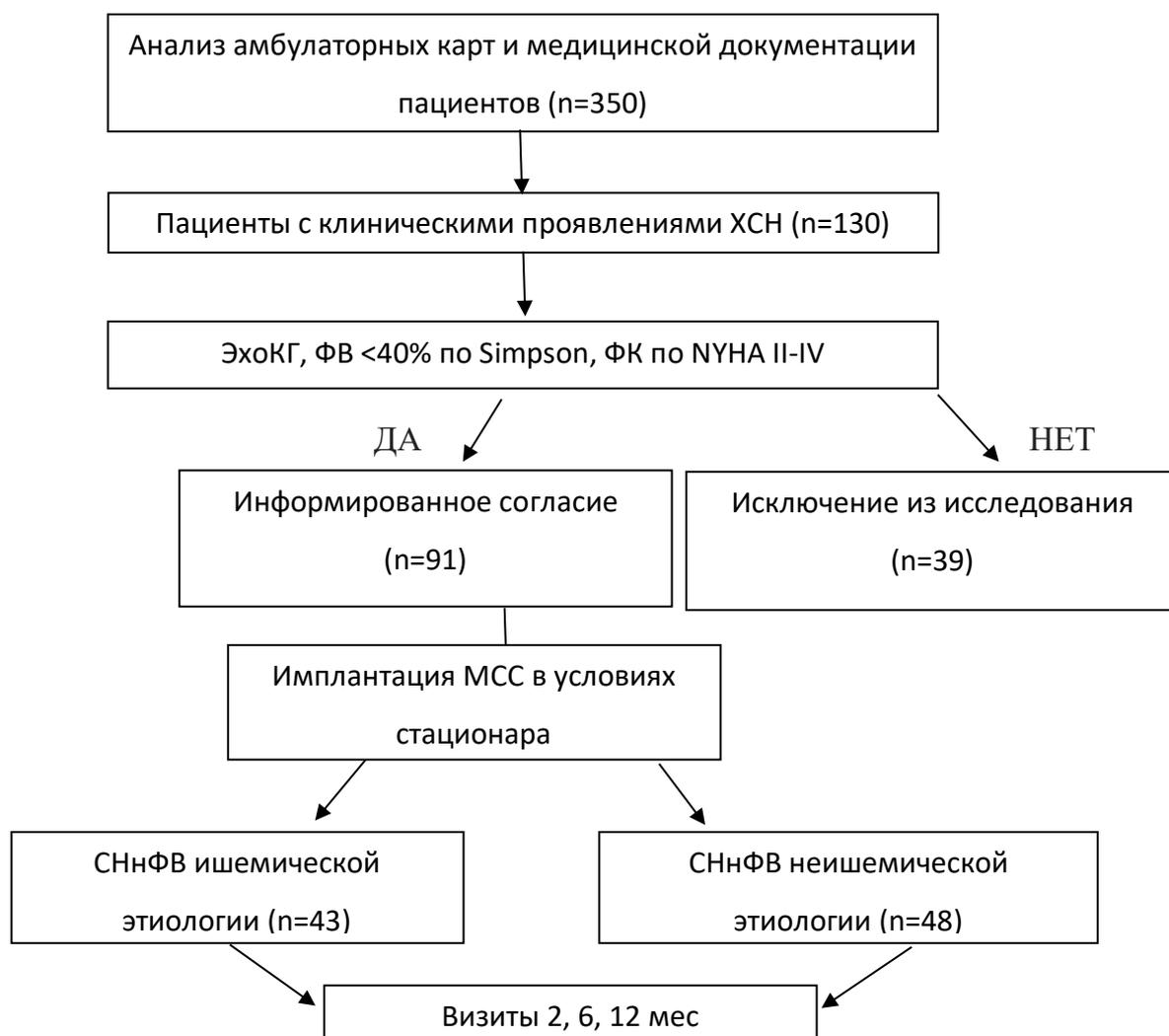


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериям включения соответствовал 91 пациент. Ни один пациент не выбыл из исследования на стационарном этапе.

ТШХ проводили в специально размеченном коридоре (длина 50 метров) по стандартной методике [Guyatt, G, et al., 1985]. Дистанция, пройденная пациентом за 6 мин, являлась критерием определения его функциональных возможностей. Соответствие результатов ТШХ ФК по NYHA: 426–550 метров – I ФК; 301–425 метров – II ФК; 151–300 метров – III ФК; < 150 метров – IV ФК.

ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе Phillips IE 33 (Германия). Изображения регистрировали в М- и В-режимах, а также в импульсно-волновом доплеровском режиме и сохраняли в цифровом формате для последующего кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. ФВ ЛЖ определялась по модифицированному методу дисков (метод Симпсона).

Исследование уровня NTproBNP в сыворотке крови выполнено на иммунохимическом анализаторе ABBOTT ARCHITECT i2000SR (США) методом иммуноферментного анализа по методике, рекомендованной производителями реактивов. Для иммуноферментного анализа использовали наборы реактивов BNP ELISA и NT-proBNP ELISA (Biomedical Immunoassays, Австрия).

Имплантация МСС

Система МСС состоит из имплантируемого генератора импульсов (Оптимайзер), зарядного устройства, выдаваемого пациенту, наружного программатора OMNI II (Германия) для проверки и коррекции работы устройства с головкой телеметрии. При проверке устройства одним из главных параметров оценивается **процент эффективной стимуляции (объем МСС-терапии)**, отражающий соотношение количества нанесенных стимулов к общему количеству зарегистрированных желудочковых событий. Так же фиксировался характер сигнала желудочковой активации.

Устройства МСС представлены моделями Optimizer Smart с двумя желудочковыми электродами или Optimizer IV – с двумя желудочковыми и одним предсердным электродом. Устройства МСС имплантировались аналогично обычному электрокардиостимулятору, как правило с правой стороны.

Вмешательство выполнялось в условиях рентгенологической операционной. Имплантации устройств выполнялись экспертными специалистами, на тот момент выполняющими до 100 имплантаций электрокардиостимуляторов или КВД в год.

Техника имплантации

Имплантация проходила под местной анестезией 10% раствора лидокаина. Выполнялся разрез в подключичной области. Через выделенную плечеголовную или пунктированную подключичную вены в правые отделы проводились электроды: два правожелудочковых электрода и предсердный электрод при установке Optimizer IV и только желудочковые – при Optimizer Smart. Электроды проводились в сердце под флюороскопическим контролем. Желудочковые электроды имплантировались в МЖП с минимальным диастазом 2 см. При необходимости предсердный электрод имплантировался в области ушка правого предсердия.

После фиксации электродов в МЖП, электроды подключались к наружному устройству для проверки базовых параметров кардиостимуляции. Минимальные

необходимые параметры на желудочковых электродах составляли: амплитуда сигнала $> 2,5$ мВ, порог стимуляции $< 1,5$ В при длительности импульса $0,4$ мс.

Далее электроды подключались к Оптимайзеру и выполнялась настройка через программатор. Настройка устройства заключалась в выставлении определенных границ интервалов между сигналами локальной активации миокарда на электродах, чтобы дифференцировать нормальное сердечное сокращение от аномального. Для этого выставлялись временные интервалы, в которые должны происходить электрические события. После настройки выполнялся тест на взаимодействие МСС с имплантированным ранее КВД при его наличии.

После включения подачи стимуляции оценивался субъективный статус пациента – при появлении жалоб на дискомфорт, боль в груди на фоне нанесения стимуляции симптом-связанный электрод репозиционировался и тесты повторялись.

После успешного тестирования симптомности, аппарат помещался в сформированный в подкожной жировой клетчатке или большой грудной мышце карман, ложе закрывалось узловым швами, рана зашивалась послойно.

Оценка выживаемости

Для отобранных пациентов были посчитаны риски общей смертности с учетом анамнестических, инструментальных и лабораторных данных, используя шкалы MAGGIC (Pocock, S, et al. 2013), BCN-Bio-HF2 (Lupón, J, et al. 2018). Выживаемость пациентов через 12 мес сравнивалась с вычисленной на основании расчетов общей смертности.

Статистический анализ выполнен языком программирования R в программе R-studio. Для количественных показателей определены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении, а при распределении отличающемся от нормального медиана (Me), и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для качественных показателей, определена частота выявления показателя (%). Различия между изучаемыми группами оценены с помощью t-теста Стьюдента при нормальном распределении или с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия по качественным показателям оценены с помощью точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона. При сравнении динамики между исходными, промежуточными и финальными показателями

использовался критерий Краскела — Уоллиса и при наличие статистически значимой разницы последующий анализ с использованием критерия Уилкоксона. Для изучения возможной связи между факторами использовать регрессионный анализ. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографические данные пациентов

В исследование включен 91 пациент (74 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 26 до 81 лет (Me 61 год), прошедшие процедуру имплантации системы МСС.

Все пациенты имели клинические проявления недостаточности кровообращения несмотря на проводимую медикаментозную терапию. Почти все (98%) имели одышку при физической активности, треть пациентов имели периферические отеки разной степени выраженности. Пациенты получали максимально переносимую терапию ХСН (94,5% получали АРНИ/иАПФ и МРА, 91,5% бета-блокаторы). Назначение терапии было ограничено симптомной гипотонией и почечной недостаточностью. Подробный анализ характеристик пациентов и групп с ИБС и отсутствием ИБС представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Всего n=91	Ишемическая этиология ХСН, n=43	Неишемическая этиология ХСН, n=48	p
Me [Q25; Q75]				
Возраст, лет	61,0 [57,0;67,0]	67,0 [59,5;71,0]	59,0 [53,8;63,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29,3 [26,5;31,8]	30,0 [26,0;32,0]	29,0 [26,9;31,5]	0,871
Анамнез ХСН, лет,	3,00 [1,00;5,00]	4,00 [1,00;7,00]	3,00 [1,00;5,00]	0,355
ФК по NYHA,	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,363
ТШХ, метр	325 [290;380]	330 [300;380]	310 [285;375]	0,577
n (%)				
Мужчины	74 (81,3)	38 (88,4)	36 (75,0)	0,172
Артериальная гипертония	63 (69,2)	40 (93,0)	23 (47,9)	<0,001
Нарушения углеводного обмена	31 (34,1)	20 (46,5)	11 (22,9)	0,032
Отсутствие ФП	12 (13,2)	10 (23,3)	2 (4,17)	0,041
Заболевания легких	25 (29,4)	13 (31,7)	12 (27,3)	0,834

Характеристика групп больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии

Хотя группы оказались сопоставимы по большинству параметров, ряд отличий присутствовал (таблица 1). Группа с ИБС была представлена более пожилыми пациентами с большим количеством сопутствующих заболеваний: они чаще имели нарушения углеводного обмена, гипертоническую болезнь. Ожидаемо, в группе ишемической этиологии количество госпитализаций за год, предшествовавший имплантации, было значительно выше: пациенты, которые имели 2 и более госпитализации по причине ХСН в группе с ишемической этиологией ХСН составляли – 60,3% vs 28,3% ($p=0,004$) в группе неишемической этиологии. В группе неишемической этиологии значимо больше пациентов имели ФП ($p=0,041$).

Обе группы были сопоставимы по выраженности явлений сердечной недостаточности: Ме ФК по NYHA составила III, Ме дистанции шестиминутной ходьбы 325 м.

Характеристика имплантации устройства

Приборы были успешно имплантированы у всех пациентов.

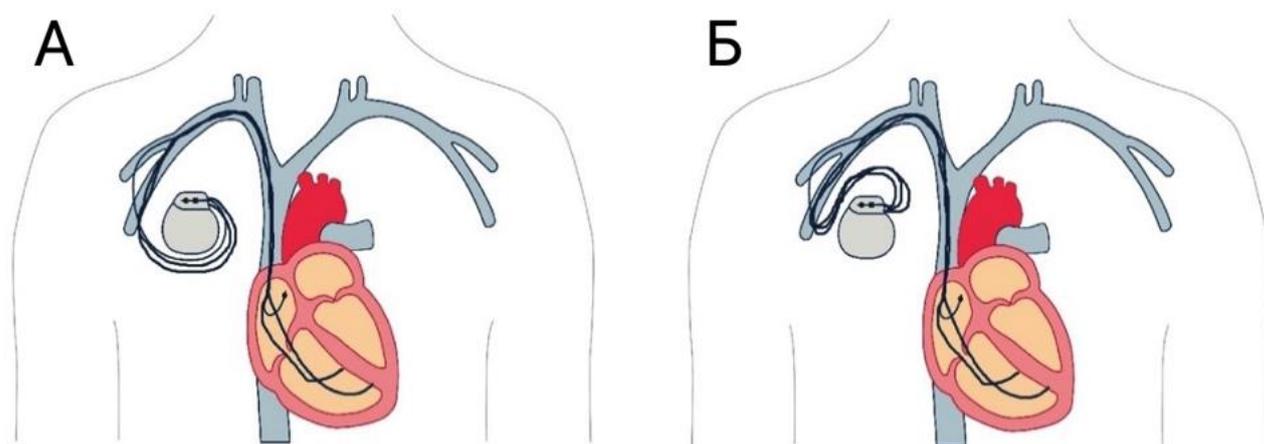


Рисунок 2 – Схема позиционирования электродов под корпусом (А) устройства и в отдельном ложе (Б)

При стандартном позиционировании электродов под корпус устройства у 5 пациентов имела место стимуляция большой грудной мышцы при нанесении терапии с обоих электродов, из-за чего была выполнена ревизия раны. У 2 пациентов было выявлено нарушение изоляции электрода, что привело к замене электродов. У

остальных при ревизии не обнаружено признаков повреждения. При разнесении устройства и электродов в отдельное ложе работа системы не сопровождалась симптомами, что успешно решало проблему стимуляции большой грудной мышцы.

В дальнейшем при имплантации электроды позиционировались в отдельное от корпуса модулятора ложе (рисунок 2) и стимуляции большой грудной мышцы не отмечалось.

Результаты 12-месячного наблюдения

Годовая смертность составила 14,2% (n=13), ни один из пациентов не был потерян в процессе наблюдения. В группе с ИБС умерло 6 пациентов и 7 в группе ХСН неишемической этиологии – (14% и 14,6% соответственно). На фоне проводимой МСС-терапии улучшения выживаемости не отмечалось относительно показателей, посчитанных по предиктивной шкале MAGGIC – 12,2 [8,40;16,0] %.

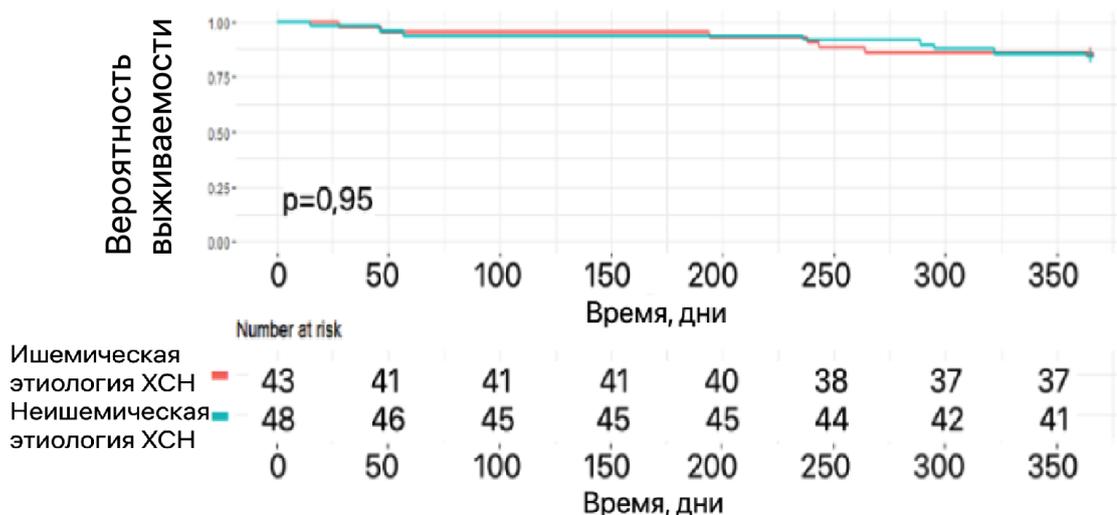


Рисунок 3 – Кривая выживаемости пациентов с имплантированным Оптимайзером с ишемической (красный цвет) и неишемической (синий цвет) этиологией ХСН

При использовании шкалы VNC-Vio-HF2 так же не продемонстрировано улучшения выживаемости по сравнению с предсказанной – 7,3 [5,2;13,2]%. Выживаемость пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН не отличались (рисунок 3).

Важно отметить, что изменений медикаментозной терапии сердечной недостаточности (АРНИ/иАПФ/бета-блокаторы/МРА) не происходило ни у

пациентов, которые потребовали госпитализации, ни во всей наблюдаемой группе в целом.

Динамика толерантности к физическим нагрузкам, параметров ЭхоКГ и уровня NTproBNP

Результаты обследований и динамика по сравнению с исходными параметрами представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика ЭхоКГ показателей, клинических проявлений сердечной недостаточности и уровня в крови NTproBNP, Ме [Q25; Q75]

Показатели	Исходно (n=91)	Через 12 мес (n=69)	p
НУНА (ФК)	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;2,00]	< 0,001
ТШХ, м	325 [290;380]	402 [325;448]	< 0,001
КДР, мм	69,0 [64,0;73,0]	65,0 [60,8;70,2]	0,098
КСР, мм	57,0 [51,0;64,0]	52,5 [48,0;62,5]	0,031
КДО, мм	220 [194;277]	220 [177;250]	0,898
КСО, мм	154 [134;200]	140 [110;173]	0,081
ФВ, %	30,0 [25,8;34,0]	35,0 [29,0;41,0]	< 0,001
NTproBNP пг/мл	2095 [1106;4460]	975 [528;2042]	0,004

Через 12 мес у пациентов, явившихся на визит, отмечалось улучшение функциональных параметров сердечной недостаточности (ФК по НУНА, дистанция ТШХ), ФВ ЛЖ и уровня NTproBNP. При оценке эхокардиографических параметров обращает внимание увеличение ФВ через 6 и 12 мес по сравнению с исходной (рисунок 4).

Дистанция шестиминутной ходьбы увеличилась в обеих группах, значимой разницы не отмечалось (p=0,43). При оценке динамики ТШХ в течение года (рисунок 5) обращает внимание значительный прирост дистанции ТШХ через 2 мес (p=0,023) после имплантации с незначимым уменьшением на 6 и 12 мес (p=0,699).

При сравнении эхокардиографических показателей у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии наблюдались значимые различия между группами. У пациентов с ИБС достоверной динамики ФВ ЛЖ через 12 мес не выявлено – 32,5[27,0;40,0] % vs 32,0 [30,0;35,5] % исходно, (p=0,4227). В группе ишемической этиологии ХСН, напротив, отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ

через 12 мес – 36,0 [31,0;43,0]% vs 28,0 [24,4;33,2] % исходно ($p < 0,001$). Динамика ФВ ЛЖ указанных в группах представлена на рисунке 6.

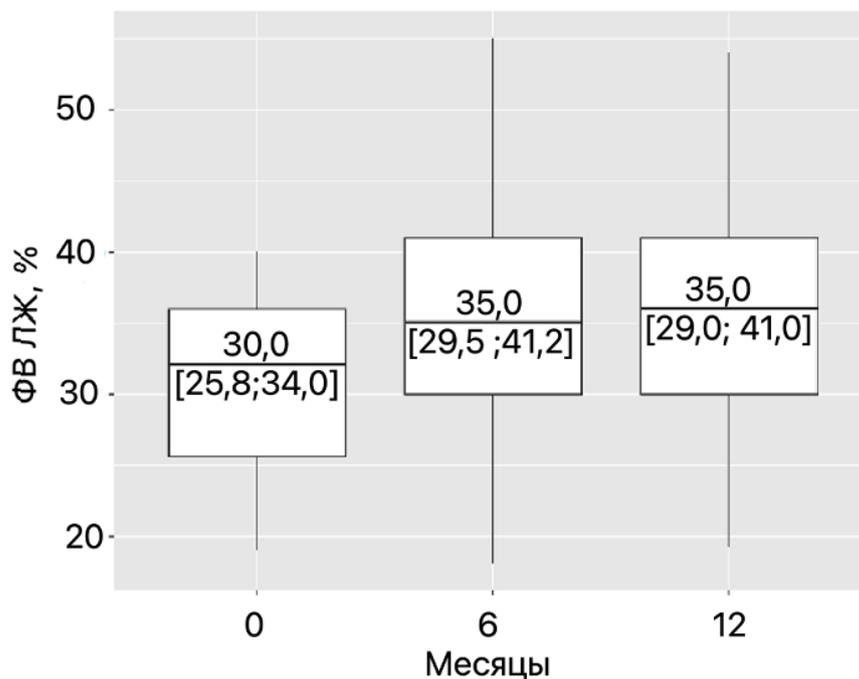


Рисунок 4 – Динамика ФВ ЛЖ на 6 и 12 мес после установки Оптимайзера
Примечание: р - значимость динамики ФВ ЛЖ исходно, через 6 и 12 месяцев

	ФВ ЛЖ исходно	ФВ ЛЖ через 12 мес
ФВ ЛЖ через 12 мес	0,002	-
ФВ ЛЖ через 6 мес	0,002	0,8

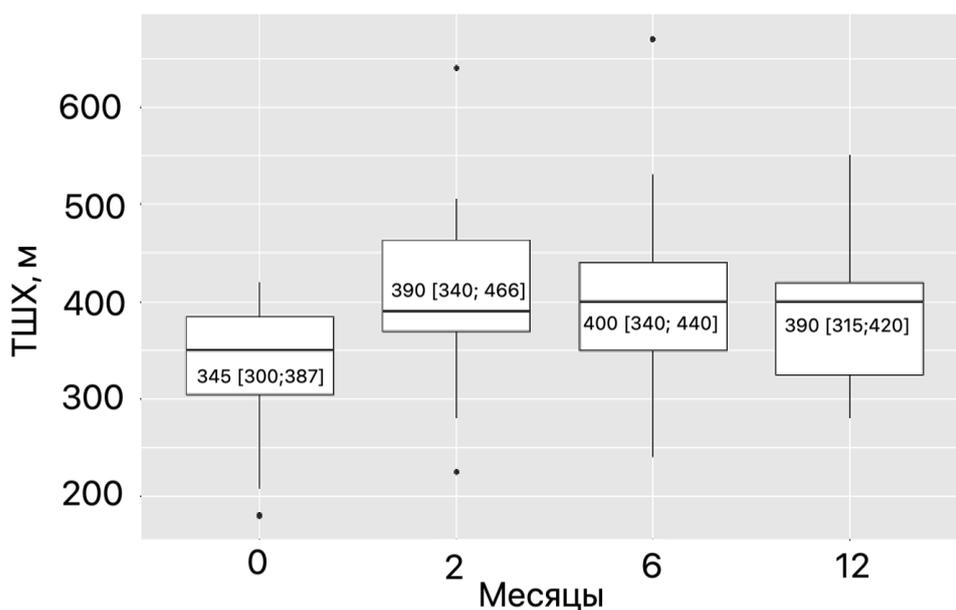


Рисунок 5 – Динамика ТШХ на 2, 6 и 12 мес после установки Оптимайзера

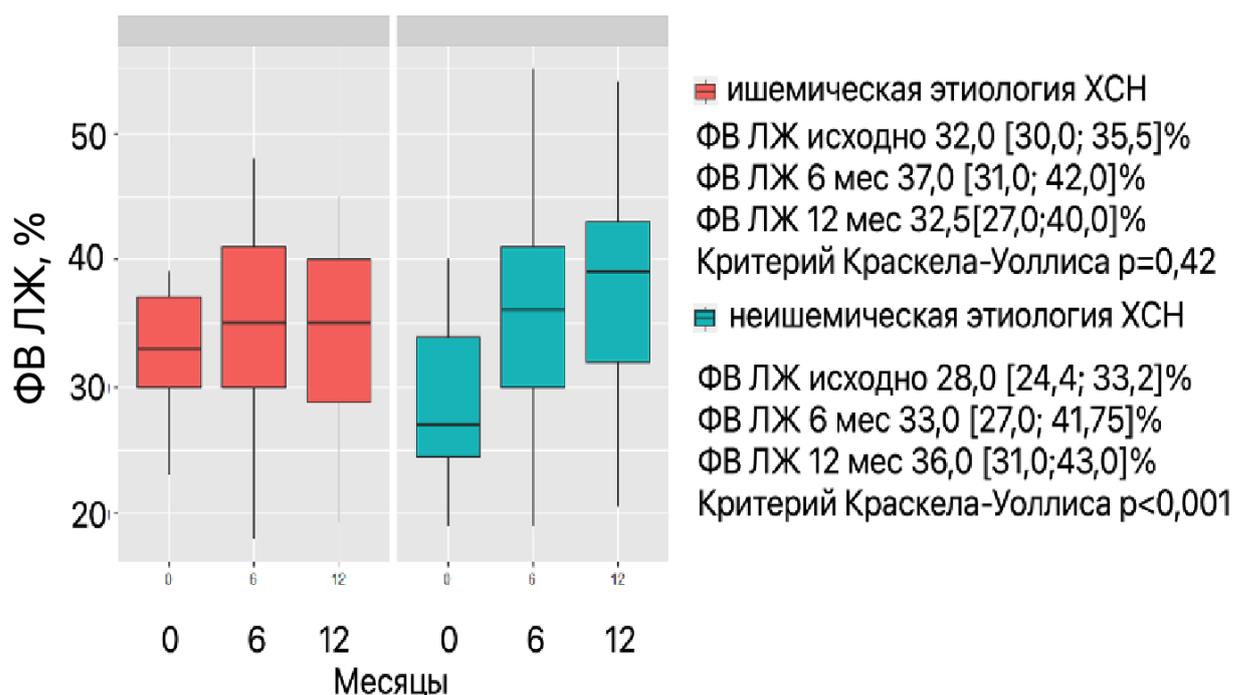


Рисунок 6 – Динамика ФВ ЛЖ после имплантации Оптимайзера в группах ишемической и неишемической этиологии ХСН

В таблицах 3 и 4 представлена динамика клинических, лабораторных и ЭхоКГ параметров в группах пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Таблица – 3 Динамика клинических, ЭхоКГ показателей и уровня NTproBNP в группе ХСН ишемической этиологии, Me [Q25; Q75]

Показатель	Исходно, n=43	Через 12 мес, n=36	p
НУНА, ФК	2,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;2,25]	0,067
ТШХ, м	330 [300;380]	405 [350;442]	0,001
КДР, мм	65,0 [62,0;71,2]	65,0 [60,0;69,2]	0,939
КСР, мм	54,0 [50,0;59,0]	51,0 [48,0;59,0]	0,908
КДО, мм	219 [186;266]	232 [195;258]	0,051
КСО, мм	142 [122;169]	150 [110;174]	0,265
ФВ, %	32,0 [30,0;35,5]	32,5 [27,0;40,0]	0,508
NTproBNP, пг/мл	1960 [1000;3668]	1064 [582;2112]	0,209

Объем наносимой терапии МСС (процент стимуляции) через 12 мес различался несущественно, но статистически достоверно – 94,9 [89,2;99,6]% для группы ХСН с неишемической этиологией vs 92,9 [82,0;95,0]% – для группы с ишемической этиологией ($p=0,047$). При сравнении динамики оцениваемых

показателей между группами значимой разницы достигло только увеличение ФВ ЛЖ (таблица 5).

Таблица – 4 Динамика клинических, ЭхоКГ показателей и уровня NTproBNP в группе ХСН неишемической этиологии, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Исходно, n=48	Через 12 мес, n=33	p
NYHA, ФК	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;2,00]	< 0,001
ТШХ, м	310 [285;375]	400 [318;485]	0,001
КДР, мм	69,0 [65,5;74,0]	65,5 [61,8;72,2]	0,035
КСР, мм	60,0 [54,5;65,0]	53,0 [48,5;63,0]	0,005
КДО, мм	240 [200;288]	207 [172;242]	0,054
КСО, мм	173 [138;209]	123 [114;173]	0,001
ФВ, %	28,0 [24,4;33,2]	36,0 [31,0;43,0]	< 0,001
NTproBNP, пг/мл	2294 [1224;4966]	798 [428;1935]	0,006

Таблица 5 – Сравнение динамики клинических и ЭхоКГ параметров в группах больных ХСН ишемической и неишемической этиологии через 12 мес

Показатель	Неишемическая этиология	Ишемическая этиология	p
Δ NTproBNP, пг/мл Ме [Q25; Q75]	-680,75 [-2670,25;11,2]	-54,00 [-1185,25;216]	0,141
Δ NYHA, ФК Ме [Q25; Q75]	-0,5 [-1,0;0,0]	0,0 [-1,0;0,0]	0,191
Δ ТШХ, М(SD)	91,0 (95,9)	68,3 (92,5)	0,430
Δ ФВ, % М(SD)	7,97 (7,67)	0,97 (6,71)	<0,001
Смерть n (%)	8 (16,7)	6 (14,3)	0,984
Госпитализаций в год n (%)	35 (76,1)	32 (76,2)	1,000

Интраоперационные электрофизиологические параметры

Морфология спайка желудочкового сокращения была известна для 44 пациентов (из них 12 пациентов с фрагментированным спайком). Морфология считалась фрагментированной при наличии нескольких обособленных электрических событий на канале локальной желудочковой активации (LS) соответствующих одному сердечному сокращению.

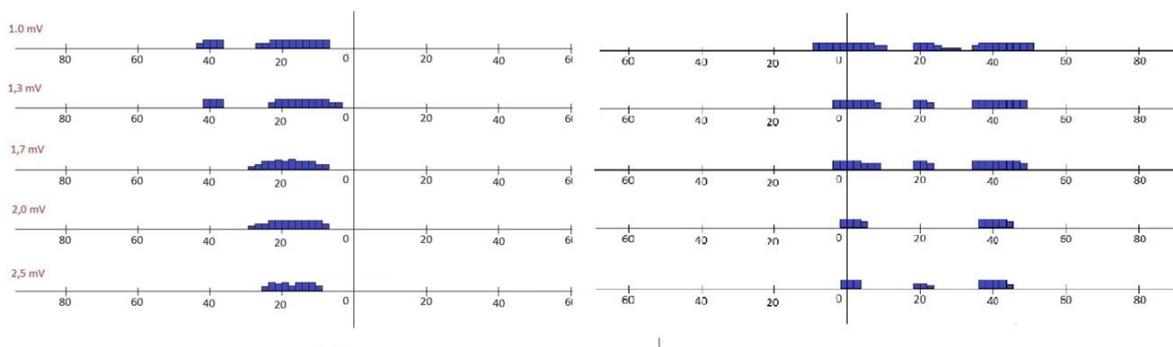


Рисунок 7 – Демонстрация экрана настройки (скриншот) чувствительности LS-канала – с монолитным сигналом желудочкового сокращения (слева) и фрагментированным спайком активации (справа)

При корреляционном анализе не было выявлено статистически значимой связи между фрагментированным спайком на LS канале и увеличением ФВ ЛЖ ($p=0,054$), а так же динамикой дистанции шестиминутной ходьбы ($p=0,33$).

Эффективность МСС терапии

При анализе эффективности МСС терапии пациенты были распределены на группы в зависимости от динамики ФК по NYHA (рисунок 8).

Далее, для анализа были сформированы две группы больных: с улучшением на 1 и более ФВ по NYHA, стабильные и с ухудшением на 1 и более ФК по NYHA или умершие в течение 1 года. Пациенты с ухудшением или умершие в течение 1 года имели исходно более выраженные симптомы сердечной недостаточности, большие размеры камер сердца, более выраженную регургитацию на митральном, трикуспидальном и аортальном клапане и более выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (таблица 6), но не различались по назначенной медикаментозной терапии ХСН.

Динамика ФК по NYHA (ФК через 12 мес – ФК исходно)	-3	-2	-1	0	+1	+2
Количество пациентов	1	4	22	33	3	1

Рисунок 8 – Схема распределения пациентов в зависимости от динамики ФК по NYHA через 12 мес

Предикторы эффективности МСС-терапии

Для определения предикторов увеличения ФВ ЛЖ было проведено построение многофакторных линейных регрессионных моделей с включением параметров, которые по данным литературы могут быть связаны с эффектом МСС.

Таблица 6 – Сравнение базовых характеристик пациентов в зависимости от их клинического состояния через 12 мес после имплантации Оптимайзера

Показатель	Всего, n=77	Улучшение или стабильное течение, n=60	Ухудшение /смерть, n=17	p
Процент мужчин, n (%)	65 (84,4)	50 (83,3)	15 (88,2)	0,716
ХБП, n (%)	10 (13,0)	5 (8,33)	5 (29,4)	0,037
Отеки, n (%)	26 (34,2)	17 (28,3)	9 (56,2)	0,073
ФВ, Me (SD)	30,2 (5,59)	30,4 (5,58)	29,5 (5,74)	0,538
Me [Q25; Q75]				
Объем левого предсердия, мл	120 [90,2;135]	115 [88,0;127]	135 [124;161]	0,003
КДР, мм	68,0 [64,0;72,8]	66,0 [63,5;72,0]	71,0 [68,0;77,2]	0,057
КСР, мм	57,0 [51,0;63,0]	56,5 [50,2;61,0]	60,0 [55,5;68,0]	0,040
Аортальная регургитация, ст	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;1,0]	1,0 [0,0;1,25]	0,027
Митральная регургитация, ст	2,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;2,0]	3,00 [2,0;3,0]	0,028
Трикуспидальная регургитация, ст	2,0 [1,0;2,0]	2,00 [1,0;2,0]	2,00 [2,0;3,0]	0,006
NTproBNP, пг/мл	2198 [1216;4722]	1642 [1042;4288]	5260 [2564;8814]	0,002

Примечания: ст - степень

По данным первой модели неишемическая этиология ХСН и процент стимуляции >90% были ассоциированы с увеличением ФВ ЛЖ через 12 мес. Данная модель описывала 27% изменчивости ФВ ЛЖ после имплантации Оптимайзеров (таблица 7).

Таблица 7 – Первая многофакторная линейная регрессия для определения динамики ФВ ЛЖ

Переменная	Показатель	p
Процент эффективной стимуляции через год	2,899	0,005
Неишемическая этиология ХСН	3,592	<0,001

Скорректированный коэффициент детерминации 0,27, p<0,001

Модель, учитывавшая этиологию, фрагментированность и амплитуду сигнала на LS-электроде, оказалась самой успешной в предсказании увеличения ФВ ЛЖ (таблица 8), хотя наиболее значимым фактором в данной модели была этиология. Данная модель описывала 42% изменчивости ФВ ЛЖ после имплантации

Оптимайзеров (таблица 8). Поочередное добавление в модели исходных показателей ФК по NYHA, ЭхоКГ и ТШХ не увеличивало коэффициента детерминации.

Таблица 8 – Финальная многофакторная линейная регрессия для определения динамики ФВ ЛЖ

Переменная	Показатель	p
Спайк на LS	0,149	0,882
Амплитуда сигнала на LS	-1,600	0,120
Неишемическая этиология ХСН	4,249	<0,001

Скорректированный коэффициент детерминации 0,42, $p < 0,001$

Особенности МСС у пациентов с имплантированными СРТ-Д

В данной выборке было 10 пациентов, получивших Оптимайзер в дополнение к установленному СРТ-Д (из-за сохранявшихся явлений сердечной недостаточности) и 1 пациент, с СРТ-Д, установленным через 7 мес после имплантации Оптимайзера (расширение желудочкового комплекса стало отмечаться после имплантации системы МСС).

Ме возраста пациентов составила 66 [60; 67] лет, 8 из них были мужчины. Ишемическую этиологию ХСН имели 5 пациентов, дилатационную кардиомиопатию – 3, постмиокардитический кардиосклероз – 1, саркоидоз с поражением сердца – 1. Модуляторы сократимости были имплантированы в среднем через 48 [24; 55] мес после получения СРТ-Д. Все пациенты получали МРА. Только один пациент не получал иАПФ/АРНИ и бета-блокаторы ввиду выраженной гипотонии при попытке назначения минимальных доз.

Умерли 2 пациента (желудочно-кишечное кровотечение и сепсис на 2 мес и острое нарушение мозгового кровообращения на 11 мес наблюдения). Остальные пациенты оставались стабильными и не имели значимой динамики по данным ЭхоКГ, ТШХ, NTproBNP.

Основной особенностью данной группы больных являлась сложность настройки МСС, связанная с фрагментированием желудочкового сигнала на LS-канале (рисунок 7). Следует сказать, что аналогичные проблемы имели место и у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса без СРТ-Д, а также при узком комплексе QRS на ЭКГ. Однако частота выявления данной находки у пациентов с СРТ-Д (только одна пациентка имела монолитный спайк на стимулированном

комплексе) в данном исследовании была значительно выше, чем у пациентов без блокады левой ножки пучка Гиса и/или СРТ-Д. Среди пациентов без СРТ-Д, у которых удалось оценить сигнал локальной активации исходно (27 пациентов), данные изменения наблюдались в 29% случаев.

Из-за особенностей настройки главной проблемой был недостаточный процент эффективной работы устройства в связи с ее ингибированием результате наличия фрагментированного желудочкового спайка. На 12 мес 4 пациента имели процент эффективной работы Оптимайзера < 90% (40, 37, 85 и 58%), 5 пациентов имели процент стимуляции > 90%. Однако, у двух из них имела место значимая нагрузка желудочковой экстрасистолией, что так же приводило к снижению эффективности терапии МСС.

ВЫВОДЫ

1. На фоне применения модуляторов сердечной сократимости частота смертельных исходов в группах ИБС и НИБС составила 14 и 14,6% соответственно, таким образом применение МСС не привело к улучшению выживаемости по сравнению с предсказанным предиктивными шкалами MAGGIC и Bio-HF 2.
2. При имплантации Оптимайзера пациентам с СНнФВ уменьшения линейных размеров и прироста ФВ ЛЖ следует ожидать у пациентов с неишемической этиологией заболевания и при эффективной стимуляции > 90%, прирост ФВ ЛЖ составил с 28,0 [24,4; 33,2] % до 36,0 [31,0; 43,0] %. Увеличение толерантности к физическим нагрузкам в раннем периоде не было стабильным и снижалось к концу периода наблюдения.
3. В исследуемой группе 27 пациентов имели нарушения внутри желудочковой проводимости или постоянную желудочковую стимуляцию, фрагментация электрической активности на имплантированном электроде отмечалась у 8 (29%). Авторская настройка оптимайзера позволила нивелировать эту проблему и привела к терапевтическому уровню МСС.
4. Регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах 3-й степени и более коррелировали с клиническим ухудшением, или смертностью в течение 12 месяцев ($p = 0,028$ и $0,006$) При анализе остальные ЭхоКГ параметры, в том числе ФВ ЛЖ, не показали значимого влияния на клинические исходы.

5. Наличие фрагментированной электрической активности, на имплантированных электродах является отрицательным прогностическим признаком достижения субмаксимальной стимуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении фрагментированного сигнала на LS-электроде в ходе имплантации Оптимайзера рекомендована репозиция электрода. Если репозиция не приводит к лучшему результату рекомендована специфическая настройка устройства.

2. При отборе пациентов на имплантацию Оптимайзера предпочтение следует отдавать пациентам с СНнФВ, с максимально подобранной терапией сердечной недостаточности, отсутствием клапанной патологии, небольшой суточной нагрузкой предсердной и желудочковой активности.

3. С целью достижения максимального клинического эффекта необходимо поддерживать терапевтический уровень стимуляции Оптимайзера, который составляет более 90%, путем контроля частоты желудочковых сокращений пациентов с ФП, полного фармакологического контроля предсердной и желудочковой активности у пациентов на синусовом ритме.

4. При программировании устройств МСС необходимо:

- добиваться максимального процента стимуляции;
- тестирование имплантированного ИКД/СРТ проводить при отключенной системе МСС;
- учитывать ложную регистрацию НРС имплантированными ИКД/СРТ в ходе МСС стимуляции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus

1. **Чугунов, И.А.** Опыт применения модуляции сердечной сократимости у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: результаты 12-месячного наблюдения / И.А. Чугунов, К.В. Давтян, А.Г. Топчян, Н.А.Миронова, Е.М.Гупало // Вестник аритмологии – 2021 – Т.104 №2 – С.5-10

2. Давтян, К.В., Влияние терапии модуляции сердечной сократимости на удержание синусового ритма у пациента с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / К.В. Давтян, Р.П. Мясников, Е.В. Базаева, **И.А. Чугунов**, Е.Н. Царева // Вестник аритмологии – 2017 – Т.90 – С.53-55.

3. **Чугунов, И.А.** Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка / И.А. Чугунов, Ю.В. Мареев, М. Фудим, Н.А. Миронова, Мареев В.Ю., К.В.Давтян // Кардиология – 2022 – № Т. 62 – С.71-78

4. **Чугунов, И.А.** Опыт ведения пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами с функцией ресинхронизации и модуляторов сердечной сократимости: результаты двухлетнего наблюдения / И.А. Чугунов, К.В. Давтян, А.Г. Топчян, Н.А. Миронова, Е.М. Гупало // Вестник аритмологии. 2023 – Т.113 (3): – С.16-22

Патент на изобретение

5. Давтян, К.В. Способ настройки системы модуляции сердечной сократимости у пациентов с широким комплексом QRS на ЭКГ / К.В. Давтян, М.В. Кузнецова, А.В. Концевая, **И.А. Чугунов**, Г.Ю. Симонян, А.А. Брутян, А.Г. Топчян, А.А. Абдуллаев, А.А. Калемберг, С.П. Голицын, Н.А. Миронова, Е.М. Римская, О.М. Драпкина // Патент на изобретение № RU 2802550 С1, Заявка № 2022133538 от 20.12.2022. Опубликовано 30.08.2023, Бюл. № 25.

Тезис

6. Давтян, К.В. Опыт применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса старше 65 лет/ К.В. Давтян, Н.А. Миронова А.Г., Топчян, **И.А. Чугунов** // Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 сентября 2020. Москва, Россия / Профилактическая медицина. 2020 – Т. 23, №5 (выпуск 2), С 37.