

Рубрика: кардиостимуляция

© О.Л. БОКЕРИЯ, О.Т. КОЦОЕВА, 2013
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2013

УДК 615.84:616.12-008.318

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Тип статьи: обзор

О.Л. Бокерия, д. м. н., профессор, г. н. с.; О.Т. Коцоева*, к. м. н.

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
(директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва, Российская Федерация

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему остается одной из наиболее важных задач современной кардиологии. Относительно новым методом ее лечения является сердечная ресинхронизирующая терапия, осуществляемая посредством секвенциальной двухкамерной предсердно-желудочковой стимуляции.

В начале 90-х годов прошлого века предпринимались попытки лечения тяжелой ХСН посредством предсердно-желудочковой стимуляции с укороченным атриовентрикулярным интервалом. За рубежом данный метод начали активно использовать в конце 90-х годов прошлого века.

Одними из первых S. Saegai и соавт. в 1994 г. описали клинический случай использования такой методики посредством проведения четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью, IV ФК по NYHA, блокадой левой ножки пучка Гиса с длительностью QRS более 200 мс и атриовентрикулярной блокадой I степени. В результате проведения ресинхронизирующей стимуляции на госпитальном этапе увеличилась фракция выброса левого желудочка на 20–25%, состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA.

Нарушения проведения импульса в проводящей системе сердца при ХСН возникают довольно часто. Наиболее распространенными являются атриовентрикулярные блокады I степени, блокады ножек пучка Гиса, нарушения меж- и внутрисердечной проводимости, проявляющиеся на поверхностной ЭКГ расширенным QRS-комплексом.

В современном понимании диссинхрония сердца – это разобщенность сокращений его камер и сегментов миокарда вследствие нарушений проведения импульса, что приводит к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления энергии миокардом. Распространенность диссинхронии сердца среди пациентов с ХСН достаточно высока. Прогрессированию ХСН способствуют межпредсердная, предсердно-желудочковая, межжелудочковая и внутрисердечная диссинхронии.

Теоретически предсердная диссинхрония может быть исправлена биатриальной стимуляцией. Эффективность предсердной ресинхронизации не доказана клиническими исследованиями.

Установлено, что удлинение времени предсердно-желудочкового проведения до 250 мс сопровождается нарушением фазовой структуры сердечного цикла. В клинической практике для верификации предсердно-желудочковой диссинхронии используется оценка трансмитрального потока доплеровским методом при выполнении трансторакальной эхокардиографии.

Нарушение проведения по ножкам системы Гиса–Пуркинье приводит к механической внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Наиболее ярко это выражено при блокаде левой ножки пучка Гиса.

Прогресс в лечении ХСН неоспорим, однако остается много нерешенных вопросов, подлежащих доработке и обсуждению. Это касается предсердной ресинхронизации, электрической терапии obstructивной гипертрофической кардиомиопатии, критериев отбора респондеров на ресинхронизирующую терапию.

Ключевые слова: сердечная диссинхрония; сердечная ресинхронизирующая терапия; стимуляция.

The problem of treatment of a heart failure still remains to one of the most important problems of a modern cardiology. Rather new method of treatment of heart failure is the cardiac resynchronization therapy which is carried out by means of sequential atrial and two ventricular stimulations.

* Коцоева Оланна Теймуразовна, врач-кардиолог.
Тел.: 8 (918) 825-09-90, e-mail: olana-kocoeva@mail.ru
Почтовый адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ОХЛИП.

In the early nineties the last century attempts of treatment of serious heart failure by means of atrioventricular stimulation with the truncated atrioventricular interval were made. Abroad this method started using actively in the late nineties the last century.

One of the first, S.Cazeau et al., in 1994 described a clinical case of use of such technique, by means of carrying out a four-chamber constant cardiac activation at the patient with a NYHA heart failure functional class IV, left bundle branch block lasting QRS more than 200 ms and atrioventricular block of the I degree. As a result of carrying out resynchronization, at a hospital stage, the augmentation of fraction of emission of a left ventricle at 20-25% became perceptible and the condition of the patient began to correspond to the NYHA heart failure functional class II.

Disturbances of carrying out impulse in carrying-out system at heart failure arise quite often. Atrioventricular block of the first degree, block of legs of a ventricular, disturbance of boundaries — and the intra ventricular conduction, being shown on a superficial ECG an expanded QRS complex are the most widespread.

In modern comprehension the dyssynchrony of heart is dissociation of reductions of its chambers and myocardium segments, owing to disturbances of carrying out impulse which leads to depression of pump function of heart and augmentation of consumption of energy a myocardium. Prevalence of a dyssynchrony of heart among patients with heart failure is rather high. Advance of heart failure is promoted by interatrial, atrioventricular, interventricular and intra ventricular dyssynchrony.

Theoretically, the atrial dyssynchrony can be corrected by biatrial stimulation. Efficiency of an atrial resynchronization isn't proved by clinical researches.

It is established that elongation of time of atrioventricular carrying out to 250 ms is accompanied by disturbance of phase structure of a cardiac cycle. In clinical practice for verification of an atrioventricular dyssynchrony the assessment of a transmitral stream is used by a Doppler method when performing a transthoracic echocardiography.

Carrying out disturbance on legs of system of His-Purkinje give to mechanical inside — and an interventricular dyssynchrony. Most brightly it is expressed at left bundle branch block.

Progress in treatment of heart failure is indisputable, however there are many not resolved issues which are subject to completion and discussions. It concerns an atrial resynchronization, electric therapy of a obstructive, hypertrophic cardiomyopathy, selection criteria of responder on resynchronization therapy.

Key words: cardiac dyssynchrony; cardiac resynchronization therapy; pacemakers.

Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2010 г.), определяет сердечную недостаточность как «патологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца». Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) происходит по единым патологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. С клинической точки зрения, это дает «формальные» основания обозначить ХСН не только как симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму [1].

В настоящее время сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является стандартным методом лечения пациентов с выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса 35% и менее), расширенным комплексом QRS и медикаментозно резистентной хронической сердечной недостаточностью [2]. Для отбора пациентов на СРТ Американское, Европейское и Российское общество кардиологов рекоменду-

ют ограничиваться использованием длительности комплекса QRS ≥ 120 мс при ХСН III–IV ФК [3]. С 2010 г. Европейское общество кардиологов рекомендует использование СРТ у больных ХСН II ФК при длительности комплекса QRS ≥ 150 мс [1, 4]. Имеющийся опыт применения этих критериев указывает на возможность достижения положительных результатов при проведении ресинхронизирующей терапии [4].

Последние исследования показывают, что СРТ также эффективна у пациентов с умеренной симптоматикой ХСН [2]. Однако остается нерешенным вопрос индивидуального отбора пациентов на СРТ. Необходимо изучать новые методы выявления механической диссинхронии, изучать возможность имплантации электрода с учетом зон запаздывающего возбуждения миокарда левого желудочка, а также искать другие критерии отбора пациентов на СРТ.

Исторический аспект

Электрическая терапия сердца берет свое начало с попытки устранения синдрома малого выброса, приступов Морганьи–Адамса–Стокса и сердечной недостаточности, обусловленных тяжелой брадикардией на фоне полной поперечной блокады [5]. Первые электрокардиостимуляторы, работавшие в асинхронном режиме стимуляции желудочков (VVO) или их стимуляции

по требованию (*VVI*), хотя и спасали жизнь, но приводили к предсердно-желудочковой диссинхронии или к инвертированной последовательности сокращения желудочков и предсердий, что нередко приводило к развитию пейсмейкерного синдрома. Наблюдавшийся при этом ретроградный заброс крови в легочные вены сопровождался сохранением и/или прогрессированием сердечной недостаточности [6].

Использование электрокардиостимулятора с электродами в правом предсердии и правом желудочке позволяет восстановить последовательность и оптимизировать во времени сокращения предсердий и желудочков и тем самым нормализовать диастолическое наполнение левого желудочка и улучшить гемодинамику [5, 7]. Однако двухкамерная стимуляция не является в полной мере СРТ, так как, синхронизируя сокращение предсердий и желудочков, она сопровождается возникновением меж- и внутрижелудочковой диссинхронии [8]. Это связано с тем, что правый желудочек начинает активироваться и сокращаться раньше левого, демонстрируя на электрокардиограмме (ЭКГ) картину блокады левой ножки пучка Гиса [4].

В начале 90-х годов прошлого века предпринимались попытки лечения тяжелой ХСН посредством предсердно-желудочковой стимуляции с укороченным атриовентрикулярным интервалом [9]. Ожидалось, что коррекция предсердно-желудочковой диссинхронии приведет к улучшению диастолического наполнения желудочков и клинического состояния пациентов. Несмотря на клиническое улучшение в ранние сроки после имплантации электрокардиостимулятора, положительного влияния на прогноз заболевания терапия не оказывала [5, 8]. Исследования *DAVID* и *PACE* позволили связать это с правожелудочковой стимуляцией, приводящей к меж- и внутрижелудочковой диссинхронии, и в итоге — к ухудшению систолической функции сердца [3].

В 1994 г. S. Cazeau и соавт. одними из первых описали клинический случай одновременной коррекции как предсердно-желудочковой, так и межжелудочковой диссинхронии у пациента с терминальной сердечной недостаточностью IV ФК по NYHA, блокадой левой ножки пучка Гиса с длительностью комплекса *QRS* более 200 мс и атриовентрикулярной блокадой I степени. Больному был имплантирован кардиостимулятор в режиме стимуляции *DDD* с использованием четырех электродов (в оба предсердия и оба

желудочка). Электрод для эпикардиальной стимуляции левого желудочка был имплантирован торакоскопически. Осуществлялась последовательно стимуляция двух предсердий и двух желудочков. Через 6 мес клиническое состояние пациента значительно улучшилось. На госпитальном этапе отмечалось увеличение фракции выброса левого желудочка на 20–25%, состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA. Это было первым успешным применением в клинике принципа ресинхронизирующего лечения ХСН [10].

J.C. Daubert и соавт. в 1998 г. предложили проводить электрод для стимуляции левого желудочка через коронарные вены. Методика получила наибольшее распространение [7].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований, проведенных McAlister F.A. в 2004 г. и включавший результаты исследования 3216 пациентов с ХСН, показал, что использование СРТ достоверно увеличивает фракцию выброса левого желудочка и улучшает качество жизни больных ХСН, но что еще важнее — общая смертность и количество госпитализаций из-за обострения ХСН достоверно уменьшались под действием СРТ на 21–32% [11].

В течение последующих лет был проведен ряд многоцентровых рандомизированных клинических исследований (*MUSTIC SR*, *MIRACLE*, *COMPANION*, *CARE-HF* и др.), доказавших эффективность СРТ у пациентов с выраженной ХСН (III–IV ФК), наличием электрической диссинхронии (длительность комплекса *QRS* более 120–150 мс) и сниженной фракцией выброса (<35%) [11]. А недавно завершённые рандомизированные исследования *REVERSE*, *RAFT* продемонстрировали эффективность СРТ в группе пациентов с умеренно выраженной сердечной недостаточностью [3].

В исследовании Nelson и соавт. показано, что, в отличие от допамина, при увеличении сократимости под действием левожелудочковой стимуляции потребность в кислороде уменьшается. Следует отметить, что СРТ не «подстегивает» сердце, а восстанавливает синхронную работу его камер, что повышает эффективность сердечных сокращений [13].

Влияние диссинхронии на сердечную недостаточность

Нарушения предсердно-желудочковой и межжелудочковой проводимости встречаются у 35% пациентов с ХСН (в 90% случаев в форме блокады

левой ножки пучка Гиса). При этом имеется прямая корреляция между длительностью комплекса *QRS* и смертностью среди пациентов этой группы. Так, при ширине комплекса *QRS* более 120 мс у пациентов с ХСН II ФК ежегодная смертность составляет от 5 до 15%, при ХСН III ФК – от 20 до 25 %, при ХСН IV ФК – от 30 до 70% [14].

Нарушение атриовентрикулярной проводимости приводит к дискоординации сокращений предсердий и желудочков, а замедление проведения по системе Гиса–Пуркинье сопровождается несогласованным сокращением желудочковых сегментов миокарда. Измененная последовательность электрической активации желудочков при блокаде левой ножки пучка Гиса ведет к механической диссинхронии желудочкового цикла и всего сердечного цикла с непосредственным отрицательным влиянием на гемодинамику [12, 15].

Внутрижелудочковая, межжелудочковая и предсердно-желудочковая диссинхрония оказывают неблагоприятное воздействие на систолическую и диастолическую функции сердца. Внутрикамерное и межкамерное взаимное влияние часто определяется в большинстве клинических ситуаций. Примерами внутрикамерной асинхронии могут быть акинез и дискинез левого желудочка при ишемической болезни сердца, асимметричная гипертрофия левого желудочка, электрическая стимуляция, первые месяцы после протезирования клапанов сердца, состояние после любой операции на сердце в условиях искусственного кровообращения [16]. Иллюстрацией межкамерного асинхронизма могут быть сердечная недостаточность, однокамерная стимуляция, экстрасистолия, перегрузка объемом правого желудочка (врожденные пороки сердца), перегрузка давлением (врожденные и приобретенные пороки сердца), фибрилляция и трепетание предсердий, идиовентрикулярный ритм [17]. Наиболее яркой иллюстрацией кардиального асинхронизма являются клинические ситуации, связанные с аномалией внутрисердечного проведения и использованием искусственных водителей ритма [13].

На протяжении ряда лет исследовались возможности визуализирующих методов обследования для выявления асинхронного сокращения желудочков с целью более тщательного отбора пациентов с ХСН и расширенным комплексом *QRS*, нуждающихся в применении СРТ. Механическая диссинхрония по данным ЭхоКГ использовалась для этого в исследовании *CARE-HF*,

но только в группе пациентов с длительностью комплекса *QRS* от 120 до 150 мс. Таких пациентов было всего 10%, у 90% больных длительность комплекса *QRS* составляла более 150 мс [18].

Возникает вопрос, насколько необходимо дальнейшее продолжение поиска способов определения механической диссинхронии, если в большинстве случаев электрическую диссинхронию можно выявить при записи ЭКГ? Острота проблемы обусловлена, прежде всего, стоимостью СРТ. Именно это определяет стремление отобрать на этот метод лечения лишь тех пациентов, у которых его применение будет гарантированно эффективным. Имеющийся опыт показывает, что применение СРТ безрезультатно у 30% пациентов [16], причем эффективность СРТ при *QRS* длительностью 120–150 мс ниже, чем при значениях *QRS*, превышающих 150 мс. Эта зависимость прослеживается как в ранних исследованиях, проводившихся у больных с декомпенсированной ХСН, так и в исследовании *MADIT CRT*, в котором принимали участие больные с ранними проявлениями сердечной недостаточности [17]. Интересен тот факт, что в отличие от других работ в исследовании *CARE-HF* выживание пациентов на фоне ресинхронизирующей терапии не зависело от длительности комплекса *QRS* [18]. Именно в этом исследовании при значениях *QRS* 120–150 мс для отбора пациентов применялись дополнительные ЭхоКГ-параметры, свидетельствующие о наличии механической диссинхронии, что, возможно, имело значение для полученных результатов.

Результаты исследования *DESIRE* также подтверждают перспективность дальнейшего поиска механической диссинхронии для принятия решения о необходимости постановки аппарата у пациентов с длительностью комплекса *QRS* менее 150 мс. В исследование были включены 59 человек со средней продолжительностью комплекса *QRS* 121 мс. Всем пациентам были имплантированы ресинхронизирующие устройства, и у всех определялась механическая диссинхрония. В тех случаях, когда механическая диссинхрония была подтверждена данными ЭхоКГ, эффективность СРТ составляла 70%, при отсутствии механической диссинхронии она равнялась лишь 42%. Пациенты с положительными и отрицательными результатами применения СРТ не отличались друг от друга по продолжительности комплекса *QRS* [19]. Таким образом, результаты исследований *CARE-HF* и *DESIRE* указывают на значимую прогностическую роль

ЭхоКГ-признаков механической диссинхронии для успешного применения СРТ в лечении больных с ХСН. Это положение не подтверждается результатами исследования *PROSPECT*. Противоречия видятся не в отсутствии роли механической диссинхронии, а в методах ее оценки с помощью ЭхоКГ. Одной из причин неудачи исследования *PROSPECT* является большая вариабельность в оценке результатов измерений и их недостаточная воспроизводимость. Другой причиной может быть тот факт, что в исследовании *PROSPECT* каждый параметр механической диссинхронии оценивался отдельно, а в исследованиях *CARE-HF* и *DISERE* использовалась комбинация параметров. Можно полагать, что нарушение синхронности работы камер сердца нельзя описать одним параметром – необходима оценка ряда показателей [19, 20].

В последнее время в литературе все чаще дискутируется вопрос о значении продолжительности комплекса *QRS* и необходимости оценки механической диссинхронии при СРТ. Результаты исследования *DESIRE* показали, что продолжительность комплекса *QRS* не является прогностическим фактором хорошего ответа на СРТ. В группах больных как с узким (≈ 120 мс), так и с широким комплексом *QRS* было одинаковое количество ответивших на СРТ. Основным предиктором эффективности СРТ в этом исследовании была механическая диссинхрония. В других исследованиях, напротив, показано, что само по себе увеличение продолжительности *QRS* (>120 мс) является достаточным показанием для установки бивентрикулярного электрокардиостимулятора при наличии соответствующих клинических показаний. По данным многоцентрового исследования *PROSPECT*, сравнение прогностической ценности различных ЭхоКГ-параметров диссинхронии не выявило какого-либо одного из них, обладающего высокой прогностической точностью. Это послужило поводом для исключения из основных показаний к СРТ в рекомендациях *ESC* (2007 г.) и *ACC/AHA* (2008 г.) обязательного наличия механической диссинхронии [19, 21].

Результаты применения СРТ зависят не только от наличия или отсутствия механической диссинхронии, но и от наличия рубцовой ткани, ее объема и соотношения топографии ее расположения с областью имплантации левожелудочкового электрода. Так, по данным Bleeker и соавт., при рубцовом поражении заднелатеральной области левого желудочка эффективность

ресинхронизирующей терапии составляет всего лишь 14%, при отсутствии такого поражения – 81% [22].

Межпредсердная диссинхрония

Такие заболевания, как гипертрофическая кардиомиопатия и гипертоническое сердце, часто приводят к дилатации левого предсердия с последующим нарушением проводимости в нем, что проявляется удлиненной *P*-волной длительностью более 120 мс. Пациенты с такими нарушениями находятся в группе высокого риска развития предсердных тахиаритмий (трепетание и фибрилляция предсердий) [23]. Как правило, фракция выброса у таких пациентов сохранена или снижена незначительно [24]. На рисунке 1 приведен пример предсердной ресинхронизирующей терапии у пациента с межпредсердной блокадой проведения и нормальной фракцией выброса.

Теоретически предсердная диссинхрония может быть исправлена биатриальной стимуляцией [15]. Стало очевидным, что предсердная ресинхронизация улучшает атриовентрикулярную диссинхронию, так же как и механическую активность гипертрофированного миокарда [20].

Эффективность предсердной ресинхронизации не доказана клиническими исследованиями. Отрицательные результаты единственного перекрестного исследования предсердной ресинхронизации *SYNBIAPACE*, проведенного в 1990 г., не были опубликованы. Исследование *SYNBIAPACE* оказалось методологически слабым, в нем оценивались гемодинамические показатели, а не антиаритмическая эффективность предсердной ресинхронизации у пациентов с фибрилляцией предсердий [15, 24].

Предсердно-желудочковая диссинхрония

Дискоординированное сокращение предсердий и желудочков может возникать в результате увеличения времени атриовентрикулярного проведения. Установлено, что удлинение времени предсердно-желудочкового проведения до 250 мс сопровождается нарушением фазовой структуры сердечного цикла [25]. В частности, происходит укорочение времени диастолического наполнения и снижение конечного диастолического давления в левом желудочке, уменьшение пика нарастания внутрижелудочкового давления (dP/dT_{max}). Возникает наложение фазы систолы предсердий и начала систолы желудочков. Это приводит к тому, что нивелируется

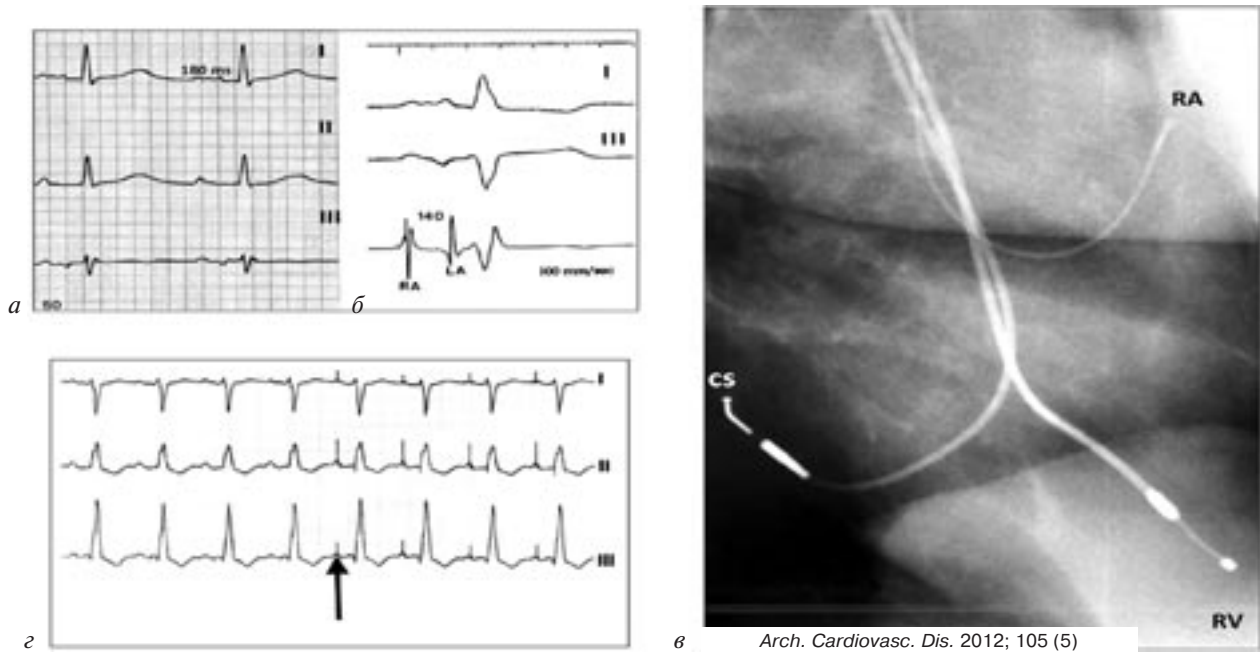


Рис. 1. Предсердная ресинхронизация у пациента с ХСН и фракцией выброса левого желудочка 60%:
a – поверхностная электрокардиостимуляция с типичной межпредсердной блокадой высокой степени ($PR = 180$ мс); *б* – эндограмма: на синусовом ритме временной интервал между сокращением правого и левого предсердий составляет 140 мс; *в* – биатриальная система стимуляции, имплантированы три электрода: правопредсердный в проекцию синусового узла, левопредсердный через коронарный синус в область нижнебоковой стенки левого предсердия; третий в область верхушки правого желудочка; *г* – нормализация длительности волны *P* при синхронной стимуляции предсердий слева направо (RA – правое предсердие; RV – правый желудочек; Cs – коронарный синус)

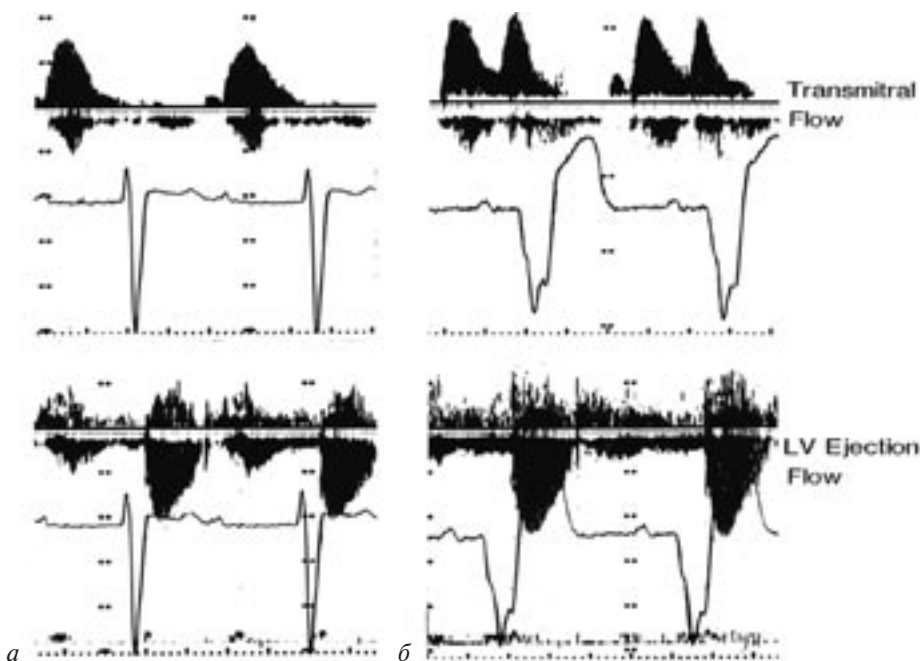


Рис. 2. Динамика АВ-задержки на фоне стимуляции:

a – гемодинамически значимое удлинение PR -интервала у пациента с ХСН III ФК по NYHA; изображено время наполнения левого желудочка и монофазный (из-за отсутствия предсердного вклада) трансмитральный поток, на синусовом ритме с интервалом PR , равным 450 мс; *б* – электрокардиостимуляция в режиме DDD, на фоне программированной АВ-задержки 150 мс удлиняется время наполнения левого желудочка, восстанавливается предсердный вклад и увеличивается интеграл линейной скорости трансаортального кровотока

вклад систолы предсердий в период позднего диастолического наполнения желудочков. Следует отметить, что нарушения фаз работы правого желудочка при этом может не наблюдаться.

В клинической практике для верификации предсердно-желудочковой диссинхронии используется оценка трансмитрального потока

доплеровским методом при выполнении трансторакальной ЭхоКГ. Признаками атрио-вентрикулярной диссинхронии будут являться укорочение времени диастолического наполнения, составляющего менее 45% интервала RR , а также слияние пиков E и A , иллюстрирующих трансмитральный поток [26] (рис. 2).

Внутри- и межжелудочковая диссинхрония

Нарушение проведения по ножкам системы Гиса—Пуркинье приводит к механической внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Наиболее ярко это выражено при блокаде левой ножки пучка Гиса [27]. Изменения фаз сердечного цикла в условиях диссинхронии приводят к увеличению конечного систолического и конечного диастолического давления в полостях сердца, уменьшению фракции выброса, повышению давления в легочной артерии, что является отражением прогрессирования систолической и диастолической дисфункции миокарда у пациентов с ХСН [20].

Нарастающая временная диссинхрония между желудочками чаще всего приводит к дисфункции левого желудочка: фракция выброса левого желудочка снижается, падает ударный объем. При дисфункции правого желудочка этот каскад менее выражен [21]. Наиболее неблагоприятный вклад при этом вносит внутрижелудочковая диссинхрония: она способствует снижению скорости нарастания давления в левом желудочке, увеличению митральной регургитации, замедлению систолы и диастолы и уменьшению времени заполнения левого желудочка [19, 28]. Наименьший вклад в неблагоприятное воздействие на насосную функцию сердца вносит межжелудочковая диссинхрония. Она способствует укорочению времени заполнения желудочков [22].

При сравнении двух групп больных с правопредсердной стимуляцией продемонстрирована значимость оценки диссинхронии. Внутрижелудочковая диссинхрония была более выражена в группе пациентов с кардиомиопатией и фракцией выброса менее 37%, нежели в группе пациентов с нормальной фракцией выброса [29]. Корреляции между степенью внутрижелудочковой диссинхронии и продолжительностью *QRS*-комплекса у больных с кардиомиопатией выявлено не было, степень диссинхронии достоверно коррелировала с фракцией выброса, физической толерантностью и эффективностью ресинхронизирующей терапии [24].

Особый случай обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

Оригинальные клинические наблюдения были сделаны во Франции J.M. Gilgenkrantz и соавт. в 1960 г. относительно обструктивной

гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Это единственная кардиальная патология, которая могла бы извлечь «выгоду» от желудочковой диссинхронии [30].

Преждевременное возбуждение верхушки правого желудочка полностью изменяет физиологию септальной активации, в результате чего происходит задержка систолического утолщения базальных сегментов межжелудочковой перегородки и устраняется систолическая обструкция. Однако для эффективности необходимо сохранение атриовентрикулярной проводимости и обеспечение полного захвата возбуждением желудочков, что проявляется на ЭКГ широким комплексом *QRS* [31]. При обструктивной ГКМП наполнение желудочков сильно зависит от предсердного вклада. У большинства пациентов, особенно молодого возраста, на синусовом ритме интервал *PR* достаточно короткий, при программируемой стимуляции в режиме *DDD* длительность АВ-задержки устанавливается в диапазоне 30–50 мс с целью обеспечения полного захвата возбуждением желудочков. Такой режим стимуляции нивелирует предсердный вклад и тем самым оказывает негативное влияние, с чем, возможно, и связано ухудшение состояния [32]. Замедление атриовентрикулярного проведения препаратами с отрицательным дромотропным эффектом или радиочастотной модификацией атриовентрикулярного проведения улучшает эффективность проводимой медикаментозной терапии [33].

В ранних нерандомизированных исследованиях было продемонстрировано снижение трансортального градиента при двухкамерной кардиостимуляции с укороченной АВ-задержкой (рис. 3).

У небольшой группы пациентов с обструктивной ГКМП проводилась *VDD*-стимуляция с преждевременным возбуждением желудочков, то есть короткой АВ-задержкой. В этой группе наблюдали повышение толерантности к физическим нагрузкам, сердечного резерва и улучшение клинической симптоматики [34].

В настоящее время практически отсутствуют доказательства того, что электрокардиостимуляция останавливает дальнейшее прогрессирование заболевания и улучшает выживаемость или качество жизни. Кроме того, рутинная имплантация двухкамерного ЭКС не рекомендуется абсолютно всем пациентам с симптомной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией [35].

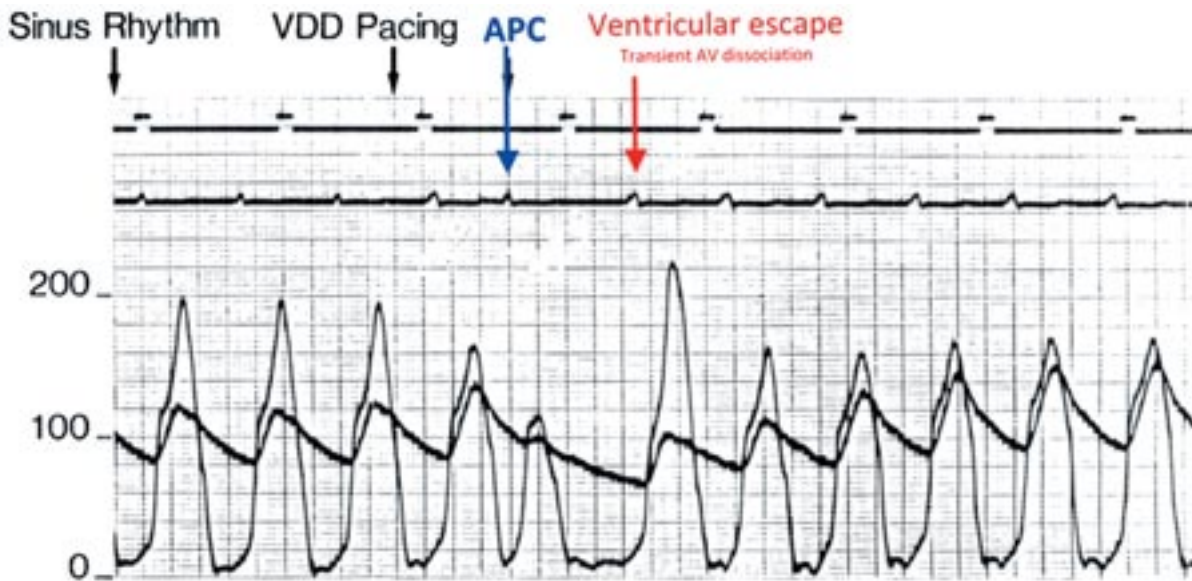


Рис. 3. Гемодинамический эффект электрокардиостимуляции в режиме *VDD* при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. До стимуляции левожелудочковый градиент составлял 80 мм рт. ст. На фоне стимуляции отмечено снижение давления на 20 мм рт. ст. После предсердной экстрасистолы (*APC*) сердечный цикл удлиняется. Постэкстрасистолический потенциал и преходящая атриовентрикулярная диссоциация усугубляют обструкцию, что проявляется увеличением градиента давления до 120 мм рт. ст. В дальнейшем при стандартной электрокардиостимуляции отмечена нормализация градиента давления

Ресинхронизирующая терапия в лечении ХСН

После клинических и эпидемиологических наблюдений в 1990 г. Cazeau и соавт. предложили сердечную ресинхронизирующую терапию как метод лечения ХСН [5]. СРТ в успешных случаях приводит к обратному ремоделированию миокарда с уменьшением размеров и объема левого желудочка. Термин «респондеры» применим ко всем пациентам, которые отмечают улучшение в функциональном классе и качестве жизни на фоне СРТ. Те пациенты, у которых отмечаются значительные улучшения клинических и эхокардиографических параметров, относятся к «суперреспондерам» [36].

Использование длительности комплекса *QRS* в качестве маркера для отбора пациентов на СРТ малоинформативно, так как у части пациентов длительность комплекса *QRS* может не изменяться, а гемодинамическая эффективность от бивентрикулярной стимуляции отмечаться [26].

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях было показано, что длительность комплекса *QRS* была наиболее изменчивой у респондеров (154 ± 17 и 179 ± 22 мс до и после СРТ соответственно) и не-респондеров (177 ± 26 и 176 ± 30 мс) на фоне проводимой СРТ, в многоцентровом исследовании *MUSTIC* сущест-

венной динамики в длительности комплекса *QRS* зарегистрировано не было (172 ± 22 и 175 ± 19 мс) [24].

Исследование *PROSPECT* показало, что ЭхоКГ недостаточно точна для определения респондеров на СРТ. Однако, возможно, определение, используемое в исследовании, было недостаточно адекватным. С целью идентифицировать наиболее информативные ЭхоКГ-параметры проводятся многочисленные исследования. Так, в одном из исследований сравнивали ЭхоКГ-параметры с пиком кислорода потребления (VO_2). Тридцать пациентов были исследованы до начала СРТ и спустя 6 мес. Всем пациентам проводились ЭхоКГ и кардиопульмональный тест с нагрузкой (*cardiopulmonary exercise testing* – *CPET*). Клинический и эхокардиографический ответы зачастую были дискордантны: 48% клинических респондеров оказались не-респондерами в соответствии с обратным ремоделированием, 35% в соответствии с фракцией выброса левого желудочка и 39% в соответствии со скоростью нарастания давления в левом желудочке (dP/dt). Однако среди клинических респондеров, которые не отвечали на ЭхоКГ-критерии, позитивный ответ по NYHA был сравним с определением *CPET* в 35% случаев. Наилучшее соотношение между

ЭхоКГ-определением ответа и *СПЕТ* было достигнуто по фракции выброса левого желудочка. В 35% случаев несоответствие между клиническими и эхокардиографическими ответами было соотносимо с *СПЕТ*, что подразумевает ответ на ресинхронизирующую терапию, который не был определен при ЭхоКГ и в то же время не являлся эффектом плацебо [23, 36].

Блокада левой ножки пучка Гиса в 30% случаев предшествует систолической дисфункции миокарда, а расширенный комплекс *QRS* и удлиненный *PR*-интервал усиливают левожелудочковую дисфункцию и способствуют прогрессированию сердечной недостаточности. Кроме того, эхокардиографические наблюдения, проведенные Grines и соавт., продемонстрировали изменения систолической и диастолической функции ЛЖ при наличии блокады левой ножки пучка Гиса, которая вызывает диссинхронию сокращения и расслабления [6, 23].

Результаты первого краткосрочного исследования гемодинамики на фоне бивентрикулярной и левожелудочковой стимуляции были весьма обнадряющими. На фоне бивентрикулярной стимуляции отмечались уменьшение легочной гипертензии, увеличение фракции выброса и нормализация пульсового давления [37]. Впоследствии более подробные исследования

показали, что бивентрикулярная стимуляция увеличивает сократительную способность миокарда левого желудочка и улучшает в целом его работу, при этом энергетическая потребность миокарда не увеличивалась в отличие от инотропной поддержки [25].

Мультицентровое исследование *MUSTIC*, завершённое в 2001 г., доказало эффективность СРТ в отношении качества жизни, снижения функционального класса ХСН. С этих пор клинические доказательства продолжают накапливаться и за период с 2001 по 2012 г. включают более чем 8000 обследованных пациентов [20]. В последнее время все больше внимания уделяется исследованиям по применению ресинхронизации сердца у пациентов с менее выраженными симптомами ХСН. Так, исследование *CARE-HF* продемонстрировало достоверные результаты улучшения сердечных функций и эффективности работы сердца, качества и продолжительности жизни, снижение частоты госпитализаций и смертности по поводу ХСН [21].

СРТ необходимо рассматривать как дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с умеренной и выраженной ХСН и диссинхронией, подтвержденной данными эхокардиографии (рис. 4).

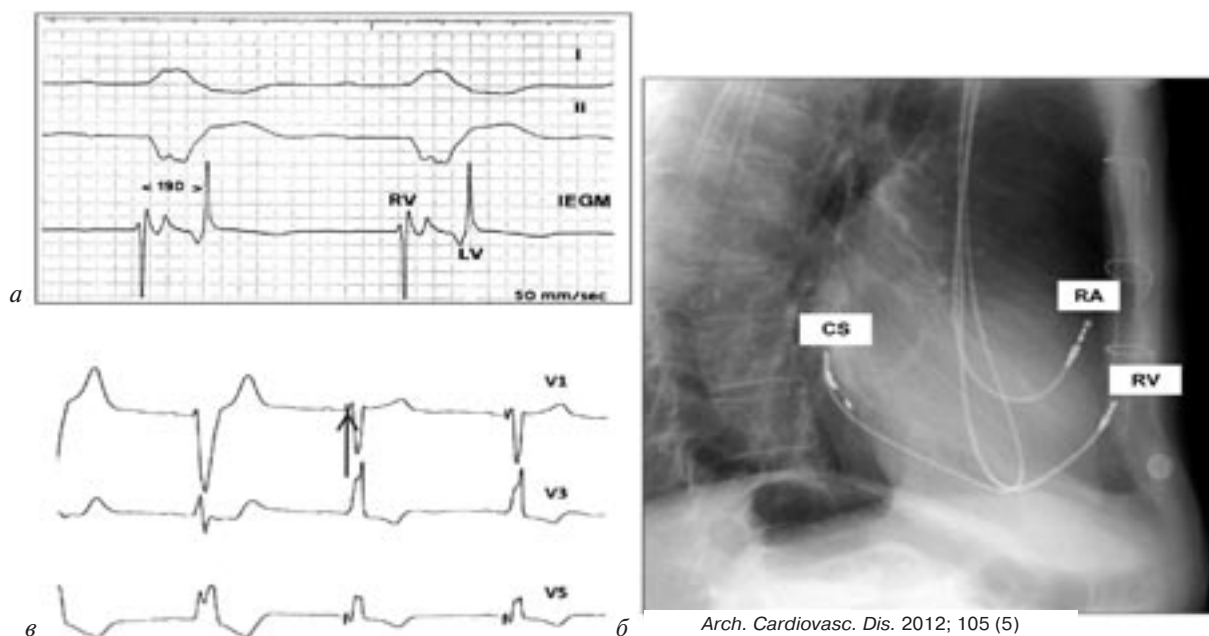


Рис. 4. Ресинхронизирующая терапия пациента с ХСН III ФК по NYHA на фоне оптимальной медикаментозной терапии:

а – эндограмма: синусовый ритм, блокада левой ножки пучка Гиса, длительность *QRS* – 170 мс, межжелудочковая задержка – 190 мс; *б* – имплантированное ресинхронизирующее устройство с тремя электродами: предсердный электрод в проекции ушка правого предсердия, правожелудочковый электрод в области верхушки правого желудочка и левожелудочковый электрод, имплантированный через коронарный синус в заднелатеральную ветвь; *в* – уменьшение длительности комплекса *QRS* до 120 мс на фоне бивентрикулярной стимуляции; IEGM – эндограмма; RV – правый желудочек; LV – левый желудочек; Cs – коронарный синус

Усилия в будущем

Прогресс в лечении ХСН неоспорим, однако остается много нерешенных вопросов, требующих доработки и обсуждения. Это касается предсердной ресинхронизации, электрической терапии обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, критериев отбора респондеров.

Согласно статистическим данным, несмотря на строгий отбор, СРТ эффективна у 70% пациентов с ХСН, соответственно 30% все же остаются резистентными к проводимой терапии [37]. Поиск наиболее информативных критериев остается актуальной задачей. Диагностическая ценность электрокардиографии неоспорима, однако это не единственный инструментальный метод диагностики. Неоднозначные результаты исследования *PROSPECT* стимулируют разработку новых более чувствительных и не зависящих от оператора методов диагностики диссинхронии [28, 38].

В настоящее время СРТ основана на простом (возможно, даже упрощенном) понятии, которое могло бы быть ключом к его успеху. Путь ресинхронизации, который подразумевает право- и левожелудочковую стимуляцию, имеет свои недостатки, которые вряд ли обеспечат оптимальную ресинхронизацию у ряда пациентов. После решения нескольких технических проблем эндокардиальная левожелудочковая стимуляция должна заменить электрически и механически менее эффективную эпикардиальную электрокардиостимуляцию [15, 38]. Остается только размышлять, приведут ли новые технологии к лучшим результатам. Следует принять во внимание, что эффективность новых технологий несоизмерима с терапевтической эффективностью, так как необходимо учитывать выполнимость и возможный риск для пациента. Таким образом, могут быть выявлены новые показания для СРТ. Предыдущий опыт говорит о том, что большой диапазон показаний к СРТ, возможно, уменьшает ее эффективность. Вероятно, в будущем показаниями к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии будут ХСН I ФК по NYHA, эхокардиографические признаки диссинхронии при узком комплексе *QRS*, необходимость в постоянной стандартной стимуляции, ХСН с блокадой левой ножки пучка Гиса при отсутствии левожелудочковой дисфункции, а также ХСН с сохраненной фракцией выброса, хотя последнее менее вероятно.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (1): 1–62.
2. Неминуший Н.М., Киктев В.Г. Сердечная ресинхронизирующая терапия при лечении сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2007; 79 (9): 87–92.
3. Мареев Ю.В. Место ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (5): 297–301.
4. Мазур В.В., Калинин А.М., Замораев О.А. и др. Ремоделирование сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 3: 18–21.
5. Humphries J.O., Hinman E.J., Bernstein L. et al. Effect of artificial pacing of the heart on cardiac and renal function. *Circulation*. 1967; 36 (5): 717–23.
6. Hochleitner M., Hortnagl H. et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 1990; 66 (2): 198–202.
7. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. Сердечная недостаточность: применение ресинхронизирующей терапии у пациентов, резистентных к медикаментозному лечению. *Вестник аритмологии*. 2005; 40: 13–5.
8. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 1994; 17 (11, Pt 2): 1974–9.
9. Ypenburg C. Effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50: 2071–7.
10. Bakker P.F., Meijburg H.W., de Vries J.W. et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2000; 4: 395–404.
11. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52: 1834–43.
12. Кузнецов В.А., Покушалов Е.А., Чудинов Г.В., Зенин С.А., Красноперов П.В., Попов С.В., Лебедева В.К., Бокерия О.Л., Первова Е.В., Остерн Е.А., Колунин Г.В., Белоногов Д.В. Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии: данные регистра PANORAMA в России. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (3): 149–53.
13. Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.; 2011.
14. Шадания Я.Р. Использование современных эхокардиографических подходов в определении показаний к проведению кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
15. Daubert C., Cazeau S., Ritter P., Leclercq C. Past, present and future of cardiac resynchronization. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2012; 105 (5): 291–9.
16. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361: 1329–38.
17. Williams C.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to clinical care. *Circulation*. 2009; 120 (9): 802–9.

18. Veldhousen D.J. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur. J. Heart Failure*. 2009; 11 (1): 1143–51.
19. Vanderheyden M. Resynchronization therapy in dyssynchronous heart failure: zooming in on cellular and molecular mechanisms circulation. *J. Bartunek Cardiac*. 2009; 9 (119): 1192–4.
20. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M. et al. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 2385–95.
21. Parsai.C. Low-dose dobutamine stress to quantify the degree of remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J*. 2009 (8): 950–8.
22. Sopher S.M., Camm A.J. New trials in atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1998; 9: 211–5.
23. Голухова Е.З. Оценка внутривентрикулярной асинхронии у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2009; 1: 54–68.
24. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011; 123: 1061–72.
25. Cleland J. Predicting the long-term effects of cardiac-resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52 (6): 438–45.
26. Price D.J., Wallbridge D.R., Stew M.J. TissueDoppler imaging: current and potential clinical applications. *Heart*. 2008; 84 (Suppl. 2): 11–8.
27. Tang A.S., Wells G.A., Talajic M. et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 2385–95.
28. Solomon S.D., Foster E., Bourgoun M. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010; 122: 985–92.
29. Brenyo A., Link M.S., Barsheshet A. et al. Cardiac resynchronization therapy reduces left atrial volume and the risk of atrial tachyarrhythmias in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58: 1682–9.
30. Gilgenkrantz J.M., Cherrier F., Petitier H. et al. Obstructive cardiomyopathy of the left ventricle with complete auriculoventricular block Therapeutic considerations. *Arch. Mal. Coeur Vaiss*. 1968; 61: 439–53.
31. Maron B.J., Dearani J.A., Ommen S.R. et al. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 44: 2044–53.
32. Alam M., Dokainish H., Lakkis N.M. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur. Heart. J*. 2009; 30: 1080–7.
33. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58: 2703–38.
34. Williams L.K. Short-term hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure, a narrow duration, and no dyssynchrony. *Circulation*. 2009; 120 (27): 1687–94.
35. Землянова М.Е. Определение показаний к проведению ресинхронизирующей терапии с помощью 3D-эхокардиографии. *Вестник аритмологии*. 2009; 55: 44–7.
36. Голухова Е.З., Машина Т.В., Какучая Т.Т. и др. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология*. 2011; 2: 5–8.
37. Wikstrom G. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Euro. Heart J*. 2009; 7: 782–8.
38. Daubert C., Gold M.R., Abraham W.T. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 1837–46.

Поступила 14.05.2013 г.

Подписана в печать 29.10.13 г.