

На правах рукописи

Стенин Илья Геннадьевич

**Ресинхронизирующая терапия у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией
предсердий**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в **Центре интервенционной кардиологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России**

Научный руководитель:

доктор мед. наук, профессор **Покушалов Евгений Анатольевич**

Официальные оппоненты:

доктор мед. наук

Зенин Сергей Анатольевич

(Новосибирский областной центр хирургической и интервенционной аритмологии Новосибирского областного кардиологического диспансера, г.Новосибирск; руководитель)

доктор мед. наук

Михайлов Евгений Николаевич

(научно-исследовательская лаборатория нейромодуляции ФБГУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», г.Санкт-Петербург, заведующий)

Ведущая организация:

ФГБУ «НИИ кардиологии», г.Томск

Защита состоится 28.10. 2015 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина».

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15; e-mail:

ds-meshalkin@yandex.ru

<http://www.meshalkin.ru/>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК им.акад.Е.Н.Мешалкина» Минздрава России и на сайте www.meshalkin.ru

Автореферат разослан 27.09.2015 года

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор мед. наук, профессор

Ленько Е.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – антиаритмическая терапия
- АГ – артериальная гипертензия
- АВ - соединение – атриовентрикулярный узел
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ЗВА – задержка выброса в аорту
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- КДО - конечно-диастолический объем
- КДР - конечно-диастолический диаметр
- КЖ – качество жизни
- КСО - конечно-систолический объем
- КСР - конечно-систолический диаметр
- ЛЖ - левый желудочек
- МЖЗ – межжелудочковая задержка
- МНО – международное нормализованное отношение
- НК - недостаточность кровообращения
- ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
- СН – сердечная недостаточность
- СРТ – Сердечная ресинхронизирующая терапия
- ФВ - фракция выброса
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- AV – атриовентрикулярная задержка
- NYHA – нью-йоркская классификация функционального класса ХСН
- PW-TDI - импульсно-волновая тканевая доплерография
- TT- Tissue tracking (метод тканевой доплерографии)
- TSI –Tissue synchronization imaging (метод тканевой доплерографии)
- TVI – Tissue velocity imaging (метод тканевой доплерографии)
- VV – межжелудочковая задержка

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Данные статистики показывают, что фибрилляцией предсердий (ФП) страдают около 2,3 миллиона человек в Северной Америке и 4,5 млн. человек в Европейском Союзе [ACC/AHA/ESC guidelines, 2006]. ФП является основной причиной инсульта; что приводит к снижению качества пациентов жизни (КЖ) и связано с повышением уровня смертности. Несмотря на успехи в антиаритмической (АА) терапии, ФП продолжает быть связана с высокой заболеваемостью. Хотя АА терапия в настоящее время считается выбором первой линии, последние данные показывают, что до 50% пациентов имеют рецидив пароксизмов ФП несмотря на современную АА терапию [Roy D. et al., 2000]. В свою очередь более 30% пациентов прекращают принятие антиаритмических препаратов из-за побочных эффектов [AFFIRM study, 2003].

Ранее проведенные исследования показали, эквивалентность стратегии контроля ритма и стратегии контроля частоты желудочковых сокращений. Тем не менее, 25-35% пациентов с ФП, с контролем частоты желудочковых сокращений по-прежнему имеют симптомы СН, ограничивающие активную деятельность [Carlsson J. et al., 2003, Hohnloser SH. et al., 2000, Steinberg J. et al., Van Gelder IC. et al., 2002, Wyse DG. et al., 2002].

Сердечная недостаточность (СН) выявляется почти у 5 миллионов пациентов в США и вызывает значительный уровень заболеваемости и смертности и является причиной 2000000 госпитализаций в год.

Ряд крупных многоцентровых исследований по сердечной недостаточности продемонстрировал, что распространенность ФП возрастает со степенью СН [Maisel WH. et al., 2003], и составляет от 5% пациентов с ФП в функциональном классе I по NYHA до 50% в IV классе по NYHA.

СН остается мощным предиктором развития ФП. По данным, из 38-летнего периода наблюдения исследования Framingham, СН было связано с увеличением риска развития ФП в пять раз [Vaziri SM. et al., 1994].

В свою очередь ФП является маркером повышенной смертности у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Большинство данных свидетельствуют о том, что пациенты с СН и ФП имеют худший прогноз, чем пациенты с СН, но без ФП [Vaziri SM. et al., 1994]. По данным Zareba и соавторов 2-летняя смертность у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и ФП составляла 39% [Zareba W., 2006].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является эффективным методом лечения пациентов с ХСН, дисфункцией ЛЖ и электромеханической диссинхронией. Крупные рандомизированные исследования продемонстрировали, что СРТ улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) и снижает уровень заболеваемости и смертности [Abraham WT. et al., 2000, Auricchio A. et al., Bristow MR. et al., 1996, Cazeau S. et al., 2001, Cleland J.G.F. et al., 2005, Saxon LA., 2007, Saxon LA. et al., 2007]. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов [Vardas PE., 2007], пациентам с ХСН и сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП), могут быть имплантированы ресинхронизирующие устройства для контроля частоты желудочковых сокращений [Auricchio A. et al., 2007].

Контроль частоты желудочковых сокращений у пациентов с ХСН и постоянной ФП может быть осуществлен медикаментозно или путем аблации АВ - соединения [Roy D. et al., 2000].

Абляция АВ - соединения, путем замедления и упорядочения ЧСС, может улучшить симптомы, качество жизни и функциональный статус пациентов [Kay GN. et al., 1998].

В тоже время было показано, что при аблации АВ – соединения и правожелудочковой стимуляции возникает десинхронизация сокращения желудочков, что негативно влияет на работу сердца, и препятствует адекватному контролю частоты сердечных сокращений. В свою очередь

бивентрикулярная стимуляция может противодействовать негативным последствиям нефизиологической правожелудочковой стимуляции [Brignole M. et al., 2011, Doshi RN., 2005].

В частности, в исследовании АРАФ, ресинхронизирующая терапия оказалась лучше правожелудочковой стимуляции в отношении снижения клинических проявлений сердечной недостаточности (госпитализация и ухудшение сердечной недостаточности) «в аспекте» контроля частоты достигнутого с помощью аблации АВ - соединения [Brignole M. et al., 2011, Brignole M. et al., 2005].

Тем не менее, на основе современных знаний, аблация АВ - соединения не может быть рекомендована в качестве первой линии терапии для всех пациентов с постоянной ФП и рефрактерной сердечной недостаточностью наряду с альтернативным методом в виде медикаментозного контроля ЧСС.

Таким образом, существует недостаточно данных относительно медикаментозного контроля частоты сердечных сокращений и выполнения аблации АВ – соединения у пациентов с ХСН и сопутствующей постоянной ФП в отношении смертности и прогрессирования СН.

Решение перечисленных вопросов определяет актуальность планируемого исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить отдаленную летальность, частоту госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и количество тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады и медикаментозном контроле ЧСС (первичная конечная точка).

2. Провести сравнение клинических и функциональных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады и медикаментозном контроле ЧСС (вторичная конечная точка).

3. Выявить предикторы неэффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий (вторичная конечная точка).

4. Разработать алгоритм оптимизации параметров ресинхронизирующих устройств у группы нереспондеров (вторичная конечная точка).

Научная новизна исследования

Впервые произведена оценка отдаленной летальности и частоты госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий при ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады и медикаментозном контроле ЧСС

Проанализированы результаты сравнения клинических и функциональных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий при ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады и медикаментозном контроле ЧСС

Выявлены предикторы неэффективности ответа на фоне кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Разработан алгоритм послеоперационной оптимизации параметров ресинхронизирующих устройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий не ответивших на ресинхронизирующую терапию.

Практическая значимость работы

В результате исследования получены новые знания о том, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей персистирующей и длительно-персистирующей фибрилляцией предсердий целесообразно выполнять радиочастотную абляцию АВ - соединения, для снижения процента летальности, улучшения процессов обратного ремоделирования левого желудочка и улучшения клинических показателей в отдаленном периоде в сравнении с группой пациентов с медикаментозным контролем частоты сердечных сокращений.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лечения с ХСН и сопутствующей ФП, позволяющий повысить эффективность оперативного вмешательства. Полученные результаты позволяют оптимизировать тактику оказания медицинской помощи у данной категории пациентов и могут быть использованы в кардио - хирургических клиниках.

Достоверность данных, выводов и рекомендаций, приведенных в диссертации

Большое число клинических наблюдений, проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного программного компьютерного обеспечения, свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

В основе выполненной диссертационной работе лежит материал обследования 90 пациентов с ХСН и сопутствующей ФП за период с 2004 по 2013 год.

Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 5,8$ года. Основные критерии включения были следующие: постоянная ФП, II-IV функциональный класс хронической СН по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$, диссинхрония ЛЖ, основанная по крайней мере на одном из следующих критериев: ширина комплекса QRS > 120 мс, задержка выброса в аорту > 140 мс, межжелудочковая механическая задержка > 40 мс (критерии исследования CARE-HF), задержка распространения возбуждения на задне-латеральную стенку ЛЖ или диссинхронии на основании методов тканевой доплерографии по методам Tissue Tracking (TT) и Tissue Synchronization Image (TSI).

Согласно поставленным задачам, все пациенты были рандомизированы на 2 группы:

1. СРТ + медикаментозное лечение ХСН + медикаментозное лечение ФП (n=45);
2. СРТ + медикаментозное лечение ХСН + создание АВ-блокады (n=45).

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

В работе использовалось стандартное оборудование оперблока и послеоперационных палат, а так же следующая аппаратура: электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № Государственной регистрации 96/924), электрофизиологическая лаборатория «Prucka Cardiolab 7000» (США, GE № Государственной регистрации 1005), ультразвуковой аппарат «Vivid 7D» (США, GE № Государственной регистрации 00001469).

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Автор лично проводил обследование и отбор пациентов с ХСН и ФП для оперативного лечения, принимал непосредственное участие в операциях, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным ведением больных, осуществлял диспансерное обследование и лечение в отдаленном послеоперационном периоде. Провел анализ клинических, лабораторных, инструментальных, электрофизиологических данных 90 пациентов. Лично провёл статистический анализ и интерпретацию данных, опубликовал эти результаты в центральной печати.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России, а также зарубежных журналах, входящих систему цитирования Web of Science, Pub Med;

Результаты исследования доложены на:

- Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», (Санкт-Петербург, 2008, 2010, 2012);
- VI научных чтениях, посвященных памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, 2008;
- Всероссийском съезде аритмологов. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2009, 2011
- Европейском конгрессе ассоциации сердечного ритма («Cardiostim», Франция, 2010)

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 137 страницах

машинописного текста. Указатель литературы содержит 18 отечественных и 175 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 31 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий, ресинхронизирующая терапия с созданием АВ – блокады приводит к снижению процента летальности и госпитализации по поводу ХСН в сравнении медикаментозным лечением ФП.

2. Улучшение клинических показателей и обратное ремоделирование левого желудочка более выражено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады в сравнении с медикаментозным лечением ФП.

3. Дооперационная ширина комплекса QRS, позиция левожелудочкового электрода, динамика послеоперационных процессов обратного ремоделирования левого желудочка, являются предикторами ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий после создания АВ – блокады и медикаментозной терапии фибрилляции предсердий.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая часть исследования включает анализ данных 90 пациентов, оперированных в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», которым по поводу

застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий были имплантированы ресинхронизирующие устройства.

Средний возраст пациента составил $62,2 \pm 8,1$ лет, из них 81(90%) мужчины. Средняя фракция выброса ЛЖ составила $28,8 \pm 5,6$ %. 62 (69%) пациентов имели III ФК по NYHA. 27 (30%) пациентов имели сахарный диабет (СД), 65 (72%) пациентов – АГ. Средняя продолжительность комплекса QRS составила $151,3 \pm 11,6$ мс. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: пациентам первой группы (n=45) выполнена имплантация ресинхронизирующего устройства + медикаментозное лечение СН + медикаментозный контроль частоты ФП, пациентам второй группы (n=45) выполнена имплантация ресинхронизирующего устройства с медикаментозным лечением СН и с выполнением аблации АВ – соединения (Рис 1).

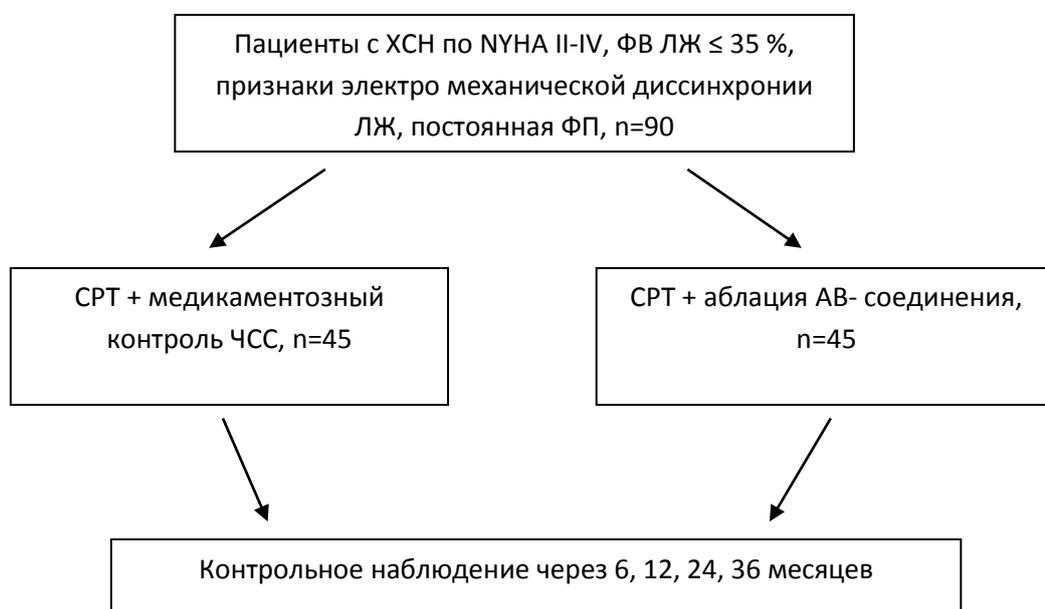


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Медикаментозная терапия:

Для терапии ХСН в данном исследовании чаще всего применялись β – блокаторы, для контроля частоты желудочковых сокращений. При неэффективности в-блокаторов дополнительно добавлялись препараты дигиталиса (дигоксин).

Более чем в 90% случаев для лечения ХСН использовались стандартные препараты: ингибиторы АПФ, диуретики (фуросемид, диувер), антагонисты рецепторов альдостерона (верошпирон, спироналактон). Таким образом все пациенты во время включения в данное исследование получали оптимальную медикаментозную терапию согласно современных рекомендаций по лечению ХСН.

Для оценки риска развития тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий использовалась шкала CHADS2VASC score.

Все пациенты получали варфарин, под контролем МНО, с достижением целевых значений 2-3. Пациенты с ИБС после стентирования коронарных артерий так же дополнительно к варфарину принимали аспирин в дозе 75 мг. Небольшой процент пациентов получали тройную терапию комбинацию антикоагулянтов и дезагрегантов для профилактики тромбоза стентов.

Таблица 1

Характеристика пациентов	Общее количество пациентов (n-90)	CRT+медикаментозная терапия ФП (n-45)	CRT+AB-блок (n-45)
1	2	3	4
Возраст (лет)	62,2±8,1	62,3±7,4	62,2±8,8
Пол (М/Ж)	81/9	40/5	41/4
ЧСС до операции (уд в мин)	112±13	117±11	108±13
ФВЛЖ (%)	28,8 ± 5,6	28,2±7,1	29,5 ± 4,2

1	2	3	4
КДО (мл)	133,7 ± 18,0	131,1±17,6	136,3 ± 18,1
КСО (мл)	217,1 ± 18,5	211,1±18,4	223,1 ± 18,9
НУНА II, n (%)	18 (20%)	5(11%)	13 (29%)
НУНА III, n (%)	62 (69%)	34(76%)	28 (63%)
НУНА IV, n (%)	10 (11%)	6(13%)	4 (8%)
QRS (мс)	151,3 ± 11,6	143,2±12,4	159,3 ± 11,2
БЛНПГ, n (%)	89 (99%)	45 (100%)	44 (98%)
СД, n (%)	27 (30%)	12 (27%)	15 (33%)
АГ, n (%)	65 (72%)	31 (69%)	34 (76%)
ИМ, n (%)	31 (34%)	17 (38%)	14 (31%)
АКШ, n (%)	12 (13%)	5 (11%)	7 (16%)
Тест 6 мин ходьбы	245 ±22	240±21	251 ±24
Кол-во дней госпитализации	61,8±6,2	62,1±8,7	61,5±4,1
Диуретики, n (%)	81 (90%)	40 (89%)	41 (90%)
Ингибиторы АПФ, n (%)	80 (89%)	41 (90%)	39 (88%)
β-блокаторы, n (%)	82 (91%)	41 (90%)	41 (91%)
Дигоксин, n (%)	31 (34%)	16 (36%)	15 (34%)
Варфарин, n (%)	45(100%)	45(100%)	45(100%)
Аспирин, n (%)	28 (31%)	14(31%)	14(31%)
Плавикс, n (%)	28 (31%)	14(31%)	14(31%)
CHADS VASC	4±1,5	4±1,25	4±1,75

Таблица 1. Общая характеристика пациентов. Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объём; КСО- конечный систолический объём ; NYHA – функциональный класс сердечной недостаточности по нью-йоркской классификации; QRS – продолжительность комплекса QRS; БЛНППГ – блокада левой ножки пучка Гиса; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; CHADS VASC – шкала оценки рисков тромбоземболических событий.

Результаты 12-месячного периода наблюдения

Смертность

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, 3 пациента (6,6%) умерли от сердечных причин в течение первых шести месяцев после операции. В течении следующих 6-ти месяцев умерло еще 3 (6,6%) пациента. Таким образом, смертность за 12-ти месячный период наблюдения в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП 13,3% (6 пациентов).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и создание АВ - блокады два пациента (4,4%) умерли от сердечных причин в течение первых пяти месяцев после операции. К годовому повторному исследованию умерло еще 2 (4,4%) пациента. Таким образом, смертность за 12-ти месячный период наблюдения в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ - блокады составила 8,8% (4 пациента; $p=0,53$ между группами).

Количество тромбоземболических осложнений

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, у 2 (4,4%) пациентов произошли тромбоземболические осложнения за период наблюдения 12 месяцев (через 5

и 7 месяцев после оперативного вмешательства). В свою очередь, у одного (2,2%) пациента из группы ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады произошло тромбоземболическое событие через 2 месяца после оперативного вмешательства ($p=0,56$).

Таким образом, комбинированная первичная конечная точка (смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоземболических осложнений) за период наблюдения 12 месяцев была достигнута у 30 (66,6%) и 18 (40%) пациентов из группы ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с пациентами из группы ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады, соответственно (log-rank test; $p=0,032$; Рис.2).

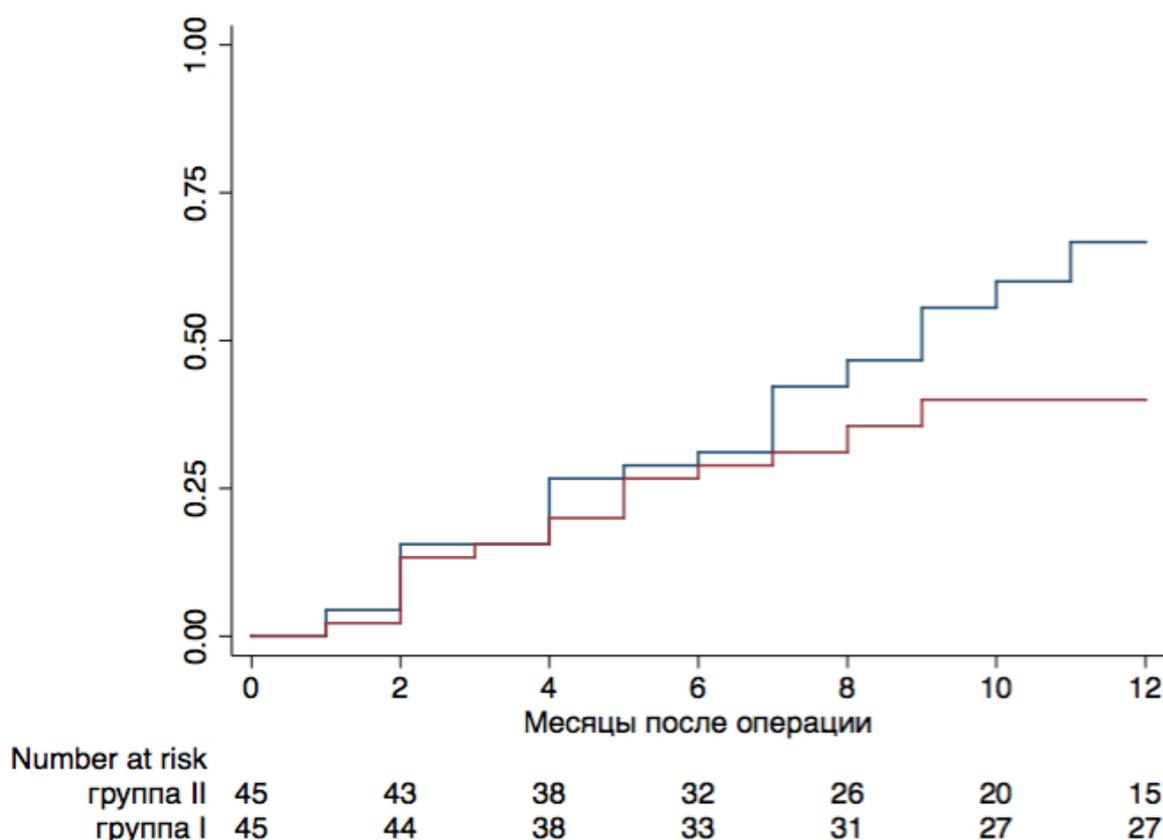


Рисунок 2. Смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоземболических осложнений за 12-ти месячный период наблюдения у пациентов двух групп

(первичная конечная точка; log-rank test; $p=0,032$). Примечание: I группа - CRT + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - CRT + абляция АВ соединения.

Отдаленный период наблюдения

Смертность

Отдаленный период наблюдения составил $42,4 \pm 7,1$ месяца. В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, 6 пациентов (13,3%) умерли в период наблюдения от 12 до 36 месяцев. В период с 12 до 24 месяцев после операции умерло 4 пациента (8,9%). В данной структуре смертности в одном случае (25%) причиной смерти явилась внезапная сердечная смерть, в одном случае (25%) повторный инфаркт миокарда, в одном случае (25%) - прогрессирующая сердечная недостаточность, в одном случае (25%) – внесердечная причина. В течении следующих 6-ти месяцев умерло еще 2 (4,4%) пациента. Таким образом, смертность за период наблюдения 36 месяцев в группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП составила 26,6% (12 пациентов).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и создание АВ - блокады четыре пациента (8,9%) умерли в течение периода наблюдения от 12 до 24 месяцев. Таким образом, смертность за 36-ти месячный период наблюдения в данной группе составила 17,7% (8 пациентов; $p=0,35$ между группами). Структура смертности в течение всего периода наблюдения в двух группах представлено в таблице 2.

Количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП, количество повторных

госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН от 12 до 36 месяцев после оперативного вмешательства составило 2 (2 пациента; 4,4%). Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 36-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 24 (20 пациентов; 53,4% от общего количества госпитализаций).

В группе пациентов после ресинхронизирующей терапии и созданием АВ - блокады, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН в период от 12 до 36 месяцев после оперативного вмешательства составило 5 (5 пациентов; 11,1%). Таким образом, общее количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН за 36-ти месячный период наблюдения у данной группы пациентов составило 18 (17 пациентов; 40% от общего количества госпитализаций; $p=0,18$ между группами).

Количество тромбоэмболических осложнений

За период наблюдения от 12 до 36 месяцев не было зафиксировано ни одного тромбоэмболического осложнения у пациентов обеих групп.

Таким образом комбинированная первичная конечная точка (смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических осложнений) за период наблюдения 36 месяцев была достигнута у 38 (84,4%) и 27 (60%) пациентов из группы ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП по сравнению с пациентами из группы ресинхронизирующей терапии с созданием АВ-блокады, соответственно (log-rank test; $p=0,019$; рис 3, таб.2).

Таблица 2

Причина смерти	Группа I (n= 12)	Группа II (n= 8)	p
Внезапная смерть, n (%)	2 (16,7)	1 (12,5)	0,5
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (25)	2 (25)	0,5
Смерть от прогрессирования СН, n (%)	5 (41,6)	3 (37,5)	0,35
Общая сердечно-сосудистая смерть, n (%)	10 (83,3)	6 (75)	0,2
Внесердечные причины смерти, n (%)	2 (16,7)	2 (25)	0,7

Таблица 2. Структура смертности у пациентов двух групп за весь период наблюдения. Процент рассчитан от количества смертельных исходов. Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ – соединения

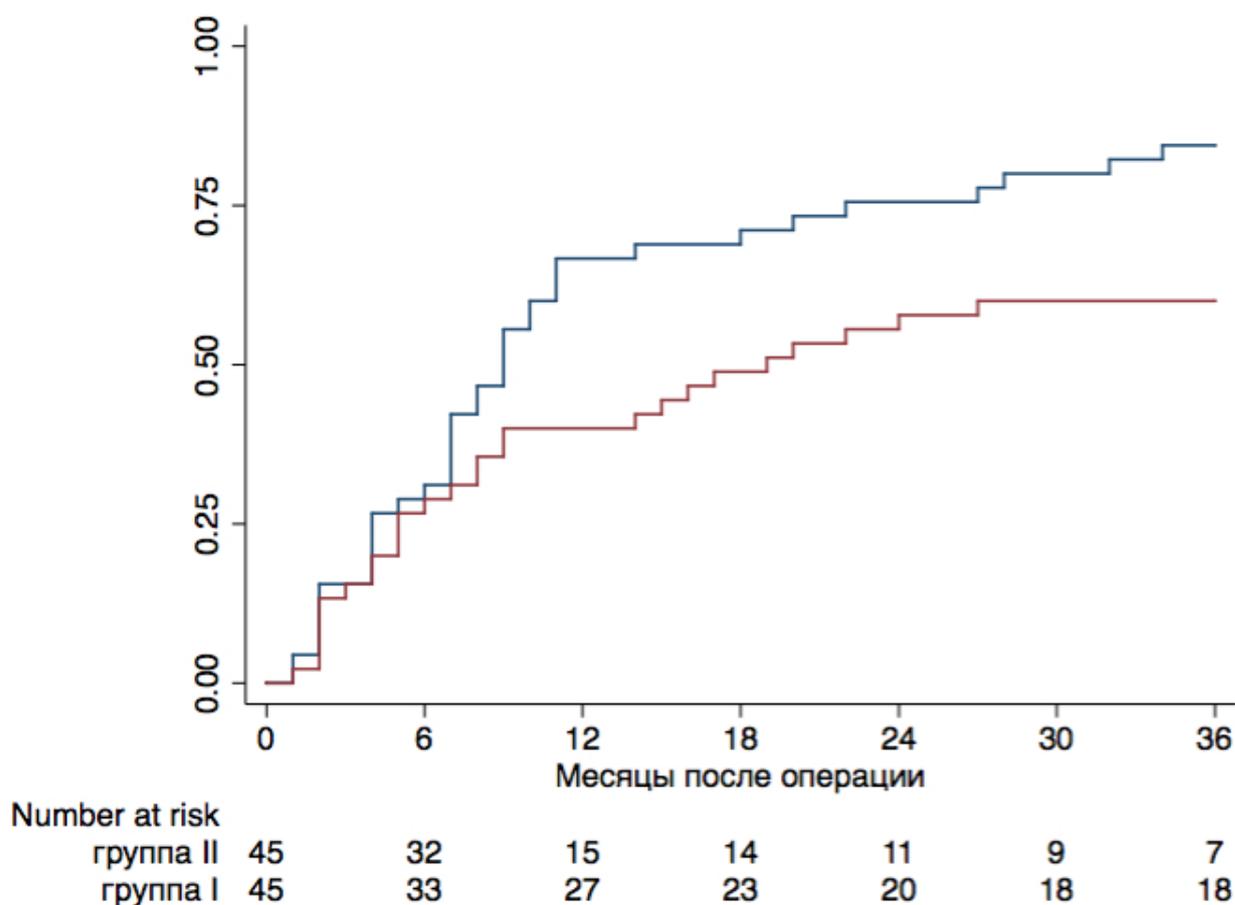


Рисунок 3. Смертность, количество повторных госпитализаций в стационар по поводу прогрессирования СН, количество тромбоэмболических

осложнений за 36-ти месячный период наблюдения у пациентов двух групп (первичная конечная точка; log-rank test; $p=0,019$). Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ соединения.

Вторичные конечные точки

Динамика клинических и функциональных показателей

В конце периода наблюдения, в обеих группах отмечалось значительное снижение ФК СН по NYHA по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$). Так, количество пациентов со снижением ФК по NYHA на один и более в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП за 36-ти месячный период наблюдения составило 22 (66,7%).

В группе ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады количество пациентов со снижением ФК по NYHA на один и более в конце периода наблюдения составило 35 (94,6%; $p=0,01$ по сравнению с I группой (Таб.3)).

Таблица 3

Параметры	группа I (n=35/33)	группа II (n=37/37)	Значение p*
24 месяца п/о			
Нетизменений, n (%)	7 (20)	1 (2,7)	$P=<0,001$
Улучшение на один ФК, n (%)	20 (57,1)	10 (27)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	5 (14,3)	25 (67,6)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	3 (8,6)	1 (2,7)	
36 месяцев п/о			
Нетизменений, n (%)	9 (27,2)	2 (5,4)	$p<0,001$
Улучшение на один ФК, n (%)	20 (60,6)	12 (32,4)	
Улучшение на два ФК класса, n (%)	2 (6,1)	23 (62,2)	
Ухудшение на один ФК, n (%)	2 (6,1)	0 (0)	

Таблица 3. Изменение ФК СН по NYHA у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 36 месяцев. Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ соединения; * значение p рассчитано с помощью критерия Манна-Уитни по

сравнению с группой I. Дробно (35/33 и 37/37) представлено количество пациентов в группах за период 24 и 36 месяцев, соответственно.

Динамика функциональных показателей

Средняя фракция выброса левого желудочка через 36 месяцев после оперативного лечения в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП увеличилась с $28,2 \pm 7,1\%$ до $43,7 \pm 4,2\%$ ($p=0,008$), у группы пациентов после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ – блокады с $29,5 \pm 4,2\%$ до $48,1 \pm 4,4\%$. ($p = 0,002$; таблица 4).

Всем пациентам в двух группах проводилась оптимальная медикаментозная терапия ХСН. За данный период наблюдения достоверных различий в принимаемой терапии (β -блокаторы, диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ) не было. Все пациенты для профилактики тромбоэмболических осложнений принимали варфарин под контролем МНО.

Таблица 4

Параметры	До операции		24 месяца п/о		36 месяцев п/о		P*
	Группа I (n - 45)	Группа II (n - 45)	Группа I (n - 35)	Группа II (n - 37)	Группа I (n - 33)	Группа II (n - 37)	
ФВ, %	28,2±7,1	29,5 ± 4,2	41,2±5,3#	47,1±3,3	43,7±4,2#	48,1±4,4	0,03
КСО, мл	131,1±17,6	136,3 ± 18,1	115,2±13,7#	110,1±12,3	113,8±14,6	108,3±11,7*	0,04
КДО, мл	211,1±18,4	223,1 ± 18,9	197,2±11,8	183,5±14,6 #	194,5±13,7 #	180,2±17,1*	0,03
Ширина QRS, мс	143,2±12,4	159,3 ± 11,2	101,5±13,1	97,1±12,3	100,5±13,1 *‡	96,3±11,7*‡	0,4
Тест 6-мин. ходьбы, м	240±21	251±24	302±10#	368±15#	309±11#	374±17*	0,01

Таблица 4. Динамика функциональных показателей у пациентов обеих групп в течение периода наблюдения 36 месяцев. Примечание: I группа - СРТ

+ медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ - соединения. # $p < 0,05$ по сравнению с исходным; * $p < 0,01$ по сравнению с исходным; ‡ $p > 0,05$ между группами. P* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

Достоверных различий в медикаментозной терапии за весь период наблюдения не выявлено.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 24 и 36 месяцев после операции представлена в таблице 5.

По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами неэффективности ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП или созданием блокады АВ - соединения в отношении первичной конечной точки явились: апикальная/передняя позиция левожелудочкового электрода (ОР 2,5 ДИ 1,65-5,38; $p = 0,008$), ширина комплекса QRS менее 120 мс (ОР 1,2 ДИ 1,16-1,45; $p = 0,04$), отсутствие эхокардиографического ответа через 6 месяцев после оперативного

Таблица 5

Параметры	Исходно		24 месяца		36 месяцев		P
	Группа I (n – 45)	Группа II (n – 45)	Группа I (n – 35)	Группа II (n – 37)	Группа I (n – 33)	Группа II (n – 37)	
Диуретики, n (%)	40(89%)	41 (90%)	37(89%)	39 (90%)	35(89%)	37 (90%)	0,68
Ингибиторы АПФ, n (%)	41(90%)	39 (88%)	38(90%)	38 (88%)	35(90%)	36 (88%)	0,64
β-блокаторы, n (%)	41(90%)	41 (91%)	39(92%)	39 (91%)	36(92%)	37(91%)	0,8
Дигоксин, n (%)	16(36%)	0	13(31%)	0	12(31%)	0	-
Варфарин, n (%)	45(100%)	45(100%)	35(100%)	37(100%)	33(100%)	37(100%)	0,8
Аспирин, n (%)	14(31%)	14(31%)	11 (26%)	12 (28%)	10(26%)	11(27%)	0,5
Плавикс, n (%)	9 (20%)	8 (18%)	6 (17%)	7 (19%)	6 (18%)	7 (19%)	0,76

Таблица 5. Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов двух групп до оперативного вмешательства и через 24 и 36 месяцев после операции. Примечание: I группа – СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа – СРТ + абляция АВ – соединения. P* оценивает различия между I и II группами в течение времени.

Вмешательства (ОР 1,9 ДИ 1,20-4,57; $p=0,02$), медикаментозный контроль ЧСС при ФП (ОР 2,2 ДИ 1,08-2,14; $p=0,03$)

Всем пациентам, включенным в исследование выполнялась контрольная эхокардиография с доплерографией через 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после оперативного вмешательства. По эхокардиографическим критериям ответа на ресинхронизирующую терапию пациенты считались «респондерами», если у них произошло увеличение ФВЛЖ на 10% или уменьшение КДО/КСО на 15% по сравнению с исходными значениями через 3 месяца после оперативного вмешательства. Супер «респондерами» считались пациенты, у которых ФВЛЖ достигала 50% или выше в процессе наблюдения. «Нереспондерами» считались пациенты, у которых не было изменений по сравнению с дооперационными значениями. После классификации, все 90 пациентов были разделены на подгруппы А, Б и С. Подгруппа А включала «нереспондеров», подгруппа Б - «респондеров», подгруппа С «супер-респондеров».

У 12 (54,5%) из 22 пациентов из подгруппы А через 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечались признаки диссинхронии ЛЖ по данным доплерографии, что потребовало оптимизации VV задержки (9 пациентов из группы СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП и 3 – СРТ + создание АВ блокады). В конце 36-ти месячного контрольного наблюдения отмечено значимое уменьшение признаков диссинхронии по

всем методам доплерографии в сравнении с исходными данными и данными 6-ти месячного контрольного обследования (таблица 6).

Таблица 6

Параметры	6 месяцев		12 месяцев		36 месяцев		P*
	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	Группа I (n=9)	Группа II (n=3)	
ТТ, n	2,3±1,4	2,4±1,3	0,9±0,3#	1,1±0,4#	0,8±0,3#	0,7±0,1#	0,62
TSl, n	5,2±2,1	4,9±1,9	1,2±1,1#	1,1±1,2#	0,9±1,2#	0,9±1,2#	0,74
TSl, мс	428,3±95,4	431,4±94,6	251,3±72,2 #	248,5±82,1 #	228,2±80,5 #	226,7±78,7 #	0,7
МЖЗ, мс	58,2±12,6	58,2±12,6	31,4±7,5#	29,4±8,7#	28,7±8,4#	27,3±7,2#	0,65
ЗВА, мс	154±16	152±21	124±19#	125±18#	119±11#	120±112#	0,79
ФВЛЖ, %	28,5±7,2	29,1 ± 6,2	34,2±6,1#	40,3±6,1#	42,9±5,3#	48,1±4,4#	0,52
КСО, мл	129,1±14,6	130,6 ± 15,1	119,8±13,5 #	116,2±12,6 #	111,4±13,2 #	108,3±11,7 #	0,61
КДО, мл	219,1±17,4	221,2± 16,9	201,4±14,3 #	194,2±15,1 #	191,4±13,6 #	187,4±15,8 #	0,58
Бивентрикулярная стимуляция, %	89,7±5,5	100	92,3±6,5‡	100‡	94,6±5,3‡	100‡	0,07

Таблица 6. Динамика показателей доплерографии у нереспондеров течение всего периода наблюдения. Примечание: I группа - СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП, II группа - СРТ + абляция АВ - соединения. #p>0,05 по сравнению с исходными данными; ‡ p<0,05 по сравнению с исходными данными. P* оценивает различия в группе II в течение времени.

К 12 месяцам после оперативного вмешательства у 2 (9,1%) из 22 пациентов из группы нереспондеров оставались признаки диссинхронии ЛЖ по данным доплерографии, что потребовало оптимизации VV задержки (1 пациент из группы СРТ + медикаментозный контроль ЧСС при ФП и 1 – СРТ + создание АВ блокады). В отдаленном периоде наблюдения оптимизации

VV задержки ни одному пациенту не потребовалось. Средняя оптимизированная VV задержка - $6,7 \pm 1,4$ мс.

Средний процент бивентрикулярной стимуляции через 36 месяцев после оперативного лечения в группе ресинхронизирующей терапии с медикаментозным контролем ЧСС при ФП составил $94,6 \pm 5,3$ %, у группы пациентов после ресинхронизирующей терапии с созданием АВ - блокады с 100 % ($p = 0,07$; таблица 6).

Выводы

1. Отдаленная смертность, количество госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и количество тромбоэмболических осложнений значительно меньше после ресинхронизирующей терапии в сочетании с аблацией АВ – соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией с медикаментозным контролем ЧСС у пациентов с сердечной недостаточностью, сопутствующей постоянной формой ФП и составляет 17,7%, 40%, 2,2% и 26,6%, 53,3%, 4,4% соответственно.

2. Ресинхронизирующая терапия в сочетании с аблацией АВ – соединения и медикаментозным контролем ЧСС обеспечивает снижение функционального класса сердечной недостаточности в отдаленном периоде наблюдения у 94,6% и 66,7% пациентов, соответственно.

3. Обратное ремоделирование левого желудочка более выражено у пациентов после ресинхронизирующей терапии в сочетании с аблацией АВ – соединения по сравнению с ресинхронизирующей терапией и медикаментозным контролем ЧСС и проявляется у 90,7% и 57,1% пациентов соответственно.

4. Апикальная и передняя позиция левожелудочкового электрода, ширина комплекса QRS менее 120 мс, отсутствие эхокардиографического ответа через 6 месяцев после оперативного вмешательства и

медикаментозный контроль ЧСС при ФП являются независимыми предикторами смертности, госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

5. Оптимизация параметров бивентрикулярной стимуляции с помощью доплерографии на основании подбора оптимальной VV задержки позволяет дополнительно устранить признаки диссинхронии у 14% нереспондеров с сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной ФП.

Практические рекомендации

1. При наличии у пациента хронической сердечной недостаточности II-IV ФК по NYHA, при оптимальной медикаментозной терапии, неэффективности стратегии контроля частоты у пациентов с длительно-персистирующей формой фибрилляции предсердий, фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, блокада левой ножки пучка Гиса, с шириной комплекса QRS ≥ 120 мс или признаков механической диссинхронии по данным доплерографии рекомендуется выполнение процедуры имплантирования кардиоресинхронизирующего устройства с последующим выполнением радиочастотной аблации атриовентрикулярного соединения в течении периода текущей госпитализации, после стабилизации показателей порога электрического захвата правого и левого желудочков сердца, даже при наличии высокого (более 90%) процента бивентрикулярной стимуляции.

2. При отсутствии ответа на ресинхронизирующую электрокардиостимуляцию при оптимальной медикаментозной терапии, улучшение ответа на терапию достигается путем оптимизации VV-задержки на основании тканевой доплерографии через 6, 12, 24, 36 месяцев после оперативного вмешательства.

3. Под рентгеноскопическим контролем в трёх проекциях (передняя прямая, левая косая и правая косая) правожелудочковый электрод устанавливается в верхушку правого желудочка или в область

межжелудочковой перегородки или передней стенки правого желудочка. Левожелудочковый электрод устанавливается в задние или задне-боковые ветви коронарного синуса при помощи специальной системы доставки после предварительно производилось контрастирование коронарного синуса.

4. Для выполнения аблации АВ - соединения орошаемый аблационный электрод под рентгенологическим контролем позиционируется на септальную часть фиброзного кольца трикуспидального клапана, в проекцию пучка Гиса. На эндограмме находится спайк пучка Гиса, с максимально длинным Н-V интервалом. Воздействием радиочастотной энергии с параметрами 45°C, 45 Вт достигается разрушение атрио-вентрикулярного соединения с возникновением полной АВ - блокады и включением электрокардиостимулятора с запрограммированной частотой.

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стенин И.Г., Шабанов В.В., Туров А.Н., Елесин Д.А., Якубов А.А., Лосик Д.В., Прохорова Д., Сырцева Я.В., Покушалов Е.А. Шестилетний опыт использования кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. // **Вестник аритмологии.** – 2010. – No 61. С. 68 – 74
2. Покушалов Е.А., Чернявский А.М., Туров А.Н., Артеменко С.Н., Елесин Д.В., Стенин И.Г., Шабанов В.В., Лосик Д.В. Возможности ресинхронизирующей терапии у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. // **Вестник аритмологии.** – 2012. – No 68. С. 28 – 33
3. Романов А.Б., Стенин И.Г., Прохорова Д.С., Сырцева Я.В., Шабанов В.В., Туров А.Н., Елесин Д.А., Артеменко С.Н., Лосик Д.В., Покушалов Е.А.. Ресинхронизирующая терапия в сочетании с интрамиокардиальной имплантацией стволовых клеток костного мозга у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью и электромеханической диссинхронией левого желудочка. // **Вестник аритмологии.** – 2013. – No 72. С. 5 – 10

4. Романов А.Б., Стенин И.Г., Прохорова Д.С., Сырцева Я.В., Шабанов В.В., Туров А.Н., Елесин Д.А., Артеменко С.Н., Лосик Д.В., Покушалов Е.А.. Результаты эпикардальной имплантации ресинхронизирующих устройств в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. // **Вестник аритмологии.** – 2012. – No 70. С. 14 – 20
5. Сырцева Я.В, Романов А.Б., Прохорова Д.С, Стенин И.Г., Шабанов В.В., Туров А.Н., Покушалов Е.А. Тканевая доплерография в оптимизации бивентрикулярной электрокардиостимуляции у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью // **Вестник аритмологии.** 2012. № 67. С. 26–31.
6. Стенин И.Г., Стрельников А.Г., Шабанов В.В., Артеменко С.Н., Камиев Р.Т., Романов А.Б., Покушалов Е.А. Отдаленные результаты ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей постоянной фибрилляцией предсердий // **Вестник аритмологии.** 2015. № 79. С. 26–33.

ПРОЧИЕ ПУБЛИКАЦИИ

7. Corbucci G, Prohorova D, Shabanov V, Artemenko S, Stenin I, Elesin D, Losik D. Cardiac resynchronization therapy and bone marrow cell transplantation in patients with ischemic heart failure and electro-mechanical dyssynchrony. A randomized pilot study. // **Pacing and Clinical Electrophysiology**, Volume 34, Issue 11: 1329 – 1329
8. E. Pokushalov, P. Shugaev, S. Artemenko, A. Turov, D. Elesin, I. Stenin, V. Shabanov, N. Shirokova, A. Abaskalova. Catheter ablation of left atrial ganglionate plexi: long-term results. // **Eur Heart J.** 2008: 22 – 24
9. Шабанов В.В., Туров А.Н., Елесин Д.А., Стенин И.Г., Якубов А.А., Лосик Д.В., Покушалов Е.А., Артеменко С.Н., Баранова В.В. Пятилетний опыт использования радиочастотной аблации ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции

предсердий. // **Вестник аритмологии.** – 2010. – No 61. С. 5 – 10

10. Стенин И.Г., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Якубов А.А., Лосик Д.В., Туров А.Н., Старосотникова, Покушалов Е.А. Радиочастотная абляция ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с хронической формой фибрилляции предсердий. // **Вестник аритмологии.** – 2011. – No 65. С. 19-24

Соискатель

Стенин И.Г.