

## Клиническая эффективность кардиоресинхронизационной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В.А.БАЗАЕВ, С.И.СТУПАКОВ, А.С.КОВАЛЕВ

### Clinical efficacy kardioresinhronizatsionnoy therapy in patients with chronic heart failure

V.A.BAZAYEV, S.I.STUPAKOV, A.S.KOVALEV

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Распространенность сердечной недостаточности среди населения стран Западной Европы колеблется, в рамках 0,4-2%, увеличиваясь с возрастом, средний возраст больных составляет 74 года. Население стран, представляемых Европейским обществом кардиологии, составляет более 900 млн. человек, из которых по крайней мере у 10 млн. чел. отмечается СН. Например в США ежегодно выявляют до 400000 новых случаев СН, и эти цифры растут, отчасти из-за старения населения, отчасти от того, что современное лечение позволяет продлевать жизнь после таких заболеваний сердца, например, как острый инфаркт миокарда. В России только по данным на 2002 г. было зарегистрировано 8,1 млн. больных ХСН, из которых значительная часть (3,4 млн.) имели III-IV ФК, что означает их практически полную нетрудоспособность. Смертность же при клинически выраженной ХСН в России достигает 26-29% ежегодно при отсутствии значимой тенденции к ее снижению в последние годы. Сердечной недостаточностью могут осложняться различные заболевания сердечно-сосудистой системы – поражения миокарда любой этиологии, нарушения ритма и проводимости сердца, патология клапанов, заболевания перикарда и т. д.

У больных с выраженной ХСН нередко встречаются нарушения внутрижелудочковой проводимости и блокады ножек пучка Гиса, что проявляется удлинением QRS комплекса и приводит к выраженной внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Наруше-

ния внутрижелудочковой проводимости, при которых продолжительность комплекса QRS составляет более 120 мс, встречаются приблизительно у одной трети больных с умеренно-выраженной ХСН. При этом более распространенной является полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Установлено, что широкий комплекс QRS является независимым предиктором высокого риска смерти. Возможным выходом из этой ситуации является кардиосинхронизация или бивентрикулярная электрокардиостимуляция. Кардиоресинхронизационная терапия в особенности показана пациентам резистентным к медикаментозной терапии.

#### Материалы и методы

Анализированы результаты комплексного обследования и лечения 183 пациентов (табл. 1) с застойной СН, которым применялась кардиоресинхронизационная терапия (бивентрикулярная стимуляция), изолированная и с функцией ИКД, в Лаборатории ЭФИ РХМЛА Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 2004 по 2010 год.

Возраст обследованных больных варьировал в пределах от 2 до 80 лет. Средний возраст пациентов составил  $56,2 \pm 12,7$  лет.

С целью проведения клинического анализа все пациенты с ХСН были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с идиопатической неишемической кардиомиопатией; 2 группа – пациенты, у которых кардиомиопатия и ХСН возникли вследствие ИБС.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика пациентов с ХСН

Характеристика пациентов	1 группа ДКМП	2 группа ИБС
Общее количество пациентов	63	120
Пол (мужчины\женщины)	35/28	84/36
Средний возраст, лет	$42 \pm 13$	$61 \pm 8,5$
Вес, кг	$50,5 \pm 15,0$	$67,2 \pm 9,0$
Постоянная форма ФП	29 (46%)	59 (49%)
Сопутствующие желудочковые аритмии аритмии сердца	23 (36%)	53(44%)

Все пациенты поступили в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с наличием застойной СН, признаками дилатации полостей сердца, снижением фракции выброса левого желудочка, нарушением синхронии работы желудочков, снижением толерантности к физической нагрузке в той или иной степени.

Обследование пациентов включало стандартную ЭКГ диагностику, суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, рентгенографию органов грудной клетки, транссторакальную эхокардиографию, чреспищеводную эхокардиографию при наличии пароксизмальной и персистирующей ФП. Для выявления органической патологии сердца по показаниям проводили специальные методы исследования. С целью исключения коронарной патологии в генезе аритмии у пациентов старше 40 лет и наличия в анамнезе ИБС выполнялась коронарография.

Как видно из таблицы 1, в качестве причин, приводящих к ХСН, доминирующей является ИБС (ишемическая кардиомиопатия), которая возникает наиболее часто у мужчин старше сорока лет (в среднем  $61 \pm 8,5$  лет). Пациенты с неишемической кардиомиопатией и ХСН встречаются реже, для них характерен более молодой возраст развития застойной ХСН. Постоянная форма ФП характерна для пациентов с ИБС 66%, однако в меньшей степени присутствует и у пациентов с неишемической КМП 53%. У всех пациентов ширина QRS комплекса исходно была более 120 мс. Всем пациентам была выполнена имплантация бивентрикулярного ЭКС фирмы Medtronic (INSYNC III (76%) и INSYNC III Protect (24%)), электроды имплантировались эндокардиально. Перед имплантацией ЭКС в обязательном порядке проводили антибиотикопрофилактику антибиотиками группы цефалоспоринов 2 или 3 поколения (аксетин, роцефин), для предупреждения инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Под местной анестезией Sol. Novocaini – 0,5%–60 ml, выполняли разрез длиной 4 см в левой подключичной области. Трижды пунктировали левую подключичную вену, через которую с использованием интродьюсера фирмы Medtronic 6216A-60 см с использованием многополюстного электрода St. Jude Medical Response в LAO 90 выполняли канюляцию коронарного синуса (КС); в полость КС продвигали интродьюсер. Затем в полость КС проводили катетер Medtronic ATTAIN6227 DEF 04 и с его помощью выполняли контрастирование КС с помощью баллона ATTAIN (рис. 1).

Канюлировать КС можно используя управляемый электрод, который проводится в средний отдел КС, после чего по его изгибу прямой интродьюсер достигает проксимального отдела КС. Электрод удаляется и через этот интродьюсер в КС проводится катетер с просветом для введения контраста и баллоном для обтурации просвета КС. Возможно использование рентгеноконтрастных изогнутых длинных шифтов различ-

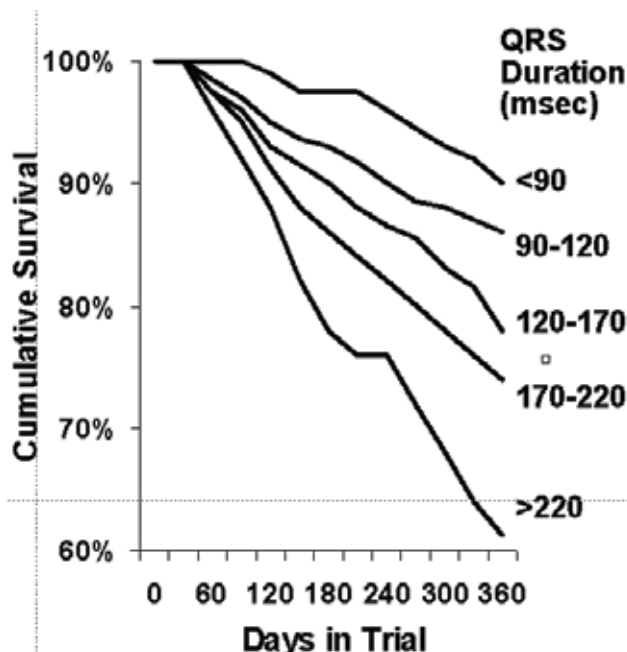


Рис. 1. Результаты исследования VEST. Зависимость выживаемости от длительности комплекса QRS у больных с сердечной недостаточностью.



Рис. 2. Контрастирование коронарного синуса.

ной кривизны, которые есть в стандартном наборе для канюляции КС. Анатомия ветвей КС записывалась как минимум в двух ортогональных проекциях, обычно в RAO-30 и LAO-30. Для получения максимальной анатомической информации от баллонной ангиографии, важно: полностью обтурировать просвет КС; введение контраста и ангиографию продолжать до появления контраста в более проксимальных венах через коллатерали; флюороскопию продолжать после сдутия баллона, чтобы увидеть устья и просветы средней и малой сердечных вен, проксимальной заднебоковой вены.

Далее проводился биполярный электрод для стимуляции левого желудочка, который устанавливался в заднюю или задненижнюю ветвь КС (место для установки левожелудочкового электрода определяется индивидуальной анатомией коронарного синуса и оптимальными параметрами стимуляции). В нашем опыте в заднее-боковую ветвь удавалось импланти-

ровать электрод в 64% случаев, в заднюю ветвь – в 23% случаев, в переднебоковую ветвь – в 13% случаев, из-за невозможности имплантировать его в другие ветви. Электрод для стимуляции левого желудочка может быть установлен в КС, после пункции латерального участка подключичной вены, через специально предназначенный для этого изогнутый, длинный интродьюсер. Следует избегать пункции медиального участка подключичной вены, так как это ограничивает возможность маневрирования проводником и электродом. Не рекомендуется проведение нескольких электродов через одно пункционное отверстие, из-за опасности смещения электрода при манипуляциях с другими, не левожелудочковыми электродами, а также из-за повышенной кровоточивости и затруднения при манипуляциях с проводником и левожелудочковым электродом. Левожелудочковый электрод может быть имплантирован до или после имплантации правожелудочкового и правопредсердного электродов. Преимущества первичной имплантации левожелудочкового электрода: легкость манипуляций проводником и электродом, частичное закрытие отверстия КС желудочковым электродом, случайные манипуляции в коронарном синусе правожелудочковым электродом, приводящие к спазму или его диссекции.

После достижения наиболее дистальной ветви вены, проводится измерение параметров стимуляции. После этого проводится стимуляция ЛЖ амплитудой до 10 В для исключения стимуляции диафрагмального нерва. Во время стимуляции левого желудочка оценивается величина QRS комплекса и сравнивалась с длительностью QRS до стимуляции (собственный ритм).

В полость правого желудочка с использованием интродьюсера проводился правожелудочковый эндокардиальный электрод и устанавливался в нижней трети межжелудочковой перегородки. Предсердный электрод устанавливается в области ушка право-

го предсердия. Мы использовали предсердные и желудочковые электроды фирмы Medtronic CapSureFix Novus 5076-45, 52, 58 см, в зависимости от роста пациента. Эти электроды имеют спираль на конце для активной фиксации в ушке предсердия, что предотвращает их дислокацию и исключает повторную операцию. Далее производилась фиксация электродов, повторный замер параметров, создание подкожного ложа для ЭКС, имплантация в созданное ложе ЭКС, ушивание ложа, послойное ушивание раны. Послеоперационная рана обрабатывалась йодом. Далее на рану накладывалась асептическая повязка. После этого повторно проверялись параметры стимуляции и чувствительности электродов. Выполнялось программирование функций ЭКС, далее в раннем послеоперационном периоде (в стационаре) и через каждые 3 месяца наблюдения оценивали следующие показатели: ФК по NYHA КДО, КСО, ФВ ЛЖ, VTI, IVMD inter, IVMD intra, Dp/dt.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 2, у пациентов с ХСН, которым применялась кардиоресинхронизационная терапия, изменился ФК по NYHA в группе с неишемической кардиомиопатией – с  $3,4 \pm 0,5$  он уменьшился до  $2,5 \pm 0,4$  ( $p=0,0012$ ); в группе с ИБС исходно средний показатель ФК по NYHA составлял  $3,2 \pm 0,3$  через 12 месяцев после применения бивентрикулярной стимуляции он составил  $2,7 \pm 0,5$  ( $p=0,0812$ ).

Длительность QRS комплекса уменьшилась с  $151 \pm 23,4$  мс до  $122 \pm 19,3$  мс,  $p=0,0027$  у пациентов с неишемической кардиомиопатией, и с  $149 \pm 31,1$  мс до  $127 \pm 20,4$  мс, ( $p=0,034$ ); у пациентов с ИБС. КДО у пациентов с ДКМП уменьшился с  $241,44 \pm 15,2$  мл до  $211,1 \pm 17,1$  мл ( $p=0,0432$ ), у пациентов с ИБС КДО уменьшился с  $245,65 \pm 17,9$  мл. ( $p=0,0632$ ), КСО уменьшился с  $171,26 \pm 16,14$  мл., до  $139,4 \pm 20,1$  мл. ( $p=0,0033$ ) у

Таблица 2

#### Результаты клинической эффективности кардиоресинхронизационной терапии у пациентов с ХСН

Показатель	Исходно	12 месяцев наблюдения	p	Исходно	12 месяцев наблюдения	p
	ДКМП	ДКМП		ИБС	ИБС	
QRS	151±23,4	122±19,3	0,0027	149±31,1	127±20,4	0,034
КДО	241,44±15,2	211,1±17,1	0,0432	245,65±17,9	238±12,3	0,0632
КСО	171,26±16,1	139,4±20,4	0,0033	163,33±15,2	148,24±17,3	0,0194
ФВ ЛЖ	29,2±4,2	37,4±3,3	0,0041	30,1±3,1	34,5±2,4	0,0421
ФК по NYHA	3,4±0,5	2,5±0,4	0,0012	3,2±0,3	2,7±0,5	0,0812
IVMD inter	54,4±11	35,2±9,8	0,0144	58,1±15	42,3±12	0,0241
IVMD intra	155,6±35	136,2±27	0,0324	152,4±29	140,1±31	0,126
VTI	6,7±3,1	11,4±4,5	0,0012	7,8±4,2	9,6±2,5	0,01034
dp/dt	664±74	827±64	0,0024	602±77	873±58	0,0084

КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО - конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ФК NYHA - функциональный класс СН; IVMD inter-межжелудочковая механическая задержка; IVMD intra-внутрижелудочковая механическая задержка; VTI - интеграл линейной скорости кровотока; dp/dt-

пациентов с ДКМП и у пациентов с ИБС с  $163,33 \pm 15,2$  мл., до  $148,24 \pm 17,3$  мл. ( $p=0,0194$ ). Фракция выброса возросла с  $29,2 \pm 4,2\%$  до  $37,4 \pm 3,3\%$  ( $p=0,0041$ ) в группе с неишемической кардиомиопатией и с  $30,1 \pm 3,1\%$  до  $34,5 \pm 2,4\%$  ( $p=0,0421$ ) у ишемических больных. Показатели межжелудочковой задержки снизились с  $54,4 \pm 11$  мс до  $35,2 \pm 9,8$  мс ( $p=0,0144$ ), у неишемических пациентов и с  $58,1 \pm 15$  мс до  $42,3 \pm 12$  мс ( $p=0,0241$ ) у ишемических больных. Внутрижелудочковая задержка уменьшилась с  $155,6 \pm 35$  мс у пациентов в группе ДКМП до  $136,2 \pm 27$  мс ( $p=0,0324$ ) у пациентов в группе ИБС внутрижелудочковая задержка изменилась с  $152,4 \pm 29$  мс до  $140,1 \pm 31$  мс ( $p=0,126$ ). У пациентов в группе ДКМП исходный показатель интеграла линейной скорости кровотока составлял  $6,7 \pm 3,1$  см, через 12 месяцев наблюдения он увеличился до  $11,4 \pm 4,5$  см.,  $p=0,0012$ , в группе с ИБС VTI исходно был  $7,8 \pm 4,2$  см., через 12 месяцев он увеличился до  $9,6 \pm 2,5$  см.,  $p=0,01034$ .

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что СРТ значительно улучшает клинический и функциональный статус большинства пациентов с застойной СН, которые исходно имеют желудочковую диссинхронию. Многие рандомизированные многоцентровые клинические исследования доказали клиническую эффективность СРТ у пациентов в раннем и длительном сроках наблюдения после имплантации бивентрикулярных кардиостимуляторов. Эти исследования установили значительное снижение функционального класса ХСН, увеличение ФВ и улучшение качества жизни. В некоторых исследованиях было оценено улучшение клинического статуса через 6-12 месяцев после применения СРТ [2, 3, 5].

Как известно, расширенный QRS комплекс с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса приводит к прогрессированию СН. Нарушения внутрижелудочковой проводимости, при которых продолжительность комплекса QRS составляет более 120 мс, встречаются у 30% больных с умеренно-выраженной ХСН. При этом наиболее клинически значимой, с точки зрения выживаемости и прогрессирования ХСН, является полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПП). В многоцентровом исследовании VEST было показано влияние длительности комплекса QRS на летальность больных с СН. По данным Wilensky R.L., Yudelmann P., Cohen A.I. и соавторов, из 34 пациентов с дилатационной кардиомиопатией в их исследовании, у 13 человек (38%) были обнаружены нарушения внутрижелудочкового проведения, из них у 10 человек была ПБЛНПП [9].

В исследовании MADIT было продемонстрировано снижение симптоматики СН и уменьшение смертности при применении СРТ у пациентов с нарушением внутрижелудочкового проведения по типу ПБЛНПП, но не у пациентов с блокадой правой ножки пучка Гиса. По данным ЭКГ, в этом исследовании, после имплантации бивентрикулярных ЭКС, длительность QRS комплекса уменьшилась в среднем на 13 мс у па-

циентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и на 12 мс у пациентов с блокадой правой ножкой пучка Гиса. В нашем исследовании также происходило уменьшение длительности QRS комплекса с  $151 \pm 23,4$  мс до  $122 \pm 19,3$  мс у пациентов с неишемической кардиомиопатией и с  $149 \pm 31,1$  мс, до  $127 \pm 20,4$  мс, у пациентов с ИБС. Таким образом, после имплантации произошло сокращение длительности QRS комплекса у большинства пациентов. Также при применении СРТ происходят положительные изменения эхокардиографических параметров у пациентов с ХСН. КДО у пациентов с ДКМП уменьшился с  $241,44 \pm 15,2$  до  $211,1 \pm 17,1$  мл, у пациентов с ИБС КДО уменьшился с  $245,65 \pm 17,9$  до  $238 \pm 12,3$ , КСО уменьшился с  $171,26 \pm 16,14$ , до  $139,4 \pm 20,1$  мл. Фракция выброса возросла с  $29,2 \pm 4,2$  до  $37,4 \pm 3,3\%$  в группе с неишемической кардиомиопатией и с  $30,1 \pm 3,1$  до  $34,5 \pm 2,4\%$  у ишемических больных. Исходно средние показатели ФВ ЛЖ были ниже в группе с неишемической кардиомиопатией, однако выросли более значительно по сравнению с группой ИБС.

Таким образом, как следует из результатов проведенного исследования, у большинства пациентов в обеих группах наблюдалось уменьшение конечно-диастолического размера после применения кардиоресинхронизационной терапии, при этом снижение конечно-диастолического размера левого желудочка появляется уже через три месяца после имплантации бивентрикулярного ЭКС. В дальнейшем происходит постепенное уменьшение конечно-диастолического объема, однако пациенты с ХСН неишемической этиологии лучше реагируют на кардиоресинхронизационную терапию.

При полной блокаде левой ножке пучка Гиса активация левого желудочка значительно запаздывает, что приводит к гемодинамическим нарушениям в виде изменения градиента давления между правыми и левыми отделами сердца, к перегрузкам и, в конечном итоге, к снижению ФВ ЛЖ и прогрессированию ХСН [4]. У пациентов с длительностью QRS комплекса более 150 мс, межжелудочковая задержка превышает 40 мс, этот факт имеет прямую корреляцию [1, 8]. В исследовании CARE-HF средняя IVMD у пациентов составляла 49,2 мс; анализ показал, что применение СРТ положительно влияет на первичные конечные точки у таких больных (смертность, госпитализация). Было установлено, что пациенты с IVMD 40-50 мс, с большими полостями сердца и низкой ФВ ЛЖ являются кандидатами на СРТ [3, 6, 7].

Показатели межжелудочковой задержки снизились с  $54,4 \pm 11$  мс до  $35,2 \pm 9,8$  мс, у неишемических пациентов и с  $58,1 \pm 15$  мс до  $42,3 \pm 12$  мс у ишемических больных. Внутрижелудочковая задержка уменьшилась с  $155,6 \pm 35$  мс у пациентов в группе ДКМП, до  $136,2 \pm 27$  мс у пациентов в группе ИБС внутрижелудочковая задержка изменилась с  $152,4 \pm 29$  мс до  $140,1 \pm 31$  мс. При этом в отличие от ФВ ЛЖ, которая может меняться не сразу после имплантации бивентрикулярного ЭКС,

изменения межжелудочковой задержки встречаются практически всегда при начале бивентрикулярной стимуляции. У пациентов в группе ДКМП исходный показатель интеграла линейной скорости кровотока составлял  $6,7 \pm 3,1$  см, через 12 месяцев наблюдения он увеличился до  $11,4 \pm 4,5$  см; в группе с ИБС VTI исходно был  $7,8 \pm 4,2$  см., через 12 месяцев он увеличился до  $9,6 \pm 2,5$  см.

### Список литературы

1. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Л. Лилли; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003; 269.
2. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure N Engl Med -2005; 352: 1539–1549.
3. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis Eur Heart J. 2003; 24(5)-P. 442–463.
4. Curry C.W., Nelson G.S., Wyman B.T., et al.. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging Circulation. 2000; 101: E2.
5. Farwell D., Patel N.R., Hall A. et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? Eur. Heart J. 2000; 21: 1246-1250.
6. Mosterd A. Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population Eur. Heart J. -1999; 20: 447-455.
7. Rouleau F. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy / F. Rouleau, M. Merheb, S. Geffroy et al. // Pacing Clin Electrophysiol 2001.- Vol. 24- P. 1500–1506.
8. Schuster P., Faerstrand S., Ohm O.J. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure Heart. 2003; 89(8): 859 - 864.
9. Venkateshawar K. Gottipaty K., Krelis P., et al. for the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33: 145A

Поступила 25.05.2012 г.

### Сведения об авторах

1. Базаев Вячеслав Александрович – д.м.н. зав. лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева
2. Ступаков Сергей Игоревич – старший научный сотрудник лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева
3. Ковалев Алексей Сергеевич – аспирант лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева