

Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Сафиуллина А.А.¹, Ускач Т.М.^{1,2}, Добровольская С.В.¹, Саидова М.А.¹, Макеев М.И.¹, Терещенко С.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить изменение параметров ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) и фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне применения терапии модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы. В группе из 100 пациентов с ХСНнФВ и ФП до имплантации устройства МСС и через 2, 6 и 12 мес. наблюдения проводилась трансторакальная эхокардиография. Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. На фоне МСС терапии наблюдается статистически значимый прирост ФВ ЛЖ, уменьшение объемных и линейных размеров ЛЖ и уменьшение объемов левого предсердия у пациентов с ХСНнФВ коронарогенной и некоронарогенной природы, с исходной ФВ ЛЖ < и >35%, а также независимо от формы ФП.

Заключение. Применение терапии МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП сопровождалось положительной динамикой обратного ремоделирования миокарда. Необходимо дальнейшее изучение вли-

яния МСС терапии на изменение параметров эхокардиографии в рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: эхокардиография, сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, ремоделирование, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/06-2021

Рецензия получена 28/06-2021

Принята к публикации 21/07-2021



Для цитирования: Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., Саидова М.А., Макеев М.И., Терещенко С.Н. Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):2948. doi:10.15829/1728-8800-2022-2948

Reverse remodeling against the background of cardiac contractility modulation therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation

Safiullina A. A.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Dobrovolskaya S. V.¹, Saidova M. A.¹, Makeev M. I.¹, Tereshchenko S. N.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To study myocardial remodeling in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) and atrial fibrillation (AF) against the background of cardiac contractility modulation (CCM) therapy.

Material and methods. In a group of 100 patients with HFrEF and AF, transthoracic echocardiography was performed before CCM device implantation and after 2, 6 and 12 months. All patients received long-term optimal medical therapy for HF before surgery.

Results. Against the background of CCM therapy, there was a significant increase in left ventricular (LV) ejection fraction, a decrease in LV volume and linear dimensions, a decrease in left atrial volume in patients with coronary and non-coronary HFrEF, with an initial LVEF < and >35%, and also regardless of AF type.

Conclusion. CCM therapy in patients with HFrEF and AF led to favorable myocardial remodeling changes. Further study of CCM effect

on echocardiographic parameters in randomized clinical trials is needed.

Keywords: echocardiography, heart failure, cardiac contractility modulation, remodeling, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

Safiullina A. A.* ORCID: 0000-0003-3483-4698, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Dobrovolskaya S. V. ORCID: 0000-0003-0580-393X, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Makeev M. I. ORCID: 0000-0002-4779-5088, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author: a_safiullina@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a_safiullina@mail.ru

Тел.: +7 (916) 334-79-72

[Сафиуллина А. А.* — к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3483-4698, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Добровольская С. В. — врач отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0003-0580-393X, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Макеев М. И. — врач отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

Received: 11/06-2021
Revision Received: 28/06-2021
Accepted: 21/07-2021

For citation: Safiullina A.A., Uskach T.M., Dobrovolskaya S.V., Saidova M.A., Makeev M.I., Tereshchenko S.N. Reverse remodeling against

the background of cardiac contractility modulation therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):2948. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2948

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МСС — модуляция сердечной сократимости, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — ХСН со сниженной ФВ, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Модуляция сердечной сократимости (МСС) изучается в клинических исследованиях в течение последних двух десятилетий. МСС — это электрофизиологический метод лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), который принципиально отличается от других способов электрофизиологического воздействия. МСС осуществляется устройством Optimizer. В основе механизма действия прибора лежат высокоамплитудные двухфазные импульсы высокого напряжения, которые наносятся в перегородку правого желудочка (ПЖ) в абсолютно рефрактерный период деполяризации (30 мс после начала QRS) [1]. Учитывая время доставки импульса, сигналы МСС не могут вызвать новый потенциал действия и запустить внеочередное сокращение сердца. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), регистров и метаанализов, терапия МСС по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) статистически значимо улучшает функциональный класс (ФК) ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, значительно увеличивает пиковое потребление кислорода, особенно у пациентов с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) от 25 до 45% и с III ФК ХСН по NYHA (New-York Heart Association) на ОМТ с нормальной продолжительностью комплекса QRS (<130 мс [2-7]. До 2019г в исследованиях использовали систему Optimizer IV из 3-х эндокардиальных электродов, которая имеет техническое ограничение на применение МСС у пациентов с фибрилляцией (ФП)/трепетанием предсердий. 21 марта 2019г была одобрена новая система-Optimizer® Smart, которая имеет 2 желудочковых электрода. В апреле 2020г опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового когортного исследования FIX-HF-5C2 (FIX-Heart Failure-5 Confirmatory 2) с применением системы Optimizer® Smart у пациентов с ХСН, по данным которого настоящий прибор обеспечивал сопоставимое количество сигналов МСС, в т.ч. у пациентов с ФП, при сравнении с 3-электродным устройством, а также улучшал пиковое потребление кислорода и ФК ХСН по NYHA и имел меньше побочных эффектов в связи с наличием только 2-х электродов [8]. Из 60 испытуемых

в данном клиническом исследовании 15% пациентов имели постоянную форму ФП.

ФП имеют от 30 до 50% пациентов с ХСН, что приводит к значительному увеличению смертности при сочетании заболеваний по сравнению с любым отдельным состоянием [9, 10].

Как известно, ключевым предиктором смерти и неблагоприятных событий у пациентов с ХСН считается ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией его полости и снижением сократительной функции [11], в то время как обратное ремоделирование сопровождается улучшением симптомов, качества жизни, снижением риска госпитализации и смерти пациентов с ХСН. Кроме этого, важнейшим прогностическим маркером у пациентов с ХСН, особенно при наличии ФП, является увеличение размеров левого предсердия (ЛП) [9, 12]. Эффективность терапии ХСН определяется в т.ч. влиянием на процессы ремоделирования миокарда камер сердца. Классическим визуализирующим методом оценки размеров полостей сократительной функции сердца у пациентов с ХСН признана трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

В клинических исследованиях оценка параметров ЭхоКГ у пациентов с имплантированными устройствами МСС изучена недостаточно. Имеются единичные работы, в которых оценивались только ФВ ЛЖ; опубликовано несколько исследований, где изучены объемные и линейные размеры ЛЖ и его диастолическая функция [2, 13]. В РКИ FIX HF-3 (FIX-Heart Failure-3) [13] и FIX-CHF-4 (FIX-Heart Failure-4) [2] изучались ФВ ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ. Все вышеперечисленные исследования включали пациентов с ХСН и синусовым ритмом. В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии устройства Optimizer® на обратное ремоделирование миокарда у пациентов с ХСН и ФП.

Несмотря на то, что в настоящее время метод МСС упоминается в рекомендациях европейского общества кардиологов, а также включен в российские клинические рекомендации по ХСН, не имеется четкого представления о его влиянии на показатели ремоделирования по данным ЭхоКГ [14-16], особенно у пациентов с ХСН и ФП.

В связи с этим изучение динамики параметров ЭхоКГ у пациентов с ХСН и ФП и имплантированными устройствами Optimizer® Smart представляется крайне актуальным.

Цель исследования — изучение изменений параметров ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) и ФП на фоне применения терапии МСС.

Материал и методы

В исследование по изучению динамики параметров ЭхоКГ на фоне МСС терапии включены 100 пациентов в течение 2018–2019 гг. в рамках клинической апробации. Все пациенты подписали информированное согласие и соответствовали следующим критериям включения: документально подтвержденная ХСН с ФВ (20–40%), II–III ФК по NYHA в течение как минимум 3 мес. до скрининга в сочетании с ФП, ОМТ ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние ≥ 1 мес.

Всем пациентам до имплантации устройства и через 2, 6 и 12 мес. наблюдения проводилась трансторакальная ЭхоКГ. ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Норвегия) с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с электрокардиографической синхронизацией и использованием стандартных ЭхоКГ-позиций в В, М, РW, СW режимах, тканевой миокардиальной доплерографии. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображение обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 203, General Electric Medical Health). По данным ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: переднезадний размер ЛП, максимальный объем ЛП, конечно-диастолический и конечно-систолический (КДР и КСР) размеры, передне-задний и базальный размеры ПЖ, площадь правого предсердия (ПП), КДО и КСО с определением ФВ ЛЖ (biplane Simpson), среднее давление в легочной артерии (СДЛА), степень регургитации митрального (МК) и трикуспидального (ТК) клапанов. Оценивалось пиковое значение ранней диастолической скорости трансмитрального потока (пик Е), который определялся в апикальной 4-камерной позиции с использованием импульсной волновой доплерографии. Тканевая миокардиальная доплерография проводилась при частоте кадров >140 – 150 в сек. Оценивались пиковые значения ранней скорости движения кольца МК от перегородочной и боковой стенок ЛЖ (Ems, Eml). Рассчитывался показатель E/Em, косвенно отражающий давление наполнения ЛЖ.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении, в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25–Q75) при распределении, отличном от нормального.

Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для коли-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, n=100

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [56,0; 66,0]
Мужчины/женщины, n (%)	83 (83)/17 (17)
ХСН ишемического/неишемического генеза, n (%)	54 (54%)/46 (46%)
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК-41 (41%)/III ФК-59 (59%)
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]
Длительность ХСН, мес.	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес.	24 [12; 48]
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	50 (50%)
Постоянная форма ФП, n (%)	50 (50%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	30 (30%)
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]
ИКД/СРТ-Д/ЭКС, n (%)	24 (24%)/1 (1%)/3 (3%)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор.

чественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна-Уитни. Числовое значение вероятности $p < 0,05$ (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В исследовании 83 пациента из 100 имели мужской пол, Ме возраста составила 60 [56,0; 66,0] лет, продолжительность анамнеза ХСН на момент включения у всех больных была >1 года; 54 пациента имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), у 46 пациентов причиной развития ХСН послужили дилатационная кардиомиопатия (n=30) и гипертоническая болезнь (n=16). Из всей группы пациентов с ХСН 41 человек имел II ФК (41%), 59 — III ФК (59%), из них по 50 (50%) пациентов, соответственно, имели пароксизмальную и постоянную формы ФП, Ме длительности анамнеза ФП составила 24 [12; 48] мес. В течение 12 мес. наблюдения было зарегистрировано 9 летальных исходов от различных причин.

Все пациенты до имплантации МСС находились на ОМТ ХСН — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (43%)/антагонисты рецепторов ангиотензина (25%)/ангиотензиновые

Таблица 2

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии МСС в общей группе пациентов

Показатель	Исходно, n=100	2 мес., n=96	p	6 мес., n=95	p*	12 мес., n=91	p**
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	35 [30; 40]	0,001	38 [32; 37]	0,001	38 [34; 44]	0,001
КДР ЛЖ, мм	66 [62; 71]	64 [60; 70]	0,001	63 [59; 69]	0,001	63 [58; 69]	0,001
КСР ЛЖ, мм	55 [49; 61]	53 [45; 57]	0,001	51 [45; 58]	0,001	50 [45; 55]	0,001
КДО ЛЖ, мл	202 [173; 250]	196 [148; 239]	0,001	196 [160; 237]	0,056	186 [155; 222]	0,001
КСО ЛЖ, мл	137 [110; 182]	130 [93; 162]	0,001	115 [94; 160]	0,001	119 [90; 145]	0,001
ЛП, мм	47 [43; 51]	45 [42; 50]	0,007	46 [42; 50]	0,091	45 [41; 49]	0,358
Объем ЛП, мл	108 [87; 140]	98 [77; 135]	0,050	95 [70; 128]	0,022	95 [70; 125]	0,006
МР	2 [1,5; 2,0]	1,5 [1,5; 2,0]	0,033	1,5 [1,5; 2,0]	0,037	1,5 [1,5; 2,0]	0,033
ТР	1,5 [1,5; 1,5]	1,5 [1,5; 1,6]	0,080	1,5 [1,5; 2,0]	0,005	1,5 [1,5; 2,0]	0,005
Eml	8 [5,9; 10,3]	9 [6,0; 11,0]	0,904	8 [6,0; 11,0]	0,264	9 [7,0; 10,0]	0,451
Ems	4,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,5]	0,002	5,0 [4,0; 6,0]	0,001	5,0 [4,0; 7,0]	0,022
E/Em	14,5 [9,0; 20,5]	13,0 [8,4; 18,0]	0,167	11,0 [8,0; 17,0]	0,011	12,0 [8,0; 15,0]	0,092
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,6; 3,1]	2,9 [2,6; 3,0]	0,056	2,9 [2,6; 3,0]	0,093	2,8 [2,6; 3,0]	0,066
S ПП, см ²	21 [18,0; 26,0]	20 [17,0; 25,0]	0,316	20 [16,0; 24,0]	0,100	19 [17,0; 23,0]	0,290
СДЛА мм рт.ст.	31 [25; 38]	32 [27; 39]	0,123	31 [27; 40]	0,281	30 [28; 40]	0,104

Примечание: p — сравнение исходных данных и через 2 мес.; p* — сравнение исходных данных и через 6 мес.; p** — сравнение исходных данных и через 12 мес.; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ПЗР — передне-задний размер, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, E/Em — отношение пиковой скорости трансмитрального кровотока к средней скорости движения от фиброзных колец, Ems — скорость движения фиброзного кольца МК от септальной части фиброзного кольца, Eml — скорость движения фиброзного кольца МК от латеральной части фиброзного кольца, S ПП — площадь правого предсердия.

Таблица 3

Исходные ЭхоКГ параметры у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза

Показатель	Ишемическая ХСН, n=54	Неишемическая ХСН, n=46	p
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	34 [28; 37]	0,947
КДР ЛЖ, мм	66 [63; 72]	66 [60; 71]	0,203
КСР ЛЖ, мм	55 [51; 61]	54 [47; 61]	0,329
КДО ЛЖ, мл	213 [180; 250]	199 [155; 263]	0,252
КСО ЛЖ, мл	140 [118; 172]	133 [104; 192]	0,354
ЛП, мм	47 [43; 50]	47 [42; 50]	0,828
V ЛП, мл	113 [89; 140]	101 [83; 140]	0,310

Примечание: V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

рецепторы и ингибиторы неприлизина (32%), бета-адреноблокаторы (100%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (100%), петлевые диуретики, и были в состоянии компенсации ХСН, как минимум, 30 дней. Кроме этого, пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа (sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2) — 23%. В общей группе пациентов на фоне МСС терапии через 2 мес. статистически значимо увеличилась Ме ФВ ЛЖ с 33 [28; 37] до 35% [30; 40] (p=0,001) (p=0,001). Через 6 мес. и через год лечения отмечается выраженное статистически значимое увеличение Ме ФВ ЛЖ по сравнению с исходными данными — 38 [32; 37] и 38% [34; 44] (p=0,001), соответственно.

Линейные и объемные размеры ЛЖ достигли значимой динамики уже через 2 мес. лечения, а через 6 и 12 мес. терапии отмечается стабильная статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения данных показателей. Линейные размеры ЛП значимо снижались через 2 мес., в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению, но значимой динамики не достигли. Следует отметить, что в отношении объема ЛП достигнуто значимое уменьшение через 2 мес. лечения и стабильное сохранение данного показателя через 6 и 12 мес. терапии, что также было статистически значимым при сравнении с исходными данными. Статистически значимо снизилась степень митральной регургитации, отмечена тенденция к снижению показате-

Таблица 4

Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с ишемической ХСН

Показатель	Исходно, n=54	Через 2 мес., n=54	p	Через 6 мес., n=48	p*	Через 12 мес., n=48	p**
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	35 [30; 39]	0,001	37 [32; 40]	0,001	38 [34; 42]	0,001
КДР ЛЖ, мм	66 [63; 72]	64 [59; 70]	0,003	65 [61; 71]	0,016	65 [61; 69]	0,009
КСР ЛЖ, мм	55 [51; 61]	51 [44; 57]	0,001	52 [46; 59]	0,001	52 [46; 56]	0,001
КДО ЛЖ, мл	213 [180; 252]	203 [162; 239]	0,113	196 [166; 237]	0,562	193 [166; 225]	0,009
КСО ЛЖ, мл	140 [118; 172]	134 [106; 157]	0,034	123 [98; 166]	0,015	124 [96; 148]	0,001
ЛП, мм	47 [43; 50]	47 [44; 52]	0,804	46 [42; 50]	0,678	45 [42; 50]	0,953
V ЛП, мл	113 [89; 140]	100 [81; 139]	0,182	99 [79; 129]	0,022	95 [70; 125]	0,006

Примечание: p — сравнение исходных данных и через 2 мес.; p* — сравнение исходных данных и через 6 мес.; p** — сравнение исходных данных и через 12 мес.; V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Таблица 5

Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с неишемической ХСН

Показатель	Исходно, n=46	Через 2 мес., n=46	p	Через 6 мес., n=46	p*	Через 12 мес., n=41	p**
ФВ ЛЖ, %	33 [28; 37]	35 [29; 42]	0,001	40 [32; 44]	0,001	40 [34; 47]	0,001
КДР ЛЖ, мм	66 [60; 70]	59 [56; 67]	0,001	62 [57; 69]	0,001	63 [57; 67]	0,001
КСР ЛЖ, мм	53 [47; 60]	49 [40; 55]	0,001	50 [41; 59]	0,005	49 [42; 55]	0,002
КДО ЛЖ, мл	196 [156; 263]	185 [133; 240]	0,005	190 [136; 244]	0,045	178 [120; 215]	0,035
КСО ЛЖ, мл	133 [104; 192]	123 [76; 166]	0,016	118 [75; 160]	0,004	107 [68; 135]	0,001
ЛП, мм	47 [42; 51]	49 [44; 52]	0,311	46 [42; 50]	0,648	46 [42; 50]	0,399
V ЛП, мл	100 [83; 140]	91 [68; 131]	0,100	89 [70; 130]	0,321	98 [71; 125]	0,215

Примечание: p — сравнение исходных данных и через 2 мес.; p* — сравнение исходных данных и через 6 мес.; p** — сравнение исходных данных и через 12 мес.; V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

ля E/E_m, который косвенно отражает повышение давления в ЛП. Вероятнее всего, тенденция к снижению показателя E/E_m обусловлена увеличением скорости диастолического движения септальной части кольца МК. В совокупности это можно рассматривать как тенденцию к улучшению диастолической функции миокарда ЛЖ на фоне МСС терапии.

В таблице 2 представлены основные ЭхоКГ показатели обследованных пациентов на фоне МСС терапии в течение 12 мес. наблюдения.

Были проанализированы ЭхоКГ-параметры у пациентов с имплантированными модуляторами сердечной сократимости в зависимости от этиологии ХСН. ИБС как основная причина развития ХСН была диагностирована у 54% обследованных, остальные 46% пациентов имели дилатационную кардиомиопатию (30%) и гипертоническую болезнь (16%).

При сравнительном анализе основных исходных параметров ремоделирования ЛЖ и ЛП по данным ЭхоКГ в зависимости от этиологии ХСН статистически значимых различий не выявлено (таблица 3).

В дальнейшем анализ параметров ЭхоКГ был проведен в каждой из групп (ХСН ишемического и неишемического генеза) на фоне динамического наблюдения через 2, 6 и 12 мес. лечения. В таблицах 4 и 5 представлены подробные результаты анализа.

Начиная со 2-го мес. лечения, в группе пациентов без ИБС все показатели ремоделирования ЛЖ имели значимую положительную динамику, в группе пациентов с ИБС в анамнезе выявлена аналогичная динамика, кроме значения КДО, который статистически значимо снизился только через 12 мес. наблюдения. Таким образом, в обеих группах были достигнуты статистически значимые изменения в виде увеличения ФВ ЛЖ, уменьшения линейных и объемных размеров ЛЖ через 12 мес. терапии по сравнению с началом лечения. Что касается ремоделирования ЛП, значимая положительная динамика по объему ЛП была только в группе пациентов с ИБС через 6 и 12 мес. на фоне МСС терапии.

Следует отметить, что при сравнительном анализе ЭхоКГ параметров при ишемической и неишемической ХСН через 12 мес. статистически

Таблица 6

Сравнительный анализ ЭхоКГ параметров у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН через 12 мес. лечения МСС

Показатель	Ишемическая ХСН, n=48	Неишемическая ХСН, n=41	p
ФВ ЛЖ, %	38 [34; 42]	40 [34; 47]	0,130
КДР ЛЖ, мм	65 [61; 69]	63 [57; 67]	0,120
КСР ЛЖ, мм	52 [46; 56]	49 [42; 55]	0,118
КДО ЛЖ, мл	193 [166; 225]	178 [120; 215]	0,078
КСО ЛЖ, мл	124 [96; 148]	107 [68; 135]	0,093
ЛП, мм	45 [42; 50]	46 [42; 50]	0,989
V ЛП, мл	95 [70; 125]	98 [71; 125]	0,996

Примечание: V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Таблица 7

Динамика ЭхоКГ параметров через 12 мес. у пациентов с ФВ ЛЖ > и <35%

Показатель	Группа пациентов с ФВ ЛЖ >35%		p	Группа пациентов с ФВ ЛЖ <35%		p
	Исходно, n=46	Через 12 мес., n=43		Исходно, n=54	Через 12 мес., n=46	
ФВ ЛЖ, %	37 [36; 38]	42 [37; 47]	0,001	28 [25; 30]	35 [30; 40]	0,001
КДР ЛЖ, мм	63 [60; 67]	61 [58; 65]	0,014	70 [65; 74]	66 [62; 72]	0,001
КСР ЛЖ, мм	50 [45; 54]	47 [41; 52]	0,036	59 [54; 65]	54 [49; 57]	0,001
КДО ЛЖ, мл	182 [160; 215]	173 [142; 201]	0,112	236 [193; 276]	193 [168; 230]	0,002
КСО ЛЖ, мл	117 [102; 136]	100 [76; 126]	0,015	169 [134; 204]	125 [105; 157]	0,001
ЛП, мм	46 [42; 49]	45 [42; 50]	0,399	48 [45; 52]	47 [43; 50]	0,106
V ЛП, мл	95 [85; 120]	95 [69; 122]	0,914	122 [94; 148]	99 [78; 128]	0,001

Примечание: V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

Таблица 8

Сравнительный анализ ЭхоКГ параметров исходных и через 12 мес. у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП на фоне лечения МСС

Показатель	Группа пациентов с пароксизмальной формой ФП		p	Группа пациентов с постоянной формой ФП		p
	Исходно, n=50	Исходно, n=50		Через 12 мес., n=44	Через 12 мес., n=45	
ФВ ЛЖ, %	35 [28; 38]	32 [28; 36]	0,195	38 [34; 44]	38 [34; 45]	0,815
КДР ЛЖ, мм	66 [62; 70]	69 [62; 72]	0,132	63 [58; 67]	63 [58; 69]	0,874
КСР ЛЖ, мм	53 [49; 61]	56 [49; 61]	0,361	51 [46; 55]	49 [44; 57]	0,751
КДО ЛЖ, мл	207 [170; 271]	201 [173; 241]	0,994	180 [164; 230]	190 [141; 215]	0,596
КСО ЛЖ, мл	138 [110; 195]	132 [109; 172]	0,946	119 [95; 135]	117 [83; 150]	0,971
ЛП, мм	44 [40; 46]	49 [44; 52]	0,001	43 [40; 45]	50 [46; 54]	0,001
V ЛП, мл	88 [74; 99]	132 [110; 160]	0,001	77 [64; 96]	125 [95; 155]	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	30 [22; 35]	31 [28; 38]	0,082	29 [25; 35]	35 [30; 40]	0,003

Примечание: V ЛП — объем ЛП; КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

значимых различий между группами не получено (таблица 6).

С учетом наиболее неблагоприятного прогноза ХСН у пациентов с ФВ ЛЖ <35%, был проведен анализ параметров ЭхоКГ в группах пациентов

с ФВ ЛЖ < и >35% на фоне терапии МСС. В обеих группах отмечалась положительная динамика в виде значимого повышения ФВ ЛЖ через 12 мес. лечения МСС. У пациентов с исходной ФВ ЛЖ >35% линейные размеры и КСО ЛЖ имели статистиче-

ски значимое уменьшение, в то время как КДО ЛЖ имел тенденцию к снижению, но не достиг статистически значимого результата через 12 мес. лечения. В группе пациентов с ФВ ЛЖ <35% линейный и объемный размеры ЛЖ значительно уменьшились через 12 мес. терапии. Динамика объемных и линейных размеров ЛП в группе пациентов с ФВ ЛЖ >35% отсутствовала, в то время как у пациентов с ФВ ЛЖ <35% отмечалась значимая положительная динамика объемного показателя ЛП через 12 мес. наблюдения (таблица 7).

В связи с влиянием ФП на параметры ремоделирования миокарда ЛЖ и ЛП был проведен анализ ЭхоКГ показателей в группах пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне лечения МСС. В обеих группах пациентов как с постоянной, так и с пароксизмальной формами ФП на фоне лечения МСС через 2, 6 и 12 мес. лечения отмечено значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение линейных размеров ЛЖ. У пациентов

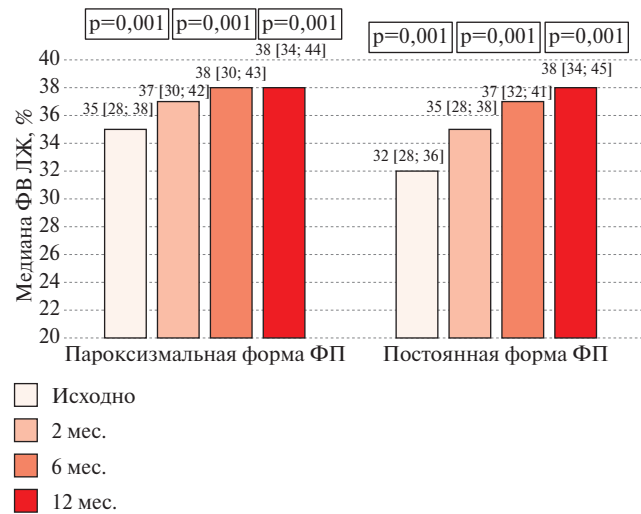
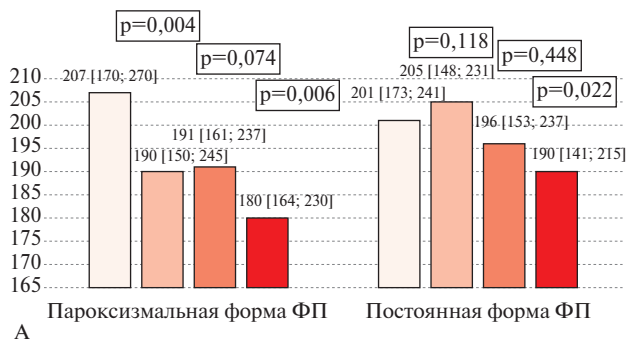


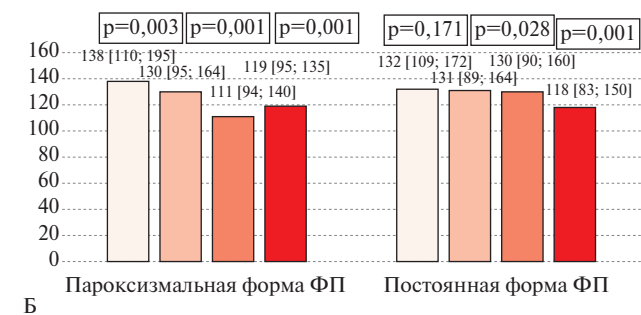
Рис. 1 Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ЛЖ на фоне МСС.

Примечание: р — уровень значимости по сравнению с исходным, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.



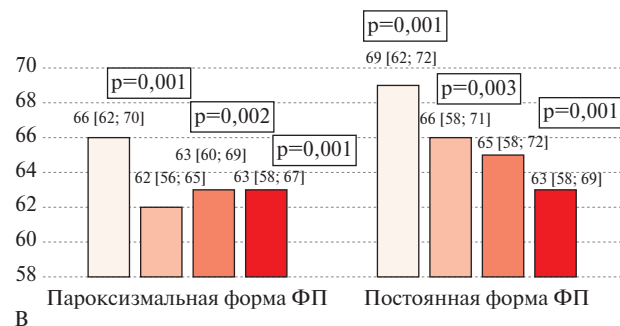
А

Исходно
2 мес.
6 мес.
12 мес.



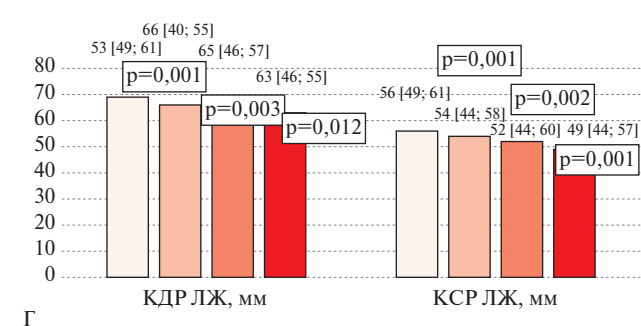
Б

Исходно
2 мес.
6 мес.
12 мес.



В

Исходно
2 мес.
6 мес.
12 мес.



Г

Исходно
2 мес.
6 мес.
12 мес.

Рис. 2 Динамика объемных и линейных размеров ЛЖ у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне МСС: А — динамика КДО ЛЖ; Б — динамика КСО ЛЖ; В — динамика КДР ЛЖ; Г — динамика КСР ЛЖ.

Примечание: р — уровень значимости по сравнению с исходным, ФП — фибрилляция предсердий.

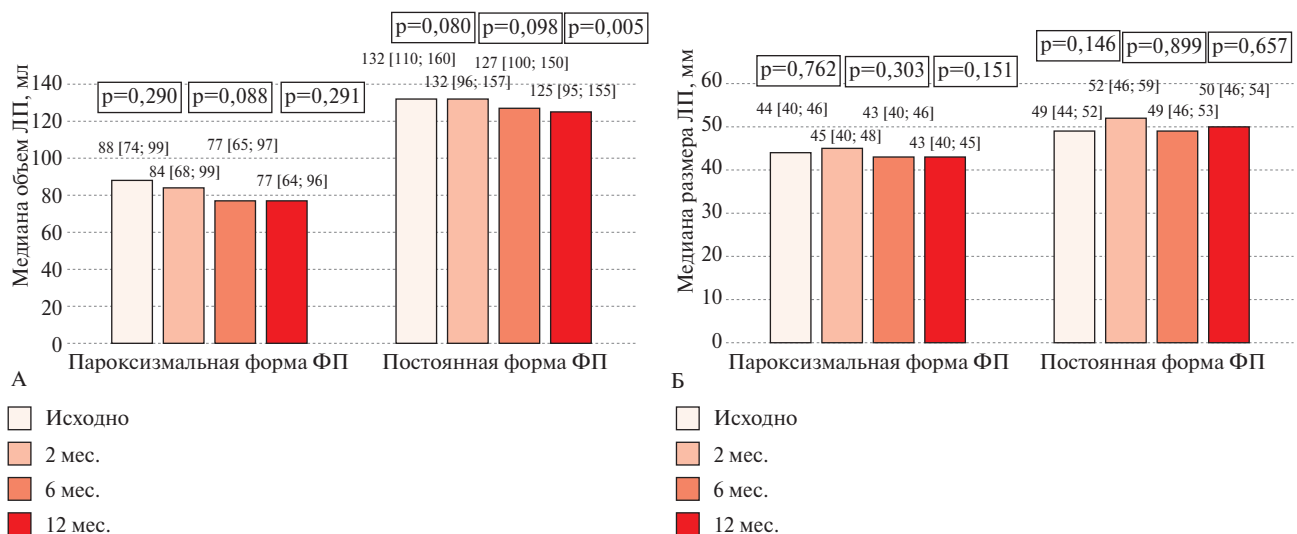


Рис. 3 Динамика объемных и линейных размеров ЛП у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне МСС: А — динамика объемных размеров ЛП; Б — динамика линейных размеров ЛП.

Примечание: р — уровень значимости по сравнению с исходным, ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

с пароксизмальной формой ФП КДО и КСО ЛЖ значительно сократились уже через 2 мес. лечения, и наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась через 12 мес. на фоне терапии МСС. В то же время у пациентов с постоянной формой ФП КДО и КСО статистически значимо уменьшились только к году лечения МСС (рисунки 1-3).

При сравнительном анализе исходных параметров в группах пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП выявлено закономерное различие в размерах и объемах ЛП. Следует отметить, что независимо от формы ФП при сопоставлении параметров через 12 мес. лечения МСС отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение линейных размеров и объемов ЛЖ. Но, несмотря на уменьшение размеров и объемов ЛП, в обеих группах через 12 мес. лечения сохранялось значимое отличие по этим показателям (таблица 8).

Обсуждение

Вышеизложенные результаты ЭхоКГ годового наблюдения 100 пациентов с имплантированными устройствами OptimizerSmart® демонстрируют, что МСС в комплексе с ОМТ сопряжена со значимым обратным ремоделированием миокарда ЛЖ и ЛП у пациентов с ХСН и различными формами ФП.

Повышение ФВ ЛЖ и уменьшение размеров и объемов ЛЖ получено в ряде клинических исследований и регистров у пациентов с имплантированными приборами МСС, но все эти работы были проведены у пациентов с ХСН исходно без анамнеза ФП. В исследовании FIX HF-3, состоявшего из 8-недельного периода (FIX HF-3 substudy), в течение которого МСС терапия проводилась 3 ч,

и 24-недельного этапа (FIX HF-3 Extension), в течение которого импульсы наносились 7 ч/сут., за первый период наблюдения было отмечено улучшение ФВ ЛЖ с $22,7 \pm 7$ до $28,7 \pm 7$ ($p=0,03$) и до $37 \pm 13\%$ в конце второго этапа ($p=0,01$) [13].

В наблюдательном исследовании Cheuk-ManYu, et al., у 30 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $<35\%$ была изучена глобальная и локальная сократимость ЛЖ по данным ЭхоКГ до имплантации устройства и через 3 мес. наблюдения [17]. Оценивались ФВ ЛЖ, КДО, КСО ЛЖ. Несмотря на короткий период наблюдения, было доказано статистически значимое обратное ремоделирование ЛЖ со снижением КДО ЛЖ на $11,5 \pm 10,5\%$ ($p<0,001$) и приростом ФВ ЛЖ на $4,8 \pm 3,6\%$ ($p<0,001$).

В РКИ FIX-HF-4 (Fix-HeartFailure-4) [2], в котором участвовало 164 пациента с ХСН II-III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (средняя ФВ ЛЖ 29%), не отмечалось статистически значимой положительной динамики ФВ ЛЖ, КДО, КСО на фоне имплантации МСС через 3 мес. наблюдения. Скорее всего, это обусловлено коротким периодом наблюдения.

Проведено несколько долгосрочных наблюдательных исследований, где изучались параметры ЭхоКГ. Так, согласно данным крупного ретроспективного исследования [18], по данным 2D-ЭхоКГ проанализированы ФВ ЛЖ, КДР, КСР в течение среднего периода наблюдения $34,2 \pm 28$ мес. (6-123 мес.); было выявлено повышение ФВ ЛЖ (с $23,1 \pm 7,9$ до $29,4 \pm 8,6\%$, $p<0,05$), а средний КДР и КСР ЛЖ статистически значимо снизились с $66,5 \pm 7,7$ и $57,9 \pm 7,8$ мм до $64,6 \pm 8,9$ ($p=0,003$) и $54,8 \pm 9,2$ мм ($p=0,001$), соответственно.

По результатам 2-летнего регистра, в котором наблюдалось 143 пациента [19] отмечается

статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ на 2,5 ($p=0,003$), 2,9 ($p=0,001$), 5,0 ($p=0,001$) и 4,9% ($p=0,001$) через 6, 12, 18 и 24 мес., соответственно.

По данным проспективного 3-летнего наблюдения за 140 пациентами с ХСН (25% \leq ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) и МСС (CCM-REG — Cardiac contractility modulation registry) [20] через 6 мес. после имплантации модулятора сердечной сократимости в общей группе пациентов с ФВ ЛЖ 25–45% показатель ФВ ЛЖ увеличился с $32,8 \pm 4,9$ до $35,8 \pm 8,2\%$ ($n=51$, $p=0,003$), в когорте пациентов с ФВ ЛЖ 35–45% отмечалась тенденция к увеличению данного показателя с $38,2 \pm 2,4$ до $41,0 \pm 7,2\%$ ($n=19$, $p=0,081$) и в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 25–34% ФВ ЛЖ увеличилась статически значимо с $29,7 \pm 2,7$ до $32,8 \pm 7,3\%$ ($n=32$, $p=0,021$).

Во всех вышеизложенных исследованиях, где изучались параметры ЭхоКГ, был либо короткий период наблюдения, либо небольшое количество пациентов, либо оценивались не все ЭхоКГ-показатели при длительном наблюдении, что не давало возможности в достаточной степени оценить обратное ремоделирование миокарда ЛЖ на фоне МСС терапии. Кроме этого, в настоящее время нет

данных о влиянии МСС терапии на ремоделирование миокарда у такой сложной категории пациентов с ХСН и ФП. На сегодня имеется только одно когортное клиническое испытание FIX-HF-5C2, где 15% пациентов имеют постоянную форму ФП, но динамический анализ ЭхоКГ в статье не представлен [8]. Таким образом, настоящее исследование является первым опытом изучения динамики ЭхоКГ-параметров, отражающих процессы ремоделирования миокарда на фоне МСС у пациентов с ХСН.

Заключение

В проведенном исследовании применение терапии МСС у пациентов с ХСН и ФВ и ФП сопровождалось положительной динамикой обратного ремоделирования миокарда. Необходимо дальнейшее изучение влияния МСС терапии на изменение параметров ЭхоКГ в рандомизированных клинических исследованиях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail.* 2007;13:137-42. doi:10.1016/j.cardfail.2006.11.004.
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1019-28. doi:10.1093/eurheartj/ehn020.
- Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm.* 2006;3:1140-7. doi:10.1016/j.hrthm.2006.06.031.
- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011;161:329-37.e1. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
- Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:710-17. doi:10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
- Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6:874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010.
- Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life ESC. *Heart Fail.* 2020;7(5):2922-32. doi:10.1002/ehf2.12902.
- Wiegand Ph, Chan R, Jost Ch, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. *Circ Heart Fail.* 2020;13(4):e006512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512.
- Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4277-84. doi:10.1093/eurheartj/ehy626.
- Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(2):126-35. doi:10.1016/j.pcad.2015.07.004.
- Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.011.
- Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1307-20. doi:10.1002/ehf.645.
- Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First Human Chronic Experience with Cardiac Contractility Modulation by Nonexcitatory Electrical Currents for Treating Systolic Heart Failure: Mid-Term Safety and Efficacy Results from a Multicenter Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:418-27. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures,

- devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ejhf.1531.
16. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
17. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(12):1341-9. doi:10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
18. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015;183:76-81. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
19. Muller DA, Remppis P, Schauerte S, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:893-904. doi:10.1007/s00392-017-1135-9.
20. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9):1103-13. doi:10.1002/ejhf.1374.