

ШАРАПОВА ЮЛДУЗ ШАМСИДДИНОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

Официальные оппоненты:

Васюк Юрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1, ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, заслуженный работник Высшей школы РФ

Ларина Вера Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г.Москва, 3-я Черепковская ул., 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России и на сайте <https://cardioweb.ru/disunion/21.1.029.02>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинский наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) является исходом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением риска смерти [Поляков Д.С., 2021]. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным устойчивым нарушением ритма сердца. Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФП имеет широкую распространённость и неблагоприятный прогноз. [Lee J.Z., 2021; Zafrir B., 2018].

Одним из факторов, влияющих на тактику ведения и прогноз пациентов с ХСН, является продолжительность комплекса QRS на ЭКГ. С прогрессированием ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом [Kashani A., 2005]. В литературе доступно много работ о значимости широкого комплекса QRS у пациентов с ХСН и синусовым ритмом (СР), что связано с применением сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у данной категории пациентов [Michael G., 2021]. К настоящему моменту проведено лишь небольшое количество исследований, изучавших значимость узкого комплекса QRS при ФП и ХСН [Ruschitzka F., 2013].

Несмотря на успехи медикаментозных и хирургических методов лечения ХСНнФВ и ФП, заболеваемость и смертность при данных патологиях остается высокой и имеет тенденцию к росту [Lee J.Z., 2021]. Улучшение качества жизни и снижение смертности пациентов, имеющих сочетание этих двух тяжелых заболеваний, остается важной задачей кардиологии. Для пациентов с ХСНнФВ и узким комплексом QRS в настоящее время возрастает интерес к электрофизиологическому методу лечения ХСН – модуляции сердечной сократимости (МСС). Основным механизмом действия МСС заключается в нанесении электрических импульсов в межжелудочковую перегородку в абсолютный рефрактерный период желудочков [Tschöpe C., 2019].

Большинство клинических исследований по определению эффективности МСС были проведены у пациентов с ХСНнФВ и СР [Abraham W.T., 2018]. Применение метода МСС при ФП ограничено небольшим количеством наблюдений и данными регистров [Kuschyk J., 2021]. Изучение терапии МСС у пациентов с ХСН, узким комплексом QRS и различными формами ФП является актуальным.

Степень разработанности темы. МСС в качестве метода терапии ХСН изучается относительно недавно. В настоящее время положительные эффекты МСС терапии у пациентов с ХСНнФВ и СР изучены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, которые показали улучшение толерантности к физической нагрузке, качества жизни и функционального статуса [Rao I.V., 2021, Abraham W.T., 2018, Borggreffe M.M., 2008]. В крупном регистре ССМ-REG25-45 продемонстрировано улучшение показателей эффективности, снижение госпитализации для всех групп в течение 24 месяцев наблюдения после имплантации Optimizer [Kuschyk J., 2021]. Малоизученным остается влияние МСС на течение ХСН при сочетании с ФП. Точное влияние МСС на возникновение желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца напрямую не изучалось, в частности, у пациентов с ФП. Таким образом, применение метода у пациентов на фоне различных форм ФП требует дальнейшего изучения.

Цель исследования. Определить клиническую эффективность метода модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различными формами фибрилляции предсердий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный клиничко-статистический анализ данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и различными формами фибрилляции предсердий в зависимости от ширины комплекса QRS.

2. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости на клиническое течение сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке, качество жизни и сократимость миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и различными формами фибрилляции предсердий.

3. Изучить влияние модуляции сердечной сократимости на динамику ширины комплекса QRS и частоту развития наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и различными формами фибрилляции предсердий.

4. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости на прогноз заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и различными формами фибрилляции предсердий.

Научная новизна. В проведенном ретроспективном анализе впервые установлено, что пациенты с шириной комплекса QRS < 130 мс при наличии ФП имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и пациенты с широким комплексом QRS > 130 мс.

Впервые на основе 12-месячного проспективного наблюдения изучено влияние МСС на клиническое течение заболевания у пациентов с ХСНнФВ и пароксизмальной и постоянной формами ФП по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию. Впервые в проспективном исследовании дана сравнительная оценка обратного ремоделирования миокарда по данным ЭхоКГ, изменения концентрации мозгового натрийуретического про-пептида у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП при применении МСС и только медикаментозной терапии.

Впервые установлена безопасность МСС в отношении развития ЖНР сердца у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП. Впервые показано снижение частоты повторной госпитализации по поводу ХСН на фоне применения МСС вне зависимости от формы ФП по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Также установлено, что МСС способствует уменьшению частоты развития пароксизмов ФП, и снижает частоту госпитализаций, связанных с пароксизмальной ФП.

Теоретическая и практическая значимость. Пациенты с ХСНнФВ, ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS и требуют оптимизации тактики ведения, в том числе рассмотрения вопроса об имплантации устройств для лечения ХСН. Сочетание медикаментозных и хирургических методов терапии ХСН позволяет кардинально улучшить течение заболевания и продлить жизнь пациентов.

Модулятор сердечной сократимости Optimizer Smart может применяться у пациентов с ХСНнФВ как с пароксизмальной, так и с постоянной формами ФП для улучшения клинического течения ХСН, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни. МСС способствует увеличению сократительной способности миокарда и обратному ремоделированию по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Применение МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП способствует снижению частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также уменьшению числа пароксизмов при пароксизмальной ФП.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели проведено двухэтапное исследование: первый этап – ретроспективное исследование

пациентов с ХСНнФВ с узким и широким комплексом QRS. Основной второй этап работы включал изучение эффективности МСС у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. По данным проведенного ретроспективного анализа пациенты с ХСНнФВ в 60,8% случаев имеют ширину комплекса QRS ≤ 130 мс. Частота госпитализаций и смертность у пациентов с ХСНнФВ и ФП при широком (>130 мс) и узком комплексе QRS (≤ 130 мс) являются сопоставимыми. Наличие сопутствующей ФП оказывает более значимое влияние на выживаемость, чем ширина комплекса QRS.

2. Применение МСС терапии на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в течение 12 месяцев у пациентов с ХСН и ФП ассоциировано со снижением ФК ХСН, увеличением толерантности к физической нагрузке по сравнению с проведением только ОМТ. МСС способствует улучшению качества жизни пациентов с ХСНнФВ и ФП вне зависимости от формы последней. Применение МСС снижает концентрацию NTproBNP у пациентов с пароксизмальной ФП. МСС улучшает сократительную способность миокарда по данным ЭхоКГ у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП.

3. При применении МСС в течение года наблюдения не выявлено статистически значимого изменения ширины комплекса QRS как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП, в то время как на фоне только медикаментозной терапии происходит расширение комплекса QRS при постоянной ФП. МСС не увеличивает частоту ЖНР вне зависимости от формы ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП МСС приводит к снижению частоты возникновения пароксизмов ФП.

4. Применение МСС ассоциировано со снижением частоты повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН у пациентов с ХСНнФВ и различными формами ФП.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования основывается на достаточном количестве наблюдаемых больных с

ХСНнФВ (514 больных в первой части и 160 - во второй части исследования) с проведением тщательного анализа и статистической обработки данных.

Основные положения работы доложены на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликованы 7 печатных работ, из них 5 научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве образования и науки Российской Федерации

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. Е.И. Чазова» Минздрава России 16 мая 2022 года (протокол №6).

Личный вклад автора. Личное участие автора заключалось в планировании исследования, анализе литературы, отборе больных ХСН и ФП для включения их в исследование, формировании баз данных, статистической обработке материала, написании научных статей; выступлениях с докладами на конгрессах.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками и 36 таблицами, оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результатов и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 155 источников, из них 11 отечественных, 144 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в два этапа (Рисунок 1). На **первом этапе** был проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ХСНнФВ для изучения особенностей течения заболевания и прогноза у пациентов с ХСНнФВ и ФП в зависимости от ширины комплекса QRS. Были проанализированы 514 истории болезни пациентов, последовательно поступивших ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за 2 года, основной причиной госпитализации которых служила ХСН. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS на ЭКГ: 1-я группа с «узким» комплексом QRS ≤ 130 мс, 2-я группа с «широким» комплексом QRS > 130 мс. Пограничное значение ширины QRS 130 мс было определено с учетом показаний

для выбора интервенционных методов лечения согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности. Каждая группа была разделена на подгруппы: синусового ритма и ФП. Анализировались смерть от всех причин и повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение года, по телефонным звонкам, визитам и электронным базам страховых компаний (в случаях невозможности получения сведений от родственников).

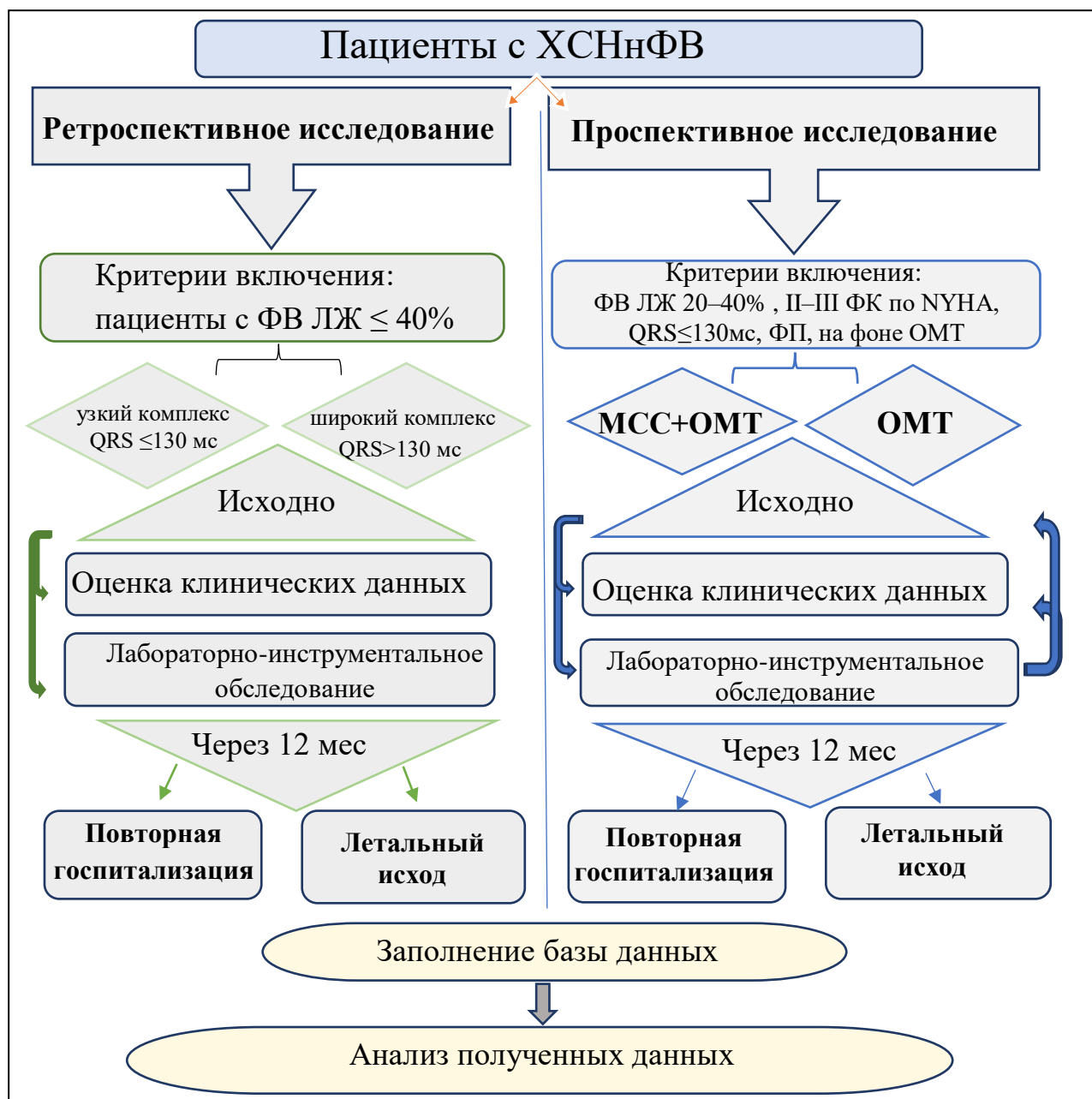


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Вторым этапом работы было определение влияния МСС у пациентов с ХСН, узким комплексом QRS и ФП в проспективном исследовании, в которое было включено 160 пациентов. Пациенты включались в две группы: 1-я — группа МСС — 80 пациентам на фоне ОМТ была проведена имплантация прибора Optimizer Smart, 2-я — группа

сравнения — 80 пациентов получали только ОМТ. Критерии включения: 1) пациенты с ХСН II—III ФК по NYHA, с шириной комплекса QRS ≤ 130 мс и ФВЛЖ 20—40%; 2) возраст старше 18 лет; 3) ФП пароксизмальной или постоянной формы; 4) ОМТ ХСН в течение не менее 3 мес до включения в исследование; 5) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 мес; 6) подписанное информированное согласие пациента. Пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца, с терминальной стадией ХСН, с недавно перенесенным инфарктом миокарда (до 3 мес), острыми воспалительными заболеваниями, были исключены из исследования. Всем больным исходно и через 12 мес были проведены 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, СМ ЭКГ, определение NTproBNP, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценка качества жизни по данным Миннесотского опросника (МО).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Описательная статистика представлена в виде среднего значения (M), медианы (Md) и значений 25% нижнего (Lq) и 75% верхнего (Uq). Для оценки значимости различий между величинами применялись критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 . По методу Каплан-Мейера оценивалась выживаемость. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ историй болезней пациентов с ХСНнФВ показал преобладание пациентов с комплексом QRS ≤ 130 мс (60,7%) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Гистограмма ширины комплекса QRS (мс)

При проведении сравнительного анализа, пациенты с ХСН и узким комплексом QRS были статистически значимо моложе, по сравнению с имевшими широкий комплекс QRS. В свою очередь факт возраста предполагает худший прогноз у последних. По данным ЭхоКГ увеличение размеров сердца и снижение сократительной функции было достоверно более выражено в группе пациентов с комплексом QRS>130 (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка клинико-диагностических показателей пациентов с ХСН в зависимости от продолжительности комплекса QRS

Показатели	Группа пациентов с QRS≤130 (n=312)	Группа пациентов с QRS>130 (n=202)	P
Возраст, лет	62,5 [52;71]	68 [59,7;74]	0,001
Пол мужской/женский (n/%)	ж- 66 (21,2%) м- 246 (78,8%)	ж- 47 (23,2%) м- 155 (76,7%)	0,867 0,986
ИМТ, кг/м ²	29 [25;33]	29 [25;32]	0,318
Этиология ХСН, (n/%): ИБС/ДКМП/ГБ/Прочие	136(43,6%)/131(42%)/ 28 (9%)/17 (5,4%)	95(47%)/72(35,6%)/ 20 (9,9%)/15 (7,4%)	0,132/0,150 /0,932/0,44
ФК ХСН, (n/%)			
II	120 (38,46%)	71 (35,14%)	0,911
III	173 (55,44%)	113 (55,95%)	0,504
IV	19 (6,1%)	18 (8,91%)	0,258
Анамнез АГ	179 (57,4%)	117 (57,9%)	0,902
Сахарный диабет 2 типа	87 (27,9%)	60 (29,7%)	0,656
ПИКС	122 (39,1)	83 (41,1%)	0,654
Курение	145 (46,5%)	72 (35,6%)	0,015*
ФП, (n/%):			
Пароксизмальная форма	62 (19,9%)	49 (24,25%)	0,453
Постоянная форма	114 (36,5%)	60 (29,7%)	0,908
ЧСС, уд/мин	80 [68,25;96]	72,5 [66;83,25]	0,001
САД, мм рт.ст.	116 [106;130]	116 [110;130]	0,921
ДАД, мм рт.ст.	70 [70;80]	70 [70;80]	0,613
BNP, пг/мл	1125,9 ± 1031,4	1296,7 ± 1125,3	0,124
ЛП, см	4,8 [3;9]	4,9 [3;7]	0,078
vЛП, мл	109,2 [35;319]	114,5 [40;270]	0,109
ФВ ЛЖ, %	30,7 [12;40]	28,7 [17;40]	0,001
КДР, см	6,6 [4,4;9,1]	6,9 [4,6;9,5]	0,001
КСР, см	5,5 [3;8,1]	6,7 [3,5;8,9]	0,001
КДО, мл	211,7 [65;516]	250,6 [85;584]	0,001
КСО, мл	147,9 [38;424]	178,9 [47;442]	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	41,6 [15;100]	45,3 [20;100]	0,010

Пациенты с ФП составили больше половины среди всех пациентов с ХСН, n= 285 (55,4%), из них 111 человек (39%) с пароксизмальной и 174 пациента (61%) с постоянной формой ФП. Среди пациентов с ФП узкий комплекс QRS имели 176 пациентов (61,8%), широкий- 109 (38,2%), соответственно. Анализ данных пациентов с ФП в зависимости от ширины комплекса QRS выявлено, что пациенты с комплексом QRS>130 мс были старше, имели меньшую ЧСС. У группы пациентов с широким комплексом QRS наблюдалось достоверное снижение систолической функции ЛЖ и увеличение размера и объема ЛП по сравнению с группой с «узкими» комплексами QRS (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка параметров в группах в зависимости от продолжительности комплекса QRS у пациентов с ФП

Показатели	Число пациентов с ФП, n=285		
	Группа пациентов с QRS≤130 (n=176)	Группа пациентов с QRS>130 (n=109)	p
Пол (муж/жен)	ж-9 (5%), м- 167 (95%)	ж- 3(3%) м-106 (97%)	0,899 0,967
Возраст, лет	62,5 [52;71]	68 [59,75;74]	0,001
ИМТ, кг/м ²	29 [25;33]	29 [25;32]	0,318
Этиология ХСН,(n/%): ИБС/ДКМП/ГБ/Проч.	85(48,3%)/62(35,2%)/1 8(10,2%)/11(6,2%)	55(50,4%)/34(31,2%)/1 2(11%)/8(7,3%)	0,388/0,826/0, 932/0,44
ФК ХСН, (n/%) II/III/IV	59 (33,5%)/107 (60,8%)/10 (5,7%)	36 (33,1%)/63 (57,8%)/10 (9,1%)	0,911/0,504/0, 258
Анамнез АГ	105 (59,6%)	66 (60,5%)	0,311
Сахарный диабет	52 (29,5%)	34 (31,2%)	0,661
ПИКС, n (%)	75 (42,6%)	45 (41,3%)	0,464
Курение	70 (39,8%)	39 (35,8%)	0,492
ЧСС/ЧСЖ, уд/мин	80 [68,2;96]	72,5 [66;83,2]	0,001
САД, мм рт.ст.	116 [106;130]	116 [110;130]	0,932
ДАД, мм рт.ст.	70 [70;80]	70 [70;80]	0,586
BNP, пг/мл	744,5 [294,5;1456,9]	915,4 [396,1;1538,9]	0,933
ЛП, см	4,90 [4,50;5,30]	5,05 [4,70;5,40]	0,046
vЛП, мл	110 [90,0;136,0]	120 [99;145,5]	0,032
ФВ ЛЖ, %	31 [26,0;36,0]	28 [24;33]	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	40 [32,0;51,0]	45 [35,0;54,0]	0,101

При сравнении частоты повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН выявлены более частые случаи госпитализации в группе широкого комплекса QRS, но разница не достигавшее статистической значимости (p=0,377). У пациентов с ХСН и ФП

не зависимо от ширины комплекса QRS достоверно чаще наблюдались случаи повторной госпитализации по сравнению с СР (при ФП - 135 (47,3%), при СР - 54 (23,5%)), $p=0,001$. При СР госпитализация статистически значимо чаще происходила при широком комплексе QRS по сравнению с узким ($p=0,004$). Частота госпитализаций у пациентов с ФП была высокой вне зависимости от ширины комплекса QRS (Рисунок 3).

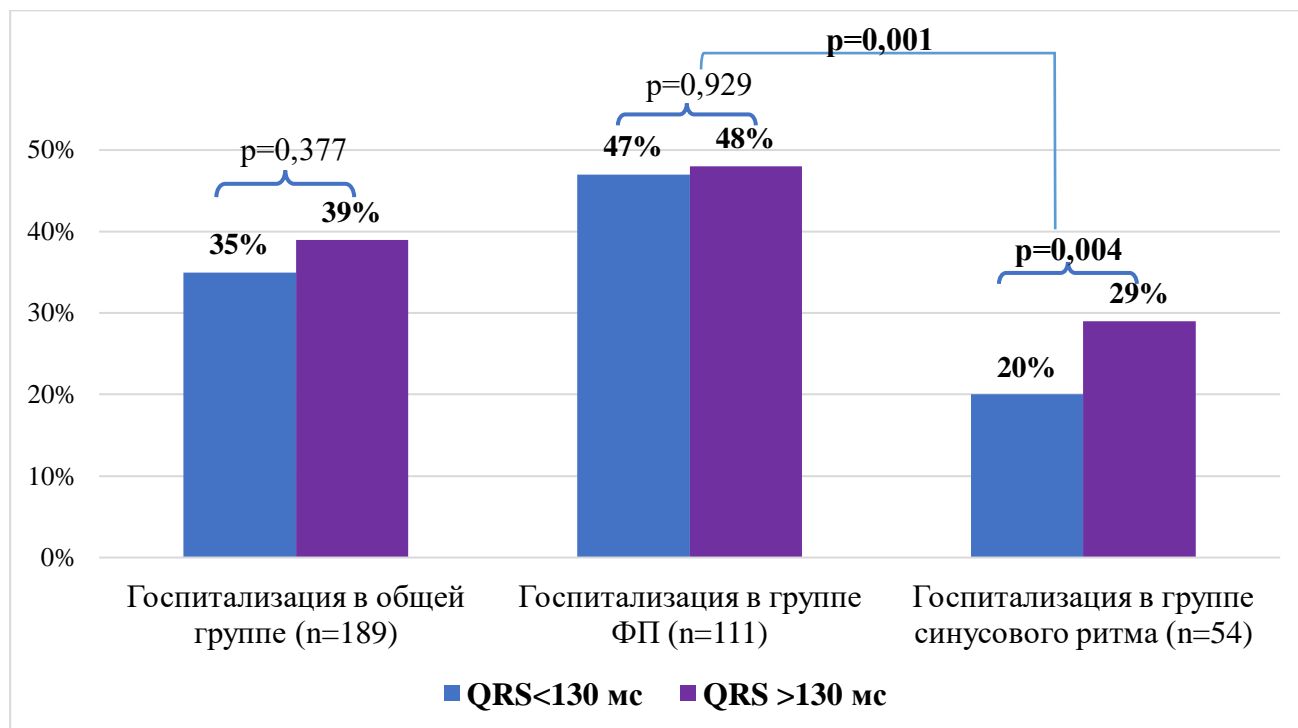


Рисунок 3 – Частота повторной госпитализации в группах в зависимости от основного ритма и продолжительности комплекса QRS

В течение 12 месяцев наблюдения количество смертей среди всех пациентов составило 19,5% ($n=100$). Частота летальных исходов в группах в зависимости от ширины QRS достоверно значимо не различалась: при $QRS > 130$ – 34 (17%), при $QRS \leq 130$ – 66 (21%) ($p=0,227$). Смертность у пациентов с ФП статистически значимо превышала смертности у пациентов с СР ($p=0,003$). В течение года летальный исход среди пациентов с ФП составило 24,2% ($n=69$). Продолжительность комплекса QRS не влияла на частоту летальных исходов ни в группе СР, ни в группе ФП (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота летальных исходов у пациентов с ХСН в зависимости от ритма и ширины комплекса QRS

Параметры	Пациенты с СР (n=229)			Пациенты с ФП (n=285)		p
	31 (13,5%)			69 (24,2%)		
Летальный исход, n (%)	QRS ≤ 130 (n=136)	QRS > 130 (n=93)	p	QRS ≤ 130 (n=176)	QRS > 130 (n=109)	p
		22 (16%)	9 (10%)	0,225	44 (25%)	25 (23%)

Однофакторный статистический анализ Каплана-Майера показал, что ширина комплекса QRS не влияет на выживаемость у пациентов с ФП.

Таким образом, при ретроспективном анализе выявлено, что расширение комплекса QRS сопровождается повышением частоты повторной госпитализации у пациентов с СР. Частота наступления неблагоприятных исходов повышалась в связи с присоединением ФП, что, вероятнее всего, является более значимым фактором риска, чем продолжительность комплекса QRS. Пациенты с ФП и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и при расширении комплекса QRS.

Результаты проспективного исследования эффективности МСС у пациентов с ХСНнФВ и ФП

Учитывая актуальность разработки эффективных стратегий в отношении оптимизации лечения пациентов с ХСНнФВ с комплексом QRS <130 мс и ФП нами изучалось влияние МСС у данной категории пациентов.

На момент включения в исследование по основным клинико-демографическим параметрам группы пациентов были сопоставимы (Таблица 4).

Таблица 4 – Исходные характеристики данных пациентов в группах

Показатель	Группа МСС (n=80)	Группа ОМТ (n=80)	p
Возраст, лет	60 [57;66]	61[52;67]	0,813
Мужчины/женщины, n (%)	67(83,7%)/13(16,2%)	66(82,5%)/14(17,5%)	0,833
ИМТ, кг/м ²	29 [27;34]	29 [26;33]	0,300
Этиология ХСН (ИБС/ГБ/ДКМП), n (%)	46(57,5%)/9(11,25%)/25(31,25%)	44(55%)/10(12,5%)/26(32,5%)	0,985
ФК ХСН (NYHA), n (%)	31 (38,75%)/49 (61,25%)	33 (41,25%)/47 (58,75%)	0,872
II, n (%) / III, n (%)			0,804
ТШХ, м	335,5 [280;381,75]	323 [278;350]	0,085
МО, баллы	37,5 [25,75;58]	40 [35;52]	0,530
NTproBNP, пг/мл	1110,5 [424,7;3301]	1472 [728;2696]	0,809
ФВЛЖ, %	35 [28;37]	32 [28;35]	0,110
Ширина комплекса QRS, мс	110 [102;128]	108 [99;128]	0,107
Длительность ХСН, мес	22 [18;43]	23[20;43]	0,842
Анамнез ФП, мес	24 [12;48]	18 [10;48]	0,667
Пароксизмальная ФП, n (%)	39 (48,75%)	38 (47,5%)	0,752
Постоянная ФП, n (%)	41 (51,25%)	42 (52,5%)	0,729
СД 2 типа, n (%)	25 (31,25%)	22 (27,5%)	0,676
ИКД, n (%)	23 (28,75%)	25 (31,25%)	0,862

Все пациенты, получали ОМТ согласно действовавшим на момент включения клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН: иАПФ/ БРА/ АРНИ, бета-адреноблокаторы, АМКР и диуретики. Все пациенты, имевшие диабет, получали ИНГТ2. С учетом наличия ФП все пациенты принимали антикоагулянтную терапию. Пациенты, включенные в исследование, минимум за 3 месяца до имплантации МСС получали ОМТ и находились в состоянии компенсаций явлений ХСН как минимум 30 дней. Достоверных отличий по ОМТ между обеими группами не наблюдалось (таблица 5).

Таблица 5 – Медикаментозная терапия при включении в исследование

Препарат	Процент назначения, %		p
	Группа МСС (n=80)	Группа ОМТ (n=80)	
Ингибиторы АПФ	42	43	0,813
Периндоприл/Эналаприл	33,5/8,5	32/11	0,838/0,751
БРА	22	19	0,340
Кандесаран/Лозартан/Валсартан	6/15/1	7/10/2	0,66/0,23/0,09
АРНИ (Сакубитрил/валсартан)	35	38	0,678
Бета-адреноблокаторы	100	99	0,885
Бисопролол/Карведилол/Метопролол	87/4/9	86/6/7	0,72/0,68/0,39
АМКР	100	100	0,913
Спиринолактон/Эплеренон	80/20	77/23	0,683/0,757
ИНГТ2	31,5	27,5	0,621
Эмпаглифлозин/Дапаглифлозин	13/18,5	7,5/20	0,177/0,746
Диуретики	100	100	0,824
Фуросемид/Торасемид	37,5/62,5	40/60	0,634/0,587
Амиодарон	16,25	20	0,236
Дигоксин	17,5	15	0,623
Антикоагулянты	100	100	0,894
Варфарин/Ривароксабан	7/41	6/49	0,739/0,098
Апиксабан/Дабигатран	35/17	30/15	0,389/0,264

При динамическом наблюдении через год в группе МСС отмечалось достоверное снижение среднего ФК ХСН с 2,59 [2,0;3,0] до 1,78 [1,0;3,0] ($p=0,001$). Снижение ФК ХСН в группе МСС было статистически значимым по отношению с группой сравнения ($p=0,001$). У пациентов с МСС наблюдалось значимое снижение среднего ФК ХСН в динамике как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП. В группе сравнения снижения ФК ХСН не выявлено.

В группе МСС наблюдается статистически значимое увеличение дистанции ТШХ через год и при сравнении между группами. Через 12 месяцев наблюдения отмечался значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам в группе МСС при

различных формах ФП ($p=0,001$). В группе сравнения значимой динамики ТШХ через 12 месяцев наблюдения не получено (рисунок 4).

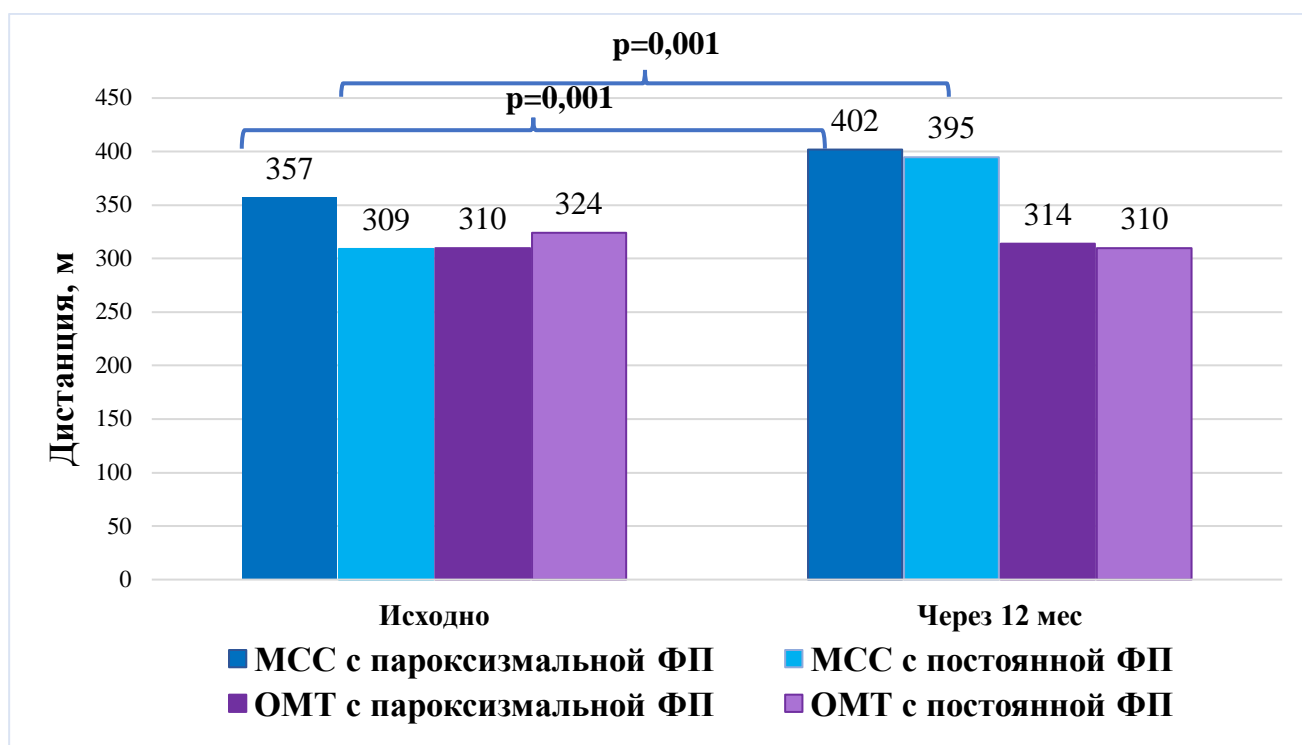


Рисунок 4 – Динамика ТШХ в группах наблюдения в зависимости от формы ФП

По сумме набранных баллов МО в группе МСС отмечается достоверное улучшение качества жизни в динамике, также наблюдается статистически значимая разница между группами, $p=0,001$. Улучшение качества жизни в группе МСС выявлено как при пароксизмальной, так и при постоянной ФП. В группе сравнения изменение баллов МО было статистически незначимым при различных формах ФП (рисунок 5).

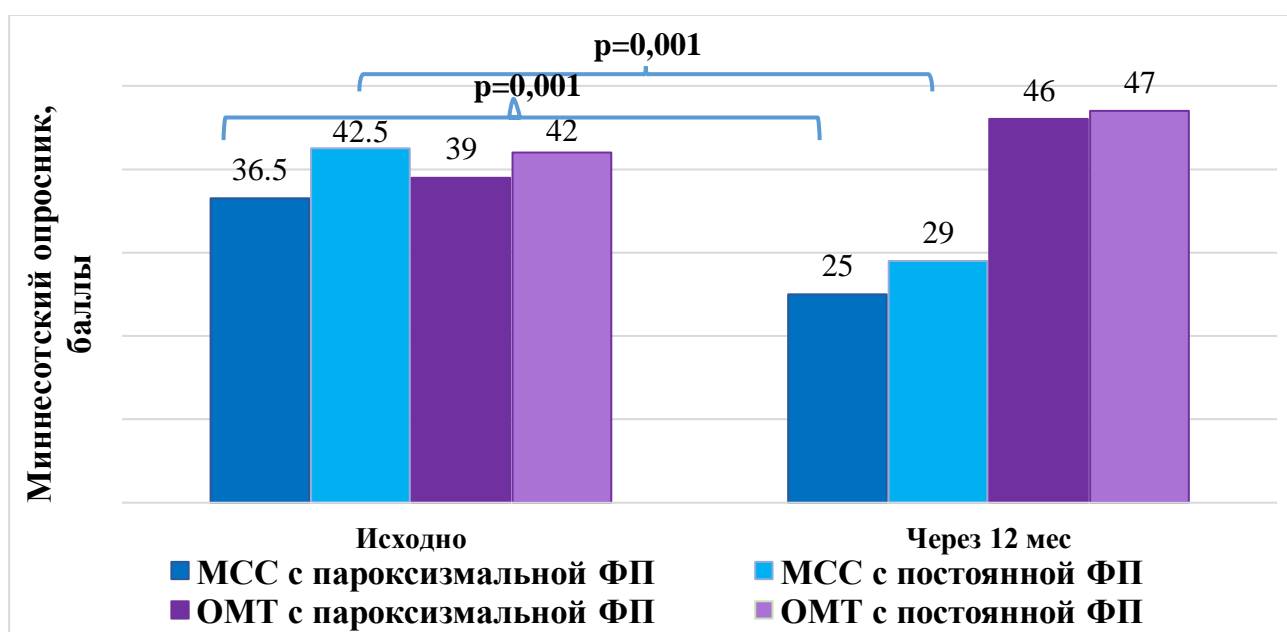


Рисунок 5 – Динамика качества жизни в группах в зависимости от формы ФП

Снижение NTproBNP в группе МСС было статистически значимым по отношению с группой сравнения ($p=0,045$). На фоне МСС при пароксизмальной форме ФП отмечалось значимое снижение концентрации NTproBNP ($p=0,003$). У пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС и ОМТ наблюдалась тенденция к снижению (рисунок 6).

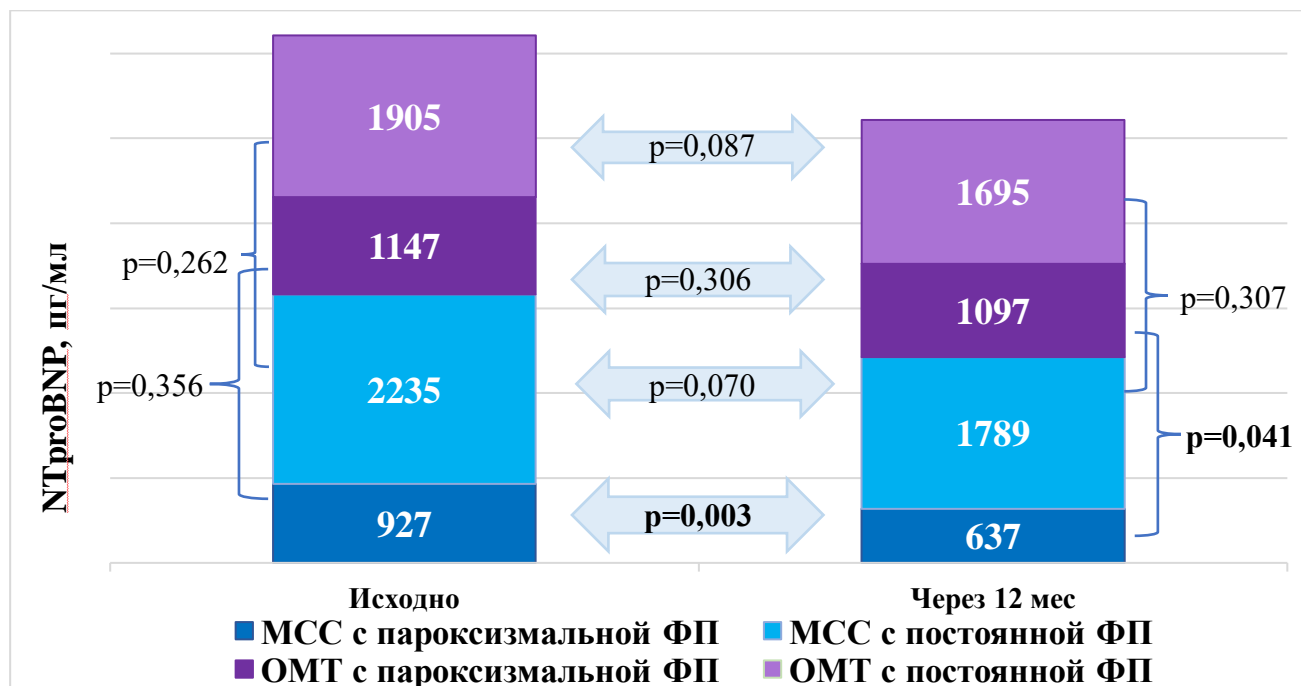


Рисунок 6 – Сравнение динамики уровня NTproBNP в группах наблюдения исходно и через год в зависимости от формы ФП

По данным ЭКГ была определена динамика ширины комплекса QRS: на фоне МСС получено отсутствие изменения ширины комплекса QRS в течение года, в том числе и при различных формах ФП, что может свидетельствовать о замедлении прогрессирования ХСН. У пациентов, получавших только ОМТ, отмечалось увеличение ширины комплекса через 12 месяцев (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика продолжительности комплекса QRS в группах наблюдения в зависимости от формы ФП

Показатель	Пароксизмальная ФП			Постоянная ФП		
	Группа МСС					
	Исходно (n=39)	Через 12 мес (n=37)	p	Исходно (n=41)	Через 12 мес (n=37)	p
Ширина комплекса QRS, мс	112[102;121]	120[105;129]	0,216	116[100;133]	110[96;143]	0,775
	Группа сравнения					
	Исходно (n=38)	Через 12 мес (n=34)	p	Исходно (n=42)	Через 12 мес (n=38)	p
	110[101;126]	108[103;116]	0,862	106[92;128]	118[100;136]	0,045

По данным СМ ЭКГ у пациентов с пароксизмальной ФП в группе МСС выявлено достоверное снижение частоты возникновения пароксизмов ФП, $p=0,038$ (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика показателей СМ ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группах наблюдения

Показатель	Группа МСС		p	Группа сравнение		p
	Исходно (n=39)	Через год (n=37)		Исходно (n=38)	Через год (n=34)	
Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин	65 [59;76]	68 [61;75]	0,132	68 [60;78]	69 [59;80]	0,770
Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин	101 [86;121]	107 [96;122]	0,066	99 [86;107]	101 [82;111]	0,926
Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин	50 [44;56]	51 [45;55]	0,289	55 [46;58]	52 [46;60]	0,845
Кол-во пароксизмов ФП/сут	2 [1;2]	0 [0;1,75]	0,038	2,0 [1;2,5]	2,0 [1;2,0]	0,324
Количество НЖЭС/сутки	87 [25;247]	72 [24;324]	0,787	90 [37;258]	36 [16;755]	0,066
Кол-во пробежек НЖТ/сутки	1,0 [0;8]	1,0 [0;4]	0,197	1,0 [1;10]	1,5 [2,5;8,0]	0,153
Общее количество ЖЭС/сутки	166 [35;1972]	54 [9;712]	0,072	181 [51;2081]	196 [68;2639]	0,080
Количество пробежек ЖТ/сутки	1 [1,0;1,75]	1,0 [1;1,5]	0,581	1,0 [1,0;2,0]	1,5 [1,5;2,0]	0,548

Получено отсутствие увеличения количества ЖЭС и пробежек ЖТ через 12 месяцев в группе МСС вне зависимости от формы ФП. У пациентов с постоянной формой ФП в группе МСС наблюдалось значимое снижение пробежек ЖТ в динамике ($p=0,011$), в группе сравнение через 12 месяцев достоверно увеличилась ЧЖС ($p=0,005$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика показателей СМ ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через 12 месяцев в группах наблюдения

Показатель	Группа МСС		p	Группа сравнение		p
	Исходно (n=41)	Через год (n=37)		Исходно (n=42)	Через год (n=38)	
Средняя ЧЖС уд/мин	78 [65;91]	78 [64;87]	0,306	76 [67;85]	82 [74;95]	0,005
Макс ЧЖС уд/мин	124 [105;157]	134 [118;146]	0,948	129 [109;143]	126 [98;143]	0,110
Мин ЧЖС уд/мин	50 [39;57]	45 [39;51]	0,171	56 [42;67]	49 [43;58]	0,820
Общ кол-во ЖЭС/сутки	675 [162;3145]	669 [111;1522]	0,326	572 [258;2481]	744 [137;1563]	0,078
Кол-во пробежек ЖТ/сутки	2,5 [1,0;5,75]	1,0 [0;4,25]	0,011	2,0 [1,0;6,0]	2,0 [1,0;5,0]	0,452

Эти данные свидетельствуют о том, что МСС не обладает проаритмогенным действием, не повышает эктопическую активность в миокарде. Немаловажным фактором для достижения такого эффекта является улучшение кальциевого обмена.

В течение 12 месяцев наблюдения выявлено отчетливое улучшение многих показателей ЭхоКГ в группе МСС: положительная динамика объемных параметров ЛЖ, ЛП, линейных размеров ЛЖ и достоверный прирост ФВ ЛЖ, которая в свою очередь, ассоциирована с обратным ремоделированием и улучшением сократительной способности миокарда ЛЖ. В группе сравнения статистически значимой динамики эхокардиографических параметров выявлено не было. Положительное влияние МСС наблюдалось как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП (Таблица 9).

Оценка выживаемости в группах МСС и сравнения

За 12 месяцев наблюдения в группе МСС от различных причин было зарегистрировано 6 (7,5%) летальных исходов - у 3 пациентов зафиксирована ВСС, внутричерепная гематома – 1, пневмония – 1 и желудочно-кишечное кровотечение – 1. В группе ОМТ на момент окончания годового наблюдения смерть зарегистрирована у 8 (10%) пациентов – 6 из них из-за ВСС, острое нарушение мозгового кровообращения -1 и новая коронавирусная инфекция тяжелого течения – 1. Статистической разницы по количеству смертей в группах не достигнуто ($p=0,563$) (Рисунок 7).

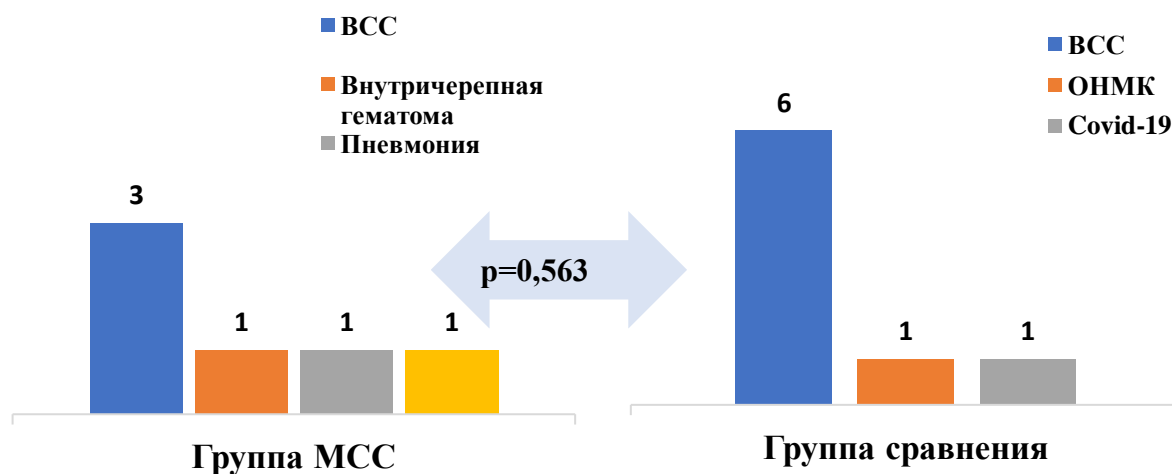


Рисунок 7 – Причины смерти пациентов в группах

Таблица 9 – Динамика показателей ЭхоКГ на фоне терапии МСС и в группе сравнение в зависимости формы ФП

Показатель	Группа МСС						Группа сравнения					
	МСС с пароксизмальной ФП			МСС с постоянной ФП			ОМТ с пароксизмальной ФП			ОМТ с постоянной ФП		
	Исходно (n=39)	Через год (n=37)	p	Исходно (n=41)	Через год (n=37)	p	Исходно (n=38)	Через год (n=34)	p	Исходно (n=42)	Через год (n=38)	p
ФВ ЛЖ, %	36 [28;38]	40 [35;45]	0,001	32 [27;36]	40 [35;45]	0,001	34 [29;37]	31 [28;37]	0,640	30 [26;35]	29 [25;35]	0,904
КДР, см	6,4 [6,1;6,9]	6,3 [5,8;6,67]	0,094	6,9 [6,2;7,3]	6,3[5,8;7,12]	0,001	6,8 [6,2;7,27]	6,8 [6,2;7,32]	0,639	6,75[6,22;7,1]	6,6[6,25;7,1]	0,070
КСР, см	5,2 [4,7;5,8]	5,1 [4,5;5,47]	0,048	5,6[4,97;6,4]	4,8[4,4;5,7]	0,001	5,6 [5,1;6,4]	5,3 [5,0;6,15]	0,154	5,5 [5,2;6,1]	5,5 [4,9;6,1]	0,959
КДО, мл	193 [160;250]	180 [150;216]	0,009	204[178;250]	184[139;221]	0,026	207 [165;279]	202 [168;252]	0,486	212 [175;260]	205[170;259]	0,576
КСО, мл	127 [104;153]	112 [83;127]	0,001	142[118;184]	110 [85;150]	0,001	133 [123;181]	138 [123;187]	0,173	148[120;187]	138 [129;185]	0,427
ЛП, см	4,0 [4,0;5,0]	4,0 [4,0;5,0]	0,527	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	0,617	5,0 [4,8;5,0]	5,0 [4,0;5,0]	0,070	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	0,317
vЛП, мл	90 [74;100]	78 [61;99]	0,176	131[108;165]	120 [95;155]	0,004	98 [86;125]	98 [74;125]	0,198	125 [100;150]	128 [95;155]	0,254

Примечания: Данные в таблице представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Lq; Uq].

Оценка повторной госпитализации и динамики медикаментозной терапии

Частота повторной госпитализации по причине декомпенсации ХСН в группе МСС имело место 15 (18,75%) эпизодов, в группе сравнения – 31 (38,75%) эпизодов ($p=0,003$) (Рисунок 8). Выявлено снижение частоты повторной госпитализации в группе МСС как при пароксизмальной ($p=0,003$), так и при постоянной форме ФП ($p=0,002$) по сравнению с группой пациентов, получавших только ОМТ.

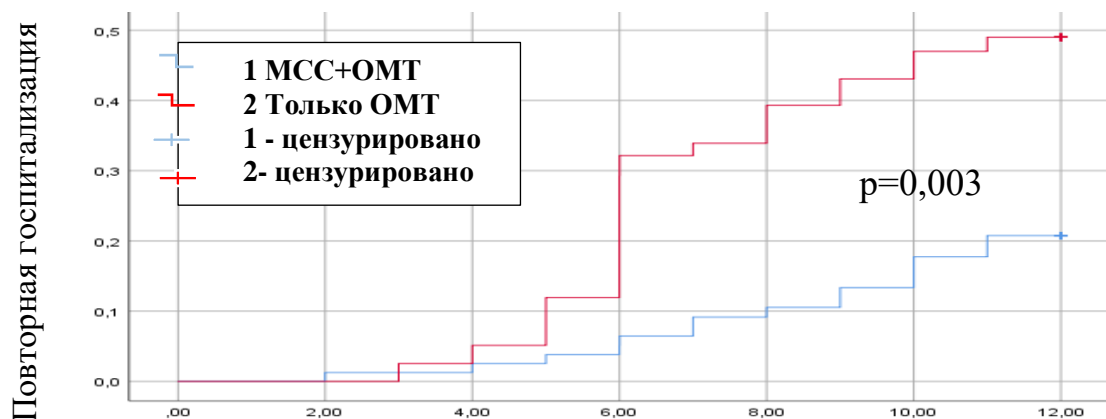


Рисунок 8 – Частота повторной госпитализации в группах через год

На годовом этапе при анализе медикаментозной терапии выявлено статистически значимое различие в изменении дозы мочегонных препаратов (Рисунок 9), по остальным классам лекарственных средств межгрупповых различий терапии не выявлено. При сопоставлении доз исходной диуретической терапии и через 12 месяцев в группе МСС отмечалось статистически значимое снижение диуретиков у 16 (21,6%) пациентов по сравнению с группой только ОМТ ($p=0,043$).

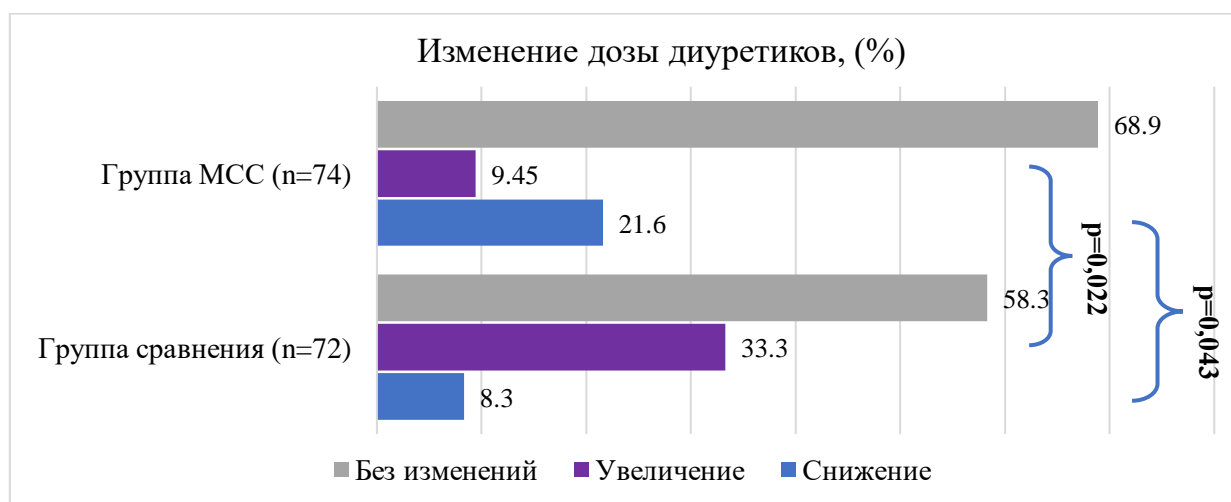


Рисунок 9 – Изменение доз диуретической терапии через 12 месяцев в группах наблюдения

В группе сравнения наблюдалось достоверное увеличение дозы приема диуретиков у 24 (33,3%) пациентов по сравнению с МСС ($p=0,022$), снижение у 6 (8,3%).

Таким образом, полученные данные нашего исследования демонстрируют улучшение клинического течения ХСН, качества жизни и положительную динамику показателей на фоне модуляции сердечной сократимости в сочетании с ОМТ у пациентов различными формами ФП.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность узкого комплекса QRS (менее 130мс) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий составляет 61,8%. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, фибрилляцией предсердий и узким комплексом QRS имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и пациенты с широким комплексом QRS (>130 мс): различий по частоте повторной госпитализации (47% при QRS <130 мс против 48% при QRS >130 мс $p=0,929$) и смертности (25% против 23%, $p=0,801$) в течение года не выявлено.

2. Модуляция сердечной сократимости приводит к улучшению клинического течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании фибрилляцией предсердий по сравнению с применением только медикаментозной терапии: снижению среднего функционального класса сердечной недостаточности ($p=0,001$), увеличению толерантности к физической нагрузке (ТШХ $p=0,001$), повышению качества жизни (МО $p=0,001$) и повышению сократимости миокарда (ФВ ЛЖ $p=0,001$). Модуляция сердечной сократимости эффективна как при пароксизмальной, так и при постоянной фибрилляции предсердий.

3. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий сопровождается снижением концентрации NTproBNP по сравнению с применением только медикаментозной терапии, более значимым при пароксизмальной фибрилляции предсердий ($p=0,003$), чем при постоянной форме ($p=0,070$).

4. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий не влияет на изменение продолжительности комплекса QRS и не увеличивает частоту желудочковых нарушений ритма как при пароксизмальной, так и при постоянной фибрилляции предсердий. Модуляция сердечной сократимости способствует снижению частоты возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с ХСНнФВ и пароксизмальной фибрилляцией предсердий по данным суточного мониторирования ЭКГ ($p=0,038$).

5. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий применение модуляции сердечной сократимости снижает частоту повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности по сравнению с только медикаментозной терапией (18,75% против 38,75, $p=0,003$) и не влияет на число летальных исходов в течение года ($p=0,563$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, фибрилляцией предсердий и узким комплексом QRS должны быть рассмотрены как категория пациентов с таким же риском неблагоприятных исходов, как и при расширении комплекса QRS.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий Модуляция сердечной сократимости может быть рекомендована для улучшения клинического течения заболевания, как при пароксизмальной, так и при постоянной формах фибрилляции предсердий.

3. Модуляция сердечной сократимости рекомендуется для снижения частоты повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий. Применение модуляции сердечной сократимости рекомендуется у пациентов с пароксизмальной ФП для снижения частоты развития приступов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
БРА – блокатор рецептора ангиотензина II
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГБ – гипертоническая болезнь
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ЖНР – желудочковые нарушения ритма
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер- дефибриллятор
иНГТ2-ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛП – левое предсердие
МСС – модуляция сердечной сократимости
ОМТ- оптимальная медикаментозная терапия
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
СР – синусовый ритм
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Шарапова Ю.Ш.** Клинические эффекты модуляции сердечной сократимости при различных формах фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / **Ю.Ш. Шарапова**, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач и др. // Кардиологический вестник. – 2022. №17. – С. 42-51.
2. Ускач Т.М. Прогностическая значимость продолжительности комплекса QRS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование / Т.М. Ускач, **Ю.Ш. Шарапова**, А.А. Сафиуллина и др. // Терапевтический архив. – 2022. – №94 (4). – С. 503-510.
3. **Шарапова Ю.Ш.** Опыт комплексного применения модуляции сердечной сократимости устройством Optimizer Smart и эндоваскулярной реконструкции митрального клапана системой MitraClip в лечении сердечной недостаточности. / **Ю.Ш. Шарапова**, Т.М. Ускач, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиология. – 2022. – №62. – С. 98-105.
4. Сафиуллина А.А. Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости. / А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, **Ю.Ш. Шарапова** и др. // Терапевтический архив. – 2021. - №93(9). – С. 1044–1051.
5. Ускач Т.М. Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза и имплантированным модулятором сердечной сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение. / Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, **Ю.Ш. Шарапова** и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №5. – С. 83-91.
6. Safiulina A.A. Impact of cardiac contractility modulation on ventricular rhythm and conduction disorders in patients with heart failure with reduced ejection fraction and various forms of atrial fibrillation. / AA Safiulina, **YS Sharapova**, D Ardu, and others. // European Journal of Heart Failure (2021)23(Suppl. S2) 2–322.
7. **Шарапова Ю.Ш.** Комплексный подход к лечению пациентки с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. / **Ю.Ш. Шарапова**, Т.М. Ускач, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиологический вестник, специальный выпуск. – 2021. – С. 118.