

ДОБРОВОЛЬСКАЯ СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**Исследование структурно-функционального состояния левого желудочка с
оценкой параметров деформации и работы миокарда
на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий**

3.1.25 - Лучевая диагностика

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва

2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

Официальные оппоненты:

Сафарова Айтен Фуад кызы - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Галявич Альберт Сарварович - доктор медицинских наук, профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения, что обусловлено ее высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом, особенно при сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) [Reddy Y., 2022; Huizar J., 2019]. Одним из неблагоприятных исходов ХСН является ремоделирование сердца — процесс, при котором размер, форма или структура камер сердца изменяются в ответ на повреждение и/или гемодинамический стресс. Существует прямая взаимосвязь между тяжестью ремоделирования миокарда и развитием негативных исходов и наоборот, обратное ремоделирование на фоне лечения ХСН тесно связано с улучшением выживаемости [DeVore A.D., 2020]. Основным методом контроля изменений размеров и функции сердца при ХСН является эхокардиография (ЭхоКГ) [McDonagh T.A., 2021]. Для анализа функциональных значений используется ряд показателей, отражающих сократимость ЛЖ. В последние годы широкое распространение получило определение деформации миокарда ЛЖ, которая отражает смещение волокон субэндокардиального слоя миокарда в систолу. Однако данная методика имеет свои недостатки и ограничения, в частности, зависит от пред- и постнагрузки и не отражает метаболические изменения и потребность миокарда в кислороде [Grapsa J., 2018]. В связи с этим был разработан новый метод, основанный на измерении деформации миокарда ЛЖ в сочетании с давлением в полости ЛЖ — работа миокарда ЛЖ (myocardial work) [Russell K., 2012]. В ряде исследований было показано, что индекс глобальной работы миокарда соответствует непосредственно измеренной работе миокарда, обладает высокой корреляцией с региональным метаболизмом глюкозы в миокарде, а также имеет высокую прогностическую ценность у пациентов с ХСН [Galli E., 2018, 2019; Li Y., 2022].

Одним из новых методов немедикаментозной терапии сердечной недостаточности является модуляция сердечной сократимости (МСС). В основе данного метода лежит принцип электрической стимуляции сердца в период абсолютной рефрактерности, что, не вызывая сокращения миокарда ЛЖ, приводит

к нормализации ионных токов кальция, повышению его концентрации внутри клетки и положительному инотропному эффекту, не повышая потребность в кислороде [Kuschyk J., 2018, 2021]. В исследованиях, посвященных МСС, зарегистрировано снижение частоты госпитализаций, смертности, улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов с ХСН и синусовым ритмом при использовании МСС. В последние годы, благодаря появлению устройств без предсердного электрода, существует возможность проведения МСС терапии у пациентов с ХСН и ФП [Ускач Т.М., 2020], однако пока количество таких исследований ограничено. Также в настоящее время не опубликовано результатов подробного анализа показателей сократимости и структурно-функционального ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН при использовании МСС. В отдельных работах отмечено улучшение ФВЛЖ на 3-5% на фоне МСС [Амирасланов А.Ю., 2022; Kuschyk J., 2021]. Однако, учитывая значения внутри- и межоператорской разницы при расчете ФВЛЖ, без оценки дополнительных параметров сократимости, невозможно сделать однозначный вывод о динамике систолической функции ЛЖ у пациентов с ХСН при МСС. Опубликованы единичные работы по оценке параметров глобальной продольной деформации на фоне МСС, включающие ограниченное количество пациентов. Не изучалась работа миокарда при применении МСС у пациентов с ХСН, в том числе в сочетании с ФП. Таким образом, изучение динамики параметров ремоделирования сердца, деформации и работы миокарда у пациентов с ХСН и ФП при МСС имеет большое научное и практическое значение.

Цель исследования: изучить структурно-функциональное ремоделирование, сократительную функцию, работу миокарда и деформацию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий при применении метода модуляции сердечной сократимости.

Задачи исследования

1. Оценить параметры структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий при использовании модуляции сердечной сократимости.

2. Изучить новые параметры работы миокарда и глобальную продольную деформацию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости.
3. Оценить влияние модуляции сердечной сократимости на динамику показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца, работу миокарда и глобальную продольную деформацию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности, формы фибрилляции предсердий и выраженности нарушений сократимости миокарда левого желудочка.
4. Изучить корреляционную взаимосвязь между параметрами структурно-функционального ремоделирования, работы миокарда, деформации левого желудочка и маркером сердечной недостаточности N-терминальным фрагментом мозгового натрийуретического пептида.
5. Провести анализ эхокардиографических показателей, определяющих эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.

Научная новизна. Впервые была использована новая методика расчета работы миокарда и применен комплексный подход для подробного изучения процессов структурно-функционального ремоделирования левых камер и оценки сократимости ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС, по результатам которого было зарегистрировано обратное ремоделирование левых камер сердца и улучшение сократительной функции ЛЖ по данным всех изучаемых параметров как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную терапию. Впервые были изучены систолические параметры работы миокарда у пациентов с ХСН и ФП и была установлена их диагностическая значимость при динамическом наблюдении пациентов с ХСН. На основании значений систолической конструктивной работы была разработана методика расчета объемной плотности кинетической энергии

(ПКЭ) аортального кровотока и проанализированы значения данного показателя у здоровых лиц и пациентов с ХСН. ПКЭ аортального кровотока продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность в определении возможности улучшения сократительной функции левого желудочка на фоне МСС терапии.

Практическая значимость. МСС является методом лечения ХСН, способствующим обратному структурно-функциональному ремоделированию миокарда и улучшению систолической функции ЛЖ независимо от этиологии ХСН, формы ФП и исходного нарушения сократимости. Параметры работы миокарда, в том числе систолические, играют важную роль в оценке сократительной функции миокарда ЛЖ как для анализа эффективности разных видов терапии, так и для контроля за процессами структурно-функционального ремоделирования ЛЖ при прогрессировании ХСН. Трансторакальную ЭхоКГ можно использовать для расчета энергетических характеристик аортального кровотока без применения контрастных препаратов. ПКЭ аортального кровотока предоставляет дополнительную информацию о функциональном состоянии миокарда ЛЖ и имеет прогностическую ценность в оценке улучшения сократимости при использовании МСС.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения вышеуказанных задач, проведено исследование, включавшее оценку сократимости и структурно-функционального ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН и разными формами ФП. Используемые методы диагностики соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических пациентов. Методы статистического анализа являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Терапия МСС в течение 12 месяцев у пациентов с ХСН и ФП сопровождается улучшением сократимости миокарда ЛЖ и обратным структурно-функциональным ремоделированием сердца в динамике и в сравнении с применением только оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

2. Применение МСС у пациентов с ХСН и ФП ассоциировано с улучшением деформационных свойств миокарда ЛЖ.
3. На фоне терапии МСС в течение года наблюдения выявлено статистически значимое повышение показателей миокардиальной работы, характеризующее улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП. У пациентов, получавших только оптимальную медикаментозную терапию, отмечалось прогрессирование структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ, проявляющееся в виде снижения значений систолической конструктивной работы.
4. МСС терапия способствует улучшению сократимости миокарда ЛЖ и обратному структурно-функциональному ремоделированию ЛЖ при различной этиологии ХСН, формах ФП и вне зависимости от исходного снижения сократимости миокарда ЛЖ.
5. Существует обратная корреляционная связь между концентрацией маркера ХСН - N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с параметрами работы миокарда (индексом глобальной работы миокарда, глобальной и систолической конструктивной работой) и объемной плотностью кинетической энергии аортального кровотока.
6. Увеличение объемной плотности кинетической энергии аортального кровотока выше порогового уровня ассоциировано с повышением вероятности улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ при использовании МСС.

Внедрение результатов в практику. Результаты диссертационной работы внедрены и используются в диагностике пациентов с ХСН и разными формами ФП в НИИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора заключался в планировании и составлении дизайна исследования; изучении и анализе данных мировой литературы по теме диссертационной работы; проведении ЭхоКГ и обработке результатов; формировании баз данных, статистическом анализе материала; написании тезисов, научных работ; внедрении в практику результатов исследования по теме диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обусловлена достаточным количеством наблюдаемых (180 пациентов с ХСН и ФП и 25 здоровых добровольцев). Основные выводы и положения диссертационной работы основываются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов. Положения и результаты проведенной работы изложены в диссертации в полном объеме.

Результаты работы доложены на Европейском конгрессе «ESC Congress 2021 – The Digital Experience taking place from Friday 27 to Monday 30 August 2021» 27.08.2021. Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России 16 марта 2023 года (протокол №1).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 2 статьи в изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать; иллюстрирована 38 рисунками и 25 таблицами. Диссертационная работа включает следующие главы: введение, обзор литературы, характеристики материала и методов исследования, описание результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы и приложение. Список литературы состоит из 109 источников, из них 15 отечественных, 94 зарубежных.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования

В исследование включено 180 пациентов с ХСН и ФП и 25 здоровых добровольцев. 100 пациентам с ХСН и ФП была проведена имплантация устройства для модуляции сердечной сократимости, 80 человек были включены в группу сравнения. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и впоследствии наблюдались амбулаторно.

Критерии включения: подтвержденная ХСН со сниженной ФВ (20-40%) II и III ФК (NYHA) на протяжении минимум 3 мес., наличие любой формы ФП, оптимальная терапия ХСН в соответствии с действующими на момент включения рекомендациями, стабильное состояние на протяжении более 1 мес.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; пациенты, перенесшие трансплантацию сердца, а также находящиеся в листе ожидания на данное вмешательство; терминальная стадия ХСН; наличие острых заболеваний, которые, могут негативно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимая ХСН; декомпенсация ХСН; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA); затруднение сосудистого доступа; заболевания, ограничивающие прогнозируемую продолжительность жизни до 1 года; устойчивые пароксизмы ЖТ и частая желудочковая эктопическая активность.

Инструментальные и лабораторные методы исследования. Всем пациентам были проведены ЭКГ, ЭхоКГ с определением параметров деформации и работы миокарда ЛЖ, определение концентрации NT-proBNP.

Имплантация модулятора сердечной сократимости. МСС у пациентов с ФП осуществляется с помощью устройства нового поколения Optimizer Smart, состоящего из генератора импульсов и двух электродов. Операция по установке Optimizer Smart сопровождалась введением электродов через подключичный доступ к сосудам венозной системы. Оба электрода фиксировались в МЖП со стороны правого желудочка. Проксимальные концы электродов подсоединялись к генератору импульсов и укладывались в сформированное ложе. Проверка

параметров стимуляции осуществлялась интраоперационно, спустя сутки после имплантации и перед выпиской. Впоследствии проверка модулятора сердечной сократимости проводилась при контрольных визитах в рамках проводимого обследования.

Трансторакальная ЭхоКГ с оценкой параметров деформации и работы миокарда ЛЖ. ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S и ЭКГ синхронизацией для определения фазы сердечного цикла. В зависимости от формы ФП на фоне задержки пациентом дыхания записывались от 3 до 10 циклов при частоте кадров 60-80 в секунду. Регистрация изображений проводилась из парастернальной и апикальной позиций. Всем пациентам во время проведения ЭхоКГ измерялся уровень АД по методике Короткова. Систолические и диастолические объемы ЛЖ и ЛП рассчитывались в В-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиций по методу дисков (модифицированный метод Симпсона). На основании КДО и КСО производился расчет ФВЛЖ по формуле: $ФВ\ ЛЖ = (КДО - КСО) / КДО$. Ударный объем рассчитывался как произведение площади поперечного сечения выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) на интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ. Количественная обработка изображений проводилась на рабочей станции EchoPac PC 203 (GE Healthcare, США). Программное обеспечение автоматически определяло границы эндокарда в каждом кадре цикла, оператор визуально оценивал точки совпадения кривых и при необходимости их корректировал. Изображения, имеющие недостаточное для анализа качество визуализации, исключались из анализа. Значения глобальной продольной деформации определялись автоматически после анализа трех позиций и впоследствии были использованы для расчета миокардиальной работы на основании графического построения петли «давление-деформация», площадь которой соответствует значению индекса глобальной работы миокарда (GWI, мм рт.ст.%) и включает в себя всю работу, выполненную миокардом от закрытия до открытия митрального клапана (в систолу и изоволюмическую релаксацию ЛЖ). С учетом вклада в сердечный цикл выделяют конструктивную и утраченную работу. Конструктивная работа (GCW,

мм рт.ст.%) рассчитывается как сумма работ всех сегментов, затраченная на укорочение волокон в систолу и удлинение в фазу изоволюметрического расслабления. Утраченная работа (GWW, мм рт.ст.%) рассчитывается как сумма работ, затраченных на удлинение сегмента в систолу и укорочение в фазу изоволюметрического расслабления. На основе отношения конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работ определяется эффективность глобальной работы (GWE, %). В исследовании впервые были проанализированы значения работы миокарда непосредственно в период систолы: систолическая конструктивная работа (GSCW, мм рт.ст.%) - работа миокарда, затраченная на сокращение сегментов во время систолы; систолическая утраченная работа (GSWW, мм рт.ст.%) – работа, затраченная на удлинение сегментов во время систолы; эффективность систолической работы миокарда (GSWE, %) рассчитывалась как отношение систолической конструктивной работы к сумме систолических конструктивной и утраченной работ.

Изучение энергетических характеристик кровотока. Энергия – одно из основных свойств материи и мера способности совершать работу. «Количество энергии, которую передает сердце объему крови является одной из важнейших физиологических констант организма» [Чалый, 2011]. На основании закона сохранения энергии и теоремы о кинетической энергии, изменение кинетической энергии ударного объема крови во время сокращения соответствует работе миокарда, действующей на этот объем во время систолы – систолической конструктивной работе. Отношение кинетической энергии кровотока на объем, в котором эта энергия заключена, называется объемной плотностью кинетической энергии и отражает энергетическую эффективность сокращения [Слободянюк А.И., 2018]. На основании работы, затраченной на изменение кинетической энергии кровотока и объема, к которому эта работа приложена, можно вычислить плотность кинетической энергии (ПКЭ) аортального кровотока по формуле: $\frac{GSCW}{\text{УО}}$, где GSCW- систолическая конструктивная работа, УО – ударный объем.

Статистический анализ данных. Данные анализировались с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ STATISTICA

10 (Stat Soft Inc., США) и MedCalc (MedCalc software, Бельгия). Статистический анализ данных проводился с помощью двустороннего F–критерия Фишера и U–критерия Манна-Уитни. Для корреляционного анализа использовался ранговый критерий Спирмена. Показатели, представленные в таблицах, приведены в виде $Me [Lq;Uq]$, где Me- медиана, Lq; Uq – межквартильный размах. За достоверный уровень значимости принимался $p < 0,05$. Анализ чувствительности и специфичности показателей выполнялся с помощью построения характеристических ROC кривых. Общая точность метода представлена в виде площади под ROC-кривой. Сбалансированная точность, используемая для оценки производительности модели классификации, рассчитывалась по формуле: Сбалансированная точность = (Чувствительность + Специфичность)/ 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Модуляторы сердечной сократимости были имплантированы 100 пациентам с ХСН, 80 человек составили группу сравнения. Группы были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (Таблица 1).

Таблица 1. – Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Показатель	Гр. МСС+ОМТ (n=100)	Гр. ОМТ (n=80)	p
Возраст, лет	60 [56; 66]	60 [52; 67]	0,873
ИМТ, кг/м ²	29 [27;33]	28 [26;33]	0,502
Мужчины, n (%)	83 (83%)	65 (81%)	0,455
Женщины, n (%)	17 (17%)	15 (19 %)	0,455
Генез ХСН, n (%): ишемический	54 (54%)	43 (54%)	0,546
Генез ХСН, n (%): неишемический	46 (46%)	37 (46%)	0,546
ХСН (NYHA) II ФК, n (%)	41 (41%)	24 (30%)	0,085
ХСН (NYHA) III ФК, n (%)	59 (59%)	56 (70%)	0,085
Длительность ХСН, мес.	24 [18; 44]	25 [16; 48]	0,575
ФП пароксизмальная, n (%)	50 (50%)	41 (51%)	0,493
ФП постоянная, n (%)	50 (50%)	39 (49%)	0,493
Длительность ФП, мес	24 [12; 48]	24 [17; 38]	0,798
СД 2-го типа, n (%)	30 (30%)	24 (30%)	0,566
ИКД/CRT-D/ЭКС, n (%)	28 (28%)	27 (34%)	0,251

До включения в исследование все пациенты минимум 3 месяца получали оптимальную медикаментозную терапию в максимально переносимых дозировках всех рекомендованных препаратов согласно текущим руководствам. При этом как минимум 1 месяц пациенты находились в состоянии компенсации ХСН. В течение

всего периода наблюдения существенной коррекции терапии не проводилось, за исключением случаев декомпенсации ХСН. Через 12 месяцев в группе пациентов на фоне ОМТ было зарегистрировано 8 летальных исходов от всех причин, в группе пациентов, получавших МСС в дополнение к ОМТ скончалось 9 человек.

Через 12 месяцев в группе МСС+ОМТ отмечалось увеличение ФВЛЖ с 33% [28; 37] до 38% [34;44] ($p=0,001$), а также значимое уменьшение левых камер сердца. У пациентов, получавших только ОМТ, не было динамики ФВЛЖ и объемных значений левых камер сердца по сравнению с исходными данными, и через 12 месяцев между изучаемыми группами отмечались достоверные отличия (Рисунок 1).

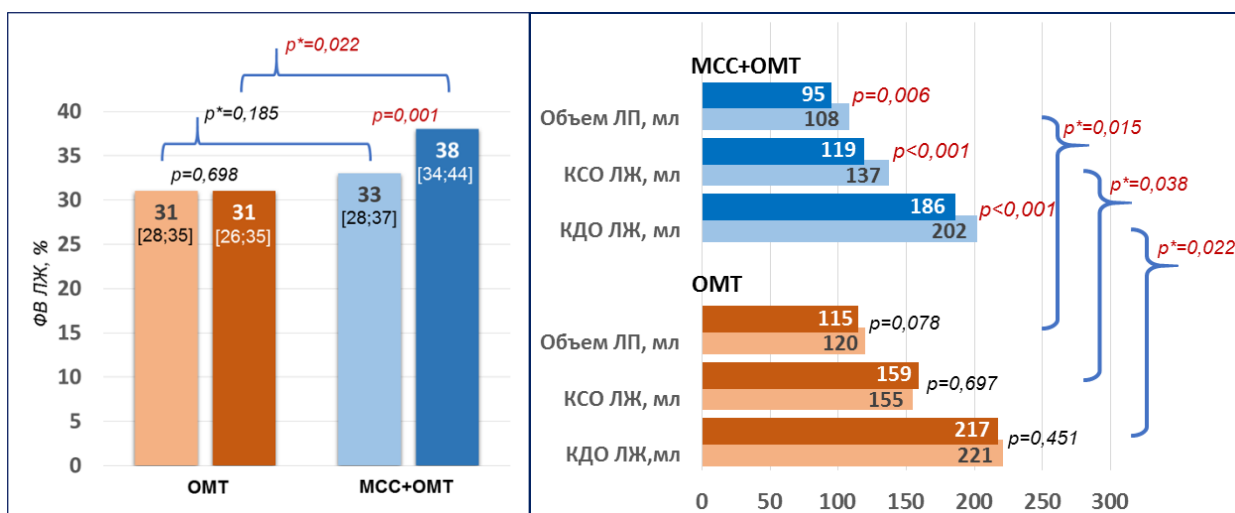


Рисунок 1. – Динамика ФВ и объемных значений левых камер сердца у пациентов с ХСН и ФП. *Примечание: Значения отображены в виде медиан [нижний квартиль; верхний квартиль], p^* -уровень значимости между группами, p - уровень значимости по сравнению с исходным.*

Анализ структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС в зависимости от исходной ФВЛЖ

Учитывая неблагоприятный прогноз течения ХСН у пациентов с ФВЛЖ менее 35%, а также интерес к данной когорте пациентов в опубликованных исследованиях, мы проанализировали параметры ЭхоКГ в группах пациентов с ФВЛЖ менее 35% и более 35% на фоне МСС терапии. В обеих группах отмечалась статистически значимое повышение ФВ ЛЖ через год терапии. Однако у пациентов с исходно более низкой ФВ этот результат был достигнут за счет уменьшения как КДО, так и КСО; у пациентов, расчетная ФВ которых до начала

МСС терапии составляла более 35%, при динамическом наблюдении значительно уменьшился только КСО (Рисунок 2).

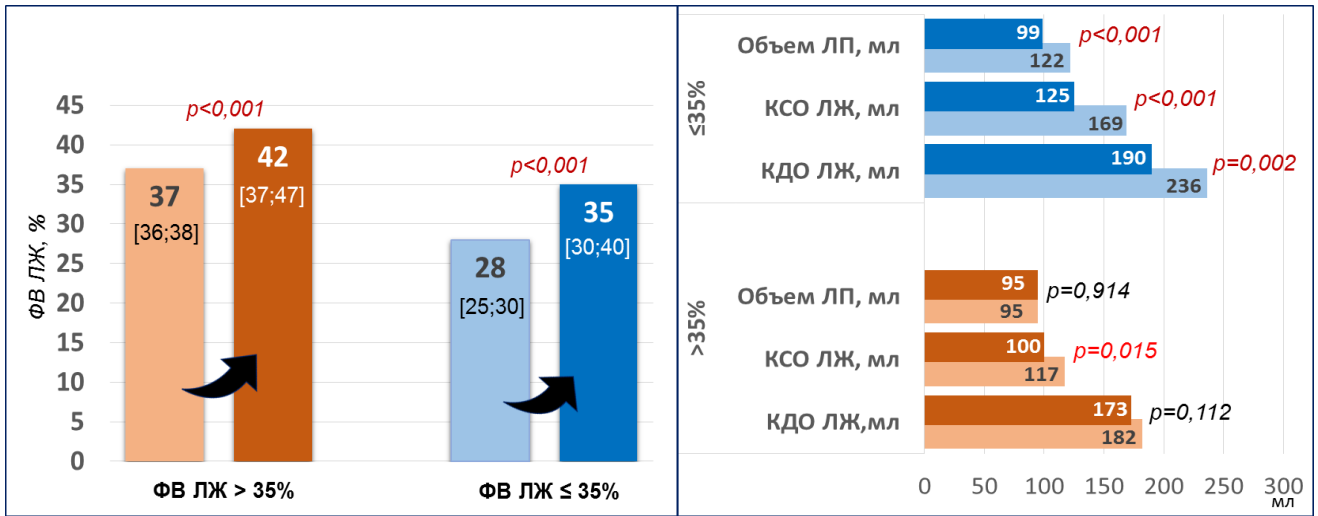


Рисунок 2. – Динамика ФВЛЖ и объемных значений левых камер сердца у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС в зависимости от исходной ФВЛЖ. *Примечание: Значения отображены в виде медиан [нижний квартиль; верхний квартиль], p*-уровень значимости между группами, p- уровень значимости по сравнению с исходным.*

Анализ структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС в зависимости от этиологии ХСН

Учитывая влияние причины развития ХСН на течение заболевания, отдельно были проанализированы параметры структурно-функционального ремоделирования сердца у больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии (Рисунок 3).

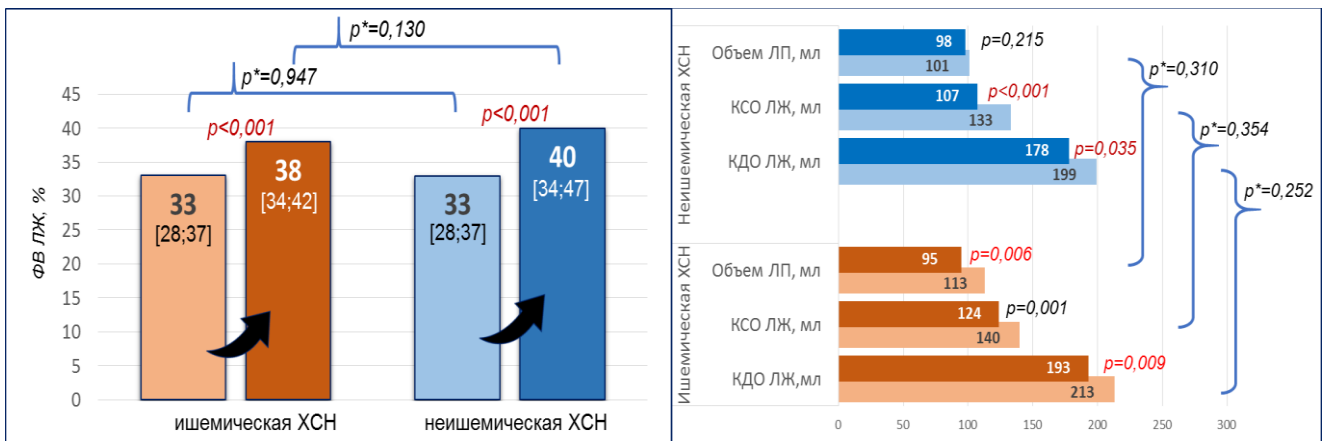


Рисунок 3. – Динамика ФВЛЖ и объемных значений левых камер сердца у пациентов с ХСН различной этиологии на фоне МСС терапии. *Примечание: Значения отображены в виде медиан [нижний квартиль; верхний квартиль], p*-уровень значимости между группами, p- уровень значимости по сравнению с исходным.*

Исходно группы были сопоставимы по всем показателям, отражающим структурно-функциональное ремоделирование миокарда. Через 12 месяцев МСС терапии в группах с различным генезом ХСН наблюдалось значимое уменьшение объемов левых камер сердца и повышение ФВЛЖ.

Анализ показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН и ФП при МСС в зависимости от формы ФП

При сравнительной оценке исходных параметров в группах пациентов в зависимости от формы ФП выявлено ожидаемое различие в размерах ЛП, по остальным параметрам группы были сопоставимы. В течение года наблюдения у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение объёмных значений ЛЖ и увеличение ФВ, что показывает положительное влияние МСС на ремоделирование и сократимость миокарда ЛЖ независимо от формы ФП (Рисунок 4).

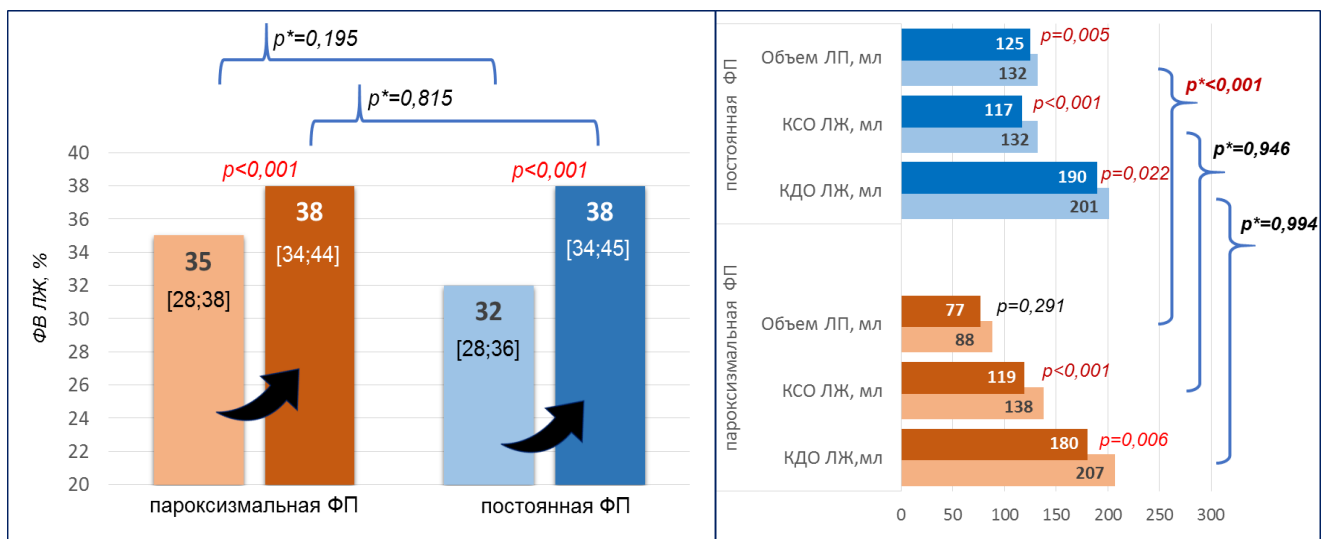


Рисунок 4. – Динамика ФВЛЖ и объёмных значений левых камер сердца у пациентов с ХСН на фоне МСС в зависимости от формы ФП. *Примечание: Значения отображены в виде медиан [нижний квартиль; верхний квартиль], p^* -уровень значимости между группами, p - уровень значимости по сравнению с исходным.*

Изучение параметров глобальной работы миокарда и глобальной продольной деформации ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП

Для более подробного изучения влияния МСС на систолическую функцию ЛЖ были проанализированы дополнительные показатели сократительной функции ЛЖ. Для этого 66 пациентам из группы пациентов с имплантированными МСС, 35 пациентам, получавшим только ОМТ и 25 здоровым добровольцам было проведено

ЭхоКГ исследование с оценкой параметров деформации и работы миокарда. Показатели глобальной работы в изучаемой группе здоровых добровольцев соответствовали референтным значениям, полученным в рамках исследований NORRE и STAAB [Manganaro R, 2019; Morbach C, 2020].

За время годового наблюдения из группы пациентов, получавших МСС терапию, скончалось 5 человек из 66, в группе сравнения – 4 из 35. Исходно группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (Таблица 2).

Таблица 2. – Общая характеристика пациентов с МСС+ОМТ и ОМТ.

Показатель	Группа МСС+ОМТ, n=66	Группа ОМТ, n=35	p
Возраст, годы	60 [54; 66]	60 [52; 62]	0,352
мужчины n, %	52 [79 %]	30 [83 %]	0,511
женщины n, %	14 [21%]	5 [17%]	0,511
Генез ХСН ишемический	38 [57 %]	21 [60 %]	0,203
Генез ХСН неишемический	28[43 %]	14[40 %]	0,203
Форма ФП пароксизмальная	36 [55%]	19[54%]	0,639
Форма ФП постоянная	30[45%]	16[46%]	0,639
Длительность ФП, месяцы	12 [6; 36]	11 [4; 33]	0,385

Через 12 месяцев МСС терапии у пациентов отмечалось улучшение показателей глобальной продольной деформации (с - 6% [-8;-4] до -8% [-10;-6], $p=0,001$) и увеличение значений параметров работы миокарда: индекса глобальной работы (с 460 мм. рт. ст.% [339;723] до 668 мм. рт. ст.% [497;943], $p=0,001$), конструктивной работы миокарда (с 699 мм. рт. ст.% [516;940] до 882 мм. рт. ст.% [714;1242], $p=0,001$), эффективности глобальной работы миокарда (с 74 % [65;79] до 80 % [73;87], $p=0,001$), что свидетельствует об улучшении сократимости миокарда ЛЖ на фоне МСС. При этом пациенты, получавшие МСС, преодолели минимальное описанное в литературе пороговое значение индекса глобальной работы миокарда, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом [Hedwig F., 2020]. У пациентов, получавших только ОМТ, не было выявлено значимой динамики данных параметров (Рисунок 5). На следующем этапе мы провели анализ показателей глобальной продольной деформации и работы миокарда у пациентов с ХСН и ФП при МСС в зависимости от исходной ФВЛЖ, этиологии ХСН и формы ФП. Результаты данного анализа продемонстрировали улучшение сократимости миокарда ЛЖ по всем исследуемым параметрам – глобальной продольной

деформации, индексу глобальной работы миокарда, эффективности глобальной работы и глобальной конструктивной работы вне зависимости от исходной ФВЛЖ, этиологии ХСН и формы ФП.

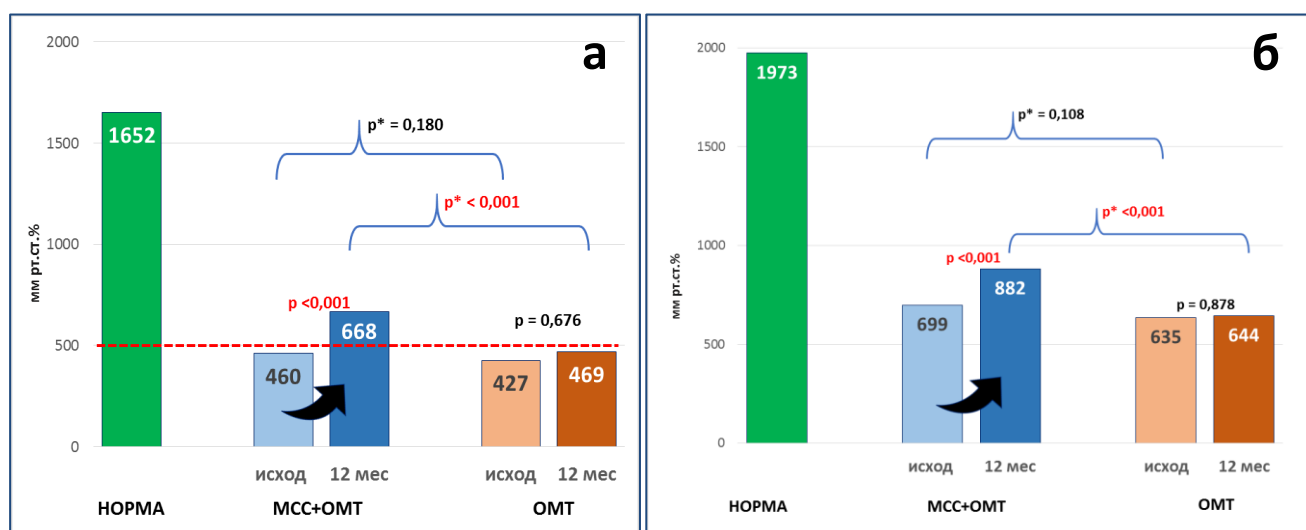


Рисунок 5. – Динамика индекса глобальной работы миокарда (а) и глобальной конструктивной работы (б) у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС+ОМТ и ОМТ. *Примечание: p*-уровень значимости между группами, p- уровень значимости по сравнению с исходным; --- - минимальное пороговое значение GWI, связанное с неблагоприятным прогнозом[Hedwig F., 2020].*

Оценка систолических показателей работы миокарда.

Кроме изучения общих параметров работы миокарда, в нашей работе мы впервые прицельно проанализировали изменения систолических показателей работы миокарда (систолическую конструктивную работу, систолическую утраченную работу, эффективность систолической работы миокарда) у пациентов с ХСН (n=101) и здоровых добровольцев (n=25). Значения систолической конструктивной работы у здоровых добровольцев составило 1831 мм рт.ст.% [1545; 2023], систолической утраченной работы - 78 мм рт.ст.% [42;111], эффективность систолической работы – 96% [94;98]. Исходно группы пациентов с ХСН были сопоставимы между собой по показателям систолической работы миокарда. Спустя 12 месяцев МСС терапии у пациентов с ХСН отмечалось увеличение значений систолической конструктивной работы и эффективности систолической работы миокарда. В группе пациентов, получавших только ОМТ, наблюдалось снижение данных показателей, что отражает прогрессирование ремоделирования миокарда про ХСН (Рисунок 6).

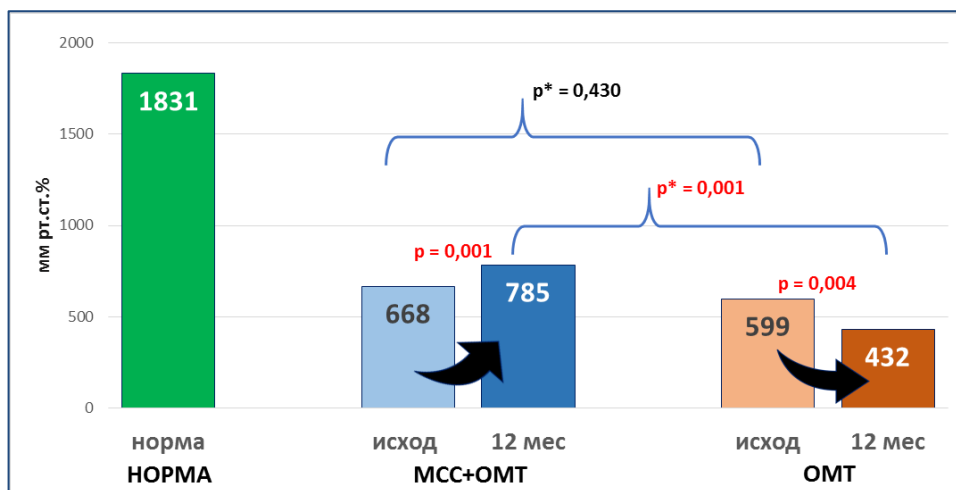


Рисунок 6. – Динамическая оценка систолической конструктивной работы миокарда (GSCW) у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС+ОМТ и ОМТ.

Примечание: p^* -уровень значимости между группами, p - уровень значимости по сравнению с исходным.

Анализ плотности кинетической энергии аортального кровотока

Таким образом, систолическая конструктивная работа обладает высокой чувствительностью в оценке сократительной функции ЛЖ. Однако, учитывая, что одна и та же работа, прикладываемая к разному объему крови, может иметь различный результат, ее абсолютное значение не может быть идеальным маркером эффективности сокращения. Для того, чтобы точнее оценить результат конструктивной работы в систолу, в текущем исследовании мы впервые рассчитали энергетические характеристики аортального кровотока с использованием параметров работы миокарда - объемную плотность кинетической энергии аортального кровотока (ПКЭ) как отношение систолической конструктивной работы к ударному объему, что отражает количество энергии, получаемое единицей ударного объема крови в систолу. По результатам анализа объемная плотность кинетической энергии аортального кровотока у здоровых лиц, составила 26 мм рт.ст.%/мл [22;31], у пациентов с ХСН 9 мм рт.ст.%/мл [7;13] (Рисунок 7). Исходно группы пациентов с ХСН были сопоставимы между собой по значениям ПКЭ аортального кровотока. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших МСС отмечалась увеличение значений ПКЭ.

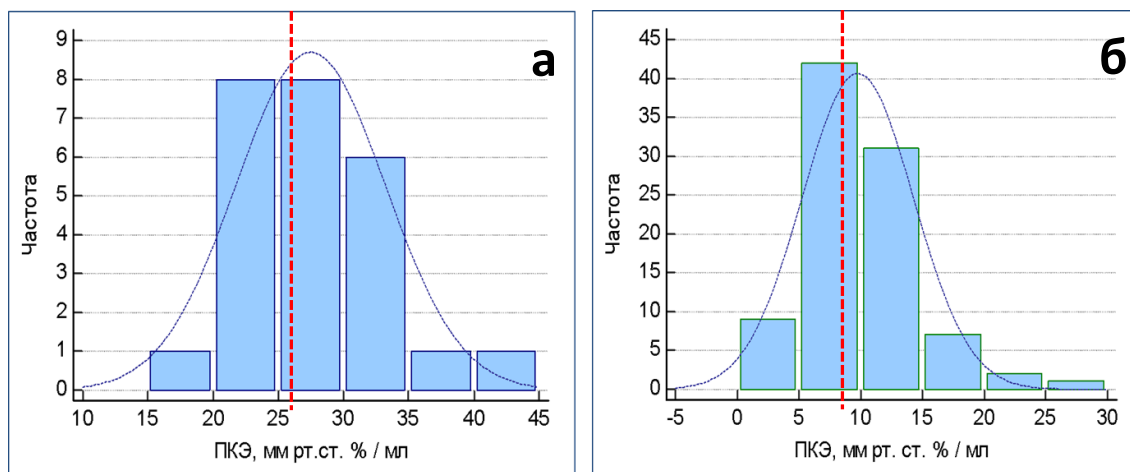


Рисунок 7. – Объемная плотность кинетической энергии аортального кровотока у здоровых добровольцев (а) и пациентов с ХСН (б). *Примечание: красной пунктирной линией обозначены медианы.*

В группе пациентов, получавших только ОМТ, наоборот, наблюдалось снижение плотности кинетической энергии аортального кровотока, что отражает динамику систолических показателей работы миокарда (Рисунок 8).

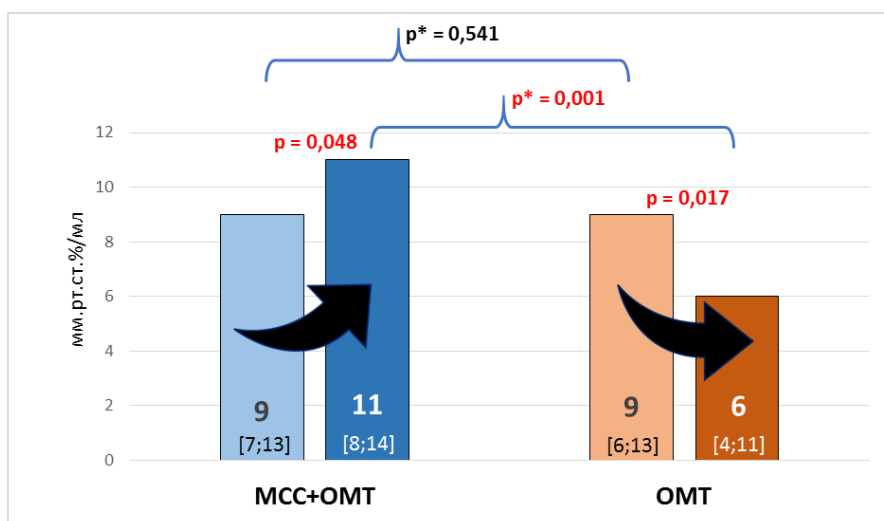


Рисунок 8. – Динамика ПКЭ аортального кровотока у пациентов с ХСН на фоне МСС терапии и без нее. *Примечание: Значения отображены в виде медиан [нижний квартиль; верхний квартиль]; p^* -уровень значимости между группами, p - уровень значимости по сравнению с исходным.*

Изучение взаимосвязей между параметрами структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и концентрацией NT-proBNP

В связи с тем, что наиболее значимым маркером активации нейрогуморальной системы при ремоделировании миокарда и сильным предиктором исхода сердечной недостаточности является NT-proBNP, мы провели корреляционный анализ параметров структурно-функционального

ремоделирования ЛЖ с уровнем его концентрации в крови. Наиболее сильные корреляционные связи были выявлены между уровнем NT-proBNP и параметрами работы миокарда ЛЖ: обратная умеренная корреляция отмечается между концентрацией NT-proBNP и систолической конструктивной работой (GSCW, $r=-0,66$), индексом глобальной работы миокарда (GWI, $r=-0,64$), глобальной конструктивной работой (GSW, $r=-0,62$), ПКЭ аортального кровотока ($r=-0,58$), $p=0,001$ (Рисунок 9).

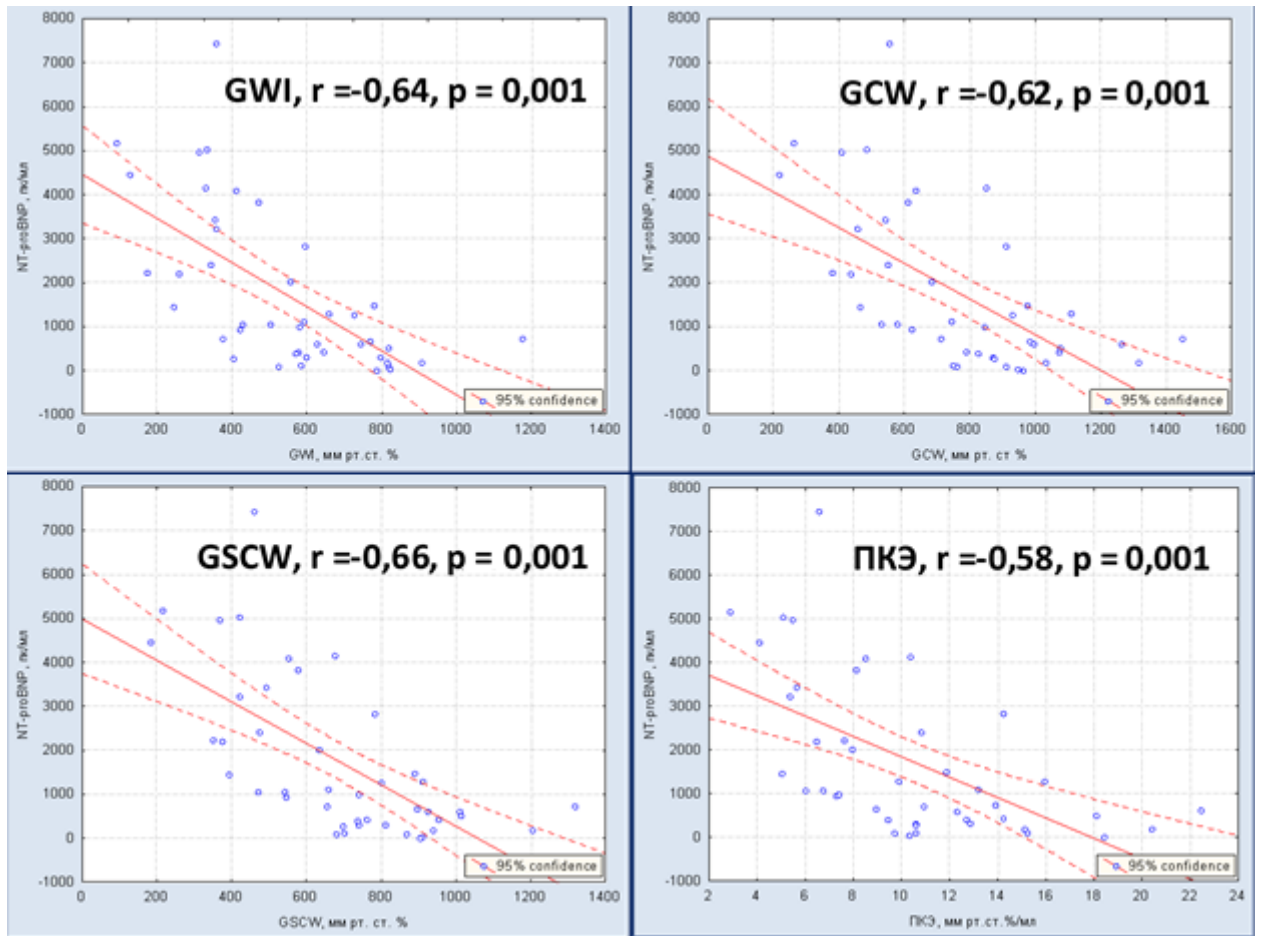
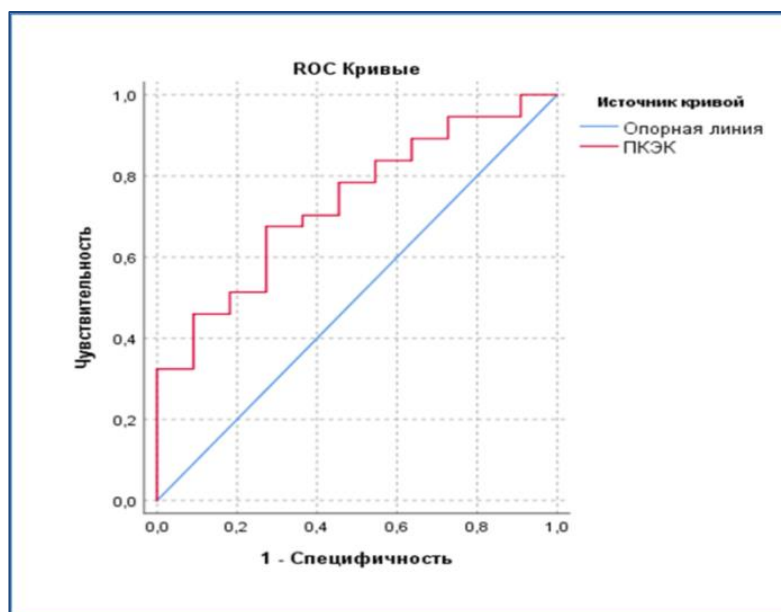


Рисунок 9. – Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и параметрами работы миокарда. *Примечание: r -коэффициент корреляции, p - уровень значимости.*

Таким образом, наблюдается четкая взаимосвязь между тяжестью течения ХСН, определяемой высоким уровнем NT-proBNP, со снижением значений параметров работы миокарда, что свидетельствует об их высокой диагностической ценности у пациентов с ХСН.

Анализ показателей структурно-функционального ремоделирования сердца в зависимости от динамики сократимости ЛЖ на фоне МСС

Мы проанализировали значения всех показателей, отражающих структурно-функциональное ремоделирование миокарда в зависимости от влияния МСС на систолическую функцию ЛЖ. Динамика оценивалась на основании изменений значений параметров сократимости, превышающих внутриоператорскую разницу. Группы пациентов с улучшением и без улучшения сократимости исходно отличались только значением объемной плотности кинетической энергии аортального кровотока (ПКЭ). Значение данного показателя было достоверно выше в группе пациентов, у которых было отмечено улучшение систолической функции, чем у пациентов без улучшения сократимости на фоне МСС терапии и составило 10 мм рт.ст./мл. против 7 мм рт.ст./мл. ($p = 0,043$). По данным проведенного



ROC анализа пороговое значение ПКЭ аортального кровотока для прогнозирования улучшения сократимости при проведении МСС составило более 7,7 мм рт.ст./мл. (AUC: 0,735; p 0,003; чувствительность 70 %; специфичность 63 %, доверительный интервал 0,579-0,891) (Рисунок 10).

Рисунок 10. – Чувствительность и специфичность объемной плотности кинетической энергии аортального кровотока (ПКЭ) в оценке улучшения сократимости у пациентов с ХСН и ФП на фоне МСС. (AUC: 0,735; p 0,003; чувствительность 70 %; специфичность 63 %, доверительный интервал 0,579-0,891).

Заключение

Таким образом, МСС способствует обратному структурно-функциональному ремоделированию миокарда и улучшает сократимость ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП по данным всех доступных методик оценки систолической функции – ФВЛЖ, параметров деформации и работы миокарда ЛЖ независимо от этиологии ХСН,

формы ФП и исходного снижения сократимости. Снижение параметров систолической работы миокарда ЛЖ отражает развитие структурно-функционального ремоделирования ЛЖ при прогрессировании ХСН у пациентов, получавших только ОМТ. Индекс глобальной работы миокарда, глобальная и систолическая конструктивная работа показали отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем NT-proBNP – маркером ХСН. Энергетические характеристики аортального кровотока – объемная плотность кинетической энергии аортального кровотока (ПКЭ), рассчитанная на основе значений систолической конструктивной работы, является предиктором вероятного улучшения сократимости ЛЖ при использовании МСС терапии.

Выводы

1. Применение модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий способствует обратному структурно-функциональному ремоделированию левых отделов сердца и увеличению фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходными данными и с показателями пациентов, получавших только оптимальную медикаментозную терапию.
2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости наблюдается статистически значимое улучшение параметров глобальной и систолической работы миокарда левого желудочка (индекса глобальной работы миокарда, глобальной и систолической конструктивной работы) и глобальной продольной деформации ($p=0,001$).
3. На фоне модуляции сердечной сократимости происходит обратное структурно-функциональное ремоделирование левых камер сердца улучшение сократительной функции левого желудочка по данным всех изучаемых параметров независимо от этиологии хронической сердечной недостаточности, формы фибрилляции предсердий и исходной фракции выброса левого желудочка.
4. Выявлена обратная умеренная корреляция между индексом глобальной работы миокарда ($r=-0,64$, $p=0,001$), систолической конструктивной работой ($r=-0,66$,

$p=0,001$) и глобальной конструктивной работой ($r=-0,62$, $p=0,001$) с маркером сердечной недостаточности N-терминальным фрагментом мозгового натрийуретического пептида.

5. Новый показатель объемной плотности кинетической энергии аортального кровотока, определяемый по данным систолической конструктивной работы, является наиболее точным параметром прогнозирования эффективности модуляции сердечной сократимости у пациентов с ХСН (AUC: 0,735; чувствительность 70 %; специфичность 63 %, доверительный интервал 0,579-0,891; сбалансированная точность 67%, $p=0,003$).

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХСН и ФП рекомендуется определение параметров глобальной и систолической работы миокарда для более точной оценки влияния имплантируемых устройств модуляции сердечной сократимости на систолическую функцию ЛЖ.
2. Модуляция сердечной сократимости может быть рекомендована с целью повышения сократимости левого желудочка пациентам с ХСН ишемической и неишемической этиологии, а также при различных формах ФП. Метод может быть применен как при исходной ФВ ЛЖ менее 35%, так и при ФВ ЛЖ от 35 до 40%.
3. Перед имплантацией модулятора сердечной сократимости рекомендуется определение нового показателя работы миокарда – объемной плотности кинетической энергии аортального кровотока для оценки вероятности эффективности МСС терапии (пороговое значение более 7,7 мм рт.ст./мл ассоциировано с улучшением сократимости при применении МСС).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сафиуллина А.А. Новые подходы к оценке сократительной функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости. / Сафиуллина А.А. Ускач Т.М., Саидова М.А., Добровольская С.В., Терещенко С.Н. // Кардиологический Вестник. – 2020. – № 3. – С. 4-13.
2. **Добровольская С.В.** Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. /

Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Терещенко С.Н. // Кардиология. – 2021. – № 12. – С. 31-40.

3. Сафиуллина А.А. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости./ Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., Саидова М.А., Жиров И.В., Терещенко С.Н. // Терапевтический Архив. – 2021. – № 12. – С. 1443-1450.

4. Сафиуллина А.А. Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. / Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В., Саидова М.А., Макеев М.И., Терещенко С.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 2. – С. 31-40.

5. **Dobrovolskaya S** The assessment of left ventricular myocardial work in patients with chronic heart failure receiving cardiac contractility modulation therapy / S Dobrovolskaya, M Saidova, A Safiullina, T Uskach, A Belevskaya, S Tereschenko // European Heart Journal. – 2021 – Vol. 42. – Issue Supplement_1. ehab724.0135.

Список сокращений и условных обозначений

АД – артериальное давление	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ФК – функциональный класс
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	ФП – фибрилляция предсердий
ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЖТ – желудочковая тахикардия	ЭКГ – электрокардиография
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ЭКС – электрокардиостимулятор
ИМТ – индекс массы тела	NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
КДО – конечно-диастолический объем	NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)
КДР – конечно-диастолический размер	GW – индекс глобальной работы миокарда
КСО – конечно-систолический объем	GCW – глобальная конструктивная работа
ЛЖ – левый желудочек	GW – глобальная утраченная работа
ЛП – левое предсердие	GSCW – глобальная систолическая конструктивная работа
МСС – модуляция сердечной сократимости	GSWE – эффективность систолической работы миокарда
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	GSSW – глобальная систолическая утраченная работа
ПКЭ – объемная плотность кинетической энергии	GWE – эффективность глобальной работы миокарда
ПО – программное обеспечение	
СД – сахарный диабет	