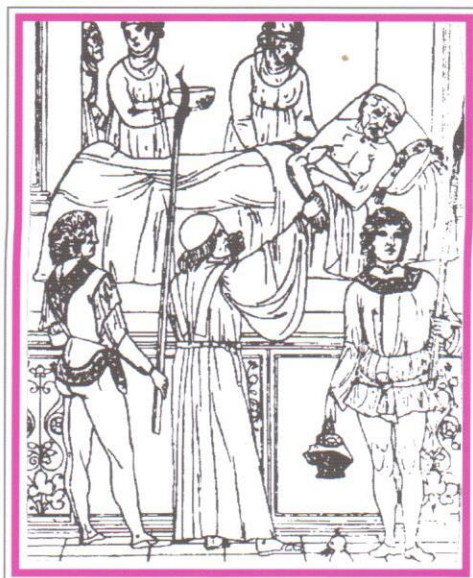




ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 91
№ 12. 2019

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

И.Е. Чазова, С.Ю. Яровой, Н.М. Данилов
Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, Д.В. Кривоножкин, С.М. Дьячков
Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию?

Л.М. Мосина, В.В. Столярова, М.В. Есина, Ю.В. Титойкина, Д.М. Коробков
Особенности сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

А.Е. Каратеев, А.М. Лила, Н.В. Загородний, Е.Ю. Погожева
Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, Е.В. Волчкова, К.А. Барышников
Особенности центральной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией в зависимости от течения заболевания и сердечно-сосудистой коморбидности

О.В. Лянз, А.Г. Кочетов, И.А. Жирова, Ю.В. Новозhenова, О.О. Ивойлов, Л.В. Стаховская
Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в прогнозе течения ишемического инсульта на госпитальном этапе

А.С. Захаров, М.С. Мичурова, С.А. Терехин, В.Ю. Калашников, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов
Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

А.С. Колбин, С.Н. Авдеев, М.В. Журавлева, Ю.М. Гомон, Ю.Е. Балькина, Н.В. Матвеев, М.А. Проскурин, С.В. Федосенко
Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства реслизумаб в лечении пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной астмой

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.В. Скороходкина, А.Р. Валеева, А.В. Лунцов, В.А. Поздняк
Эффективность таргетной биологической терапии у больных тяжелой атопической бронхиальной астмой

EDITORIAL

4 I.E. Chazova, S.Yu. Yarovoy, N.M. Danilov
Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension

ORIGINAL ARTICLES

10 V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, T.N. Enina, D.V. Krinochkin, S.M. Dyachkov
Does the lack of left ventricular reverse remodeling always mean non-response to cardiac resynchronization therapy?

16 L.M. Mosina, V.V. Stolyarova, M.V. Esina, Yu.V. Titokina, D.M. Korobkov
Peculiarities of heart risk in patients with non-alcoholic fat liver disease

21 A.E. Karateev, A.M. Lila, N.V. Zagorodni, E.Yu. Pogozheva
Damage to periarticular soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs

29 O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.L. Aleksandrov, V.E. Perley, E.V. Volchkova, K.A. Baryshnikova
Features of central hemodynamics in patients with community-acquired pneumonia depending on the course of the disease and cardiovascular comorbidity

35 O.V. Lyang, A.G. Kochetov, I.A. Zhirova, Yu.V. Novozhenova, O.O. Ivoylov, L.V. Stakhovskaya
Heart-type fatty acid binding protein in prognosis of ischemic stroke at the hospital stage

41 A.S. Zakharov, M.S. Michurova, S.A. Terekhin, V.Yu. Kalashnikov, O.M. Smirnova, M.V. Shestakova, I.I. Dedov
Intravascular ultrasound with virtual histology in assessment of atherosclerotic plaque composition in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus

47 A.S. Kolbin, S.N. Avdeev, M.V. Zhuravleva, Yu.M. Gomon, Yu.E. Balykina, N.V. Matveyev, M.A. Proskurin, S.V. Fedosenko
Clinical and economic analysis of Reslizumab use in the treatment of patients with severe allergic eosinophilic asthma

CLINICAL NOTE

57 O.V. Skorokhodkina, A.R. Valeeva, A.V. Luntsov, V.A. Pozdnyak
The effectiveness of target therapy in patients with severe allergic asthma

Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию?

В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, Д.В. Криночкин, С.М. Дьячков

Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Тюмень, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить клинические и морфофункциональные особенности, оценить отдаленную выживаемость у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в группах в зависимости от выраженности обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материалы и методы. В исследование включено 112 человек (83,5% мужчин, средний возраст $54,6 \pm 9,9$ года) со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 135%, II–IV функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA, шириной комплекса QRS >120 мс. При ширине QRS <120 мс учитывалось наличие как минимум трех критериев механической диссинхронии по результатам эхокардиографии. Средний срок наблюдения составил $34,8 \pm 16,7$ мес. Исходно, через 1 мес, 3 мес и каждые последующие 6 мес проводились клиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография. Три пациента с увеличением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в динамике не вошли в проспективное исследование в связи с отсутствием возможности полноценного динамического наблюдения. По динамике КСО ЛЖ пациенты разделены на группы: непрогрессоры (снижение $<15\%$; $n=18$), респондеры (снижение 15–29%; $n=41$), суперреспондеры (снижение $\geq 30\%$; $n=50$).

Результаты. Исходно группы сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Все группы продемонстрировали значимое увеличение ФВ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН по NYHA. Межгрупповой анализ не выявил достоверных различий между непрогрессорами и респондерами по уровням средних значений клинических и функциональных показателей как исходно, так и на пике ответа. Отдаленная выживаемость суперреспондеров составила 100%, респондеров – 78%, непрогрессоров – 88,9% (Log-Rank test $p=0,001$). При сравнении выживаемости между непрогрессорами и респондерами различия оказались незначительными (Log-Rank test $p=0,150$).

Заключение. Пациенты со снижением КСО ЛЖ $<15\%$ демонстрируют сопоставимую динамику клинических и функциональных показателей на фоне СРТ в сравнении с пациентами со снижением КСО ЛЖ 15–29%, а также сопоставимые уровни отдаленной выживаемости. С учетом прогрессирующего течения ХСН, стабилизация состояния с развитием незначительного обратного ремоделирования ЛЖ не должна рассматриваться как вариант отсутствия ответа на СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, респондеры, непрогрессоры, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Енина Т.Н. и др. Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию? Терапевтический архив. 2019; 91 (12): 10–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000102

Does the lack of left ventricular reverse remodeling always mean non-response to cardiac resynchronization therapy?

V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, T.N. Enina, D.V. Krinichkin, S.M. Dyachkov

Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, Russia

Aim. To evaluate clinical, morphological, functional features and mortality level in patients with different value of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy (CRT).

Materials and methods. The study enrolled 112 patients (mean age 54.6 ± 9.9 years, 83.5% men) with left ventricular ejection fraction (LVEF) 135%, NYHA functional class II–IV. We enrolled patients with QRS width >120 ms or QRS <120 ms + 3 parameters of mechanical dyssynchrony by echocardiography. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters were evaluated at baseline, 1, 3 months and each 6 months after implantation. Three patients with increase of left ventricular end-systolic volume (LVESV) were excluded from prospective trial due to lack of full follow-up data. According to the best decrease of LVESV (mean follow-up period 34.8 ± 16.7 months) patients were classified as non-progressors ($n=18$; decrease in LVESV $<15\%$), responders ($n=41$; decrease in LVESV 15–29%) and super-responders (SR) ($n=50$; reduction in LVESV $\geq 30\%$).

Results. At baseline groups were matched for main clinical characteristics, the proportion of patients with atrial fibrillation, width of the QRS complex, and the presence of left bundle-branch block. Echocardiographic parameters didn't differ between the groups. All groups demonstrated significant reverse remodeling of the left ventricle, increase in LVEF, increase in 6-minute walking distance. SR demonstrated the best improvement of clinical and functional parameters after CRT. However, improvement in LVEF, LVESV, NYHA functional class between responders and non-progressors were found similar. Dynamics of these parameters were comparable. The survival rates were 100% in SR, 80% in responders and 88.9% in non-progressors (Log-Rank test $p=0.001$). Survival rates in responders and non-progressors didn't differ significantly (Log-Rank test $p=0.150$).

Conclusion. Patients with reduction in LVESV less than 15% demonstrate improvement in clinical status, LVEF and survival rates compared to subjects with reduction in LVESV 15–29%. Non-progressors demonstrate similar survival as responders in long-term period. Taking into account the natural course of CHF functional stabilisation and absence of CHF progression in patients with lack of left ventricular reverse remodelling is a variant of good response and these patients should not be identified as non-responders.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, responders, non-progressors, chronic heart failure.

For citation: Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Enina T.N., et al. Does the lack of left ventricular reverse remodeling always mean non-response to cardiac resynchronization therapy? Therapeutic Archive. 2019; 91 (12): 10–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000102

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
 КДО – конечно-диастолический объем
 КМП – кардиомиопатия
 КСО – конечно-систолический объем
 ЛЖ – левый желудочек
 СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
 СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиоверсии-дефибрилляции

ТДИ – тканевое доплеровское исследование
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭхоКГ – эхокардиография
 NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является общепринятым и доказанным методом, используемым в лечении пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Одной из наиболее важных и актуальных проблем применения СРТ является проблема недостаточного ответа. Согласно результатам исследований, не менее 15% пациентов не отвечают должным образом на терапию, а в большинстве исследований их доля достигает 30% [2, 3].

Общепринятым критерием ответа на СРТ считается снижение конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) на 15% и более [4]. Однако очевидно, что некоторые пациенты имеют субоптимальный ответ на СРТ, когда снижение КСО ЛЖ не достигает критерияльного значения в 15%, но при этом они демонстрируют достоверное улучшение клинических показателей, увеличение толерантности к физической нагрузке, субъективное улучшение самочувствия, хорошую отдаленную выживаемость. Можно ли в этом случае говорить об отсутствии ответа на СРТ?

Представленное исследование, мы полагаем, может в известной степени ответить на этот вопрос.

Цель исследования. Выявить клинические и морфофункциональные особенности сердца, оценить отдаленную выживаемость у больных с ХСН в группах в зависимости от выраженности обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ.

Материалы и методы

В исследование включено 112 человек (83,5% мужчин) со II–IV функциональным классом (ФК) ХСН по классификации NYHA из числа включенных в состав «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» [5]. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $54,6 \pm 9,9$ года. Основными критериями для отбора больных служили: ХСН II–IV ФК по классификации NYHA, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, при ширине комплекса QRS < 120 мс учитывалось наличие как минимум трех критериев диссинхронии по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) [1, 6–8]. Все больные находились на медикаментозной терапии в соответствии с действующими

рекомендациями [1]. Средний срок наблюдения составил $34,8 \pm 16,7$ мес.

Обследование пациентов проводилось исходно перед постановкой кардиостимулятора, через 1, 3 мес и каждые последующие 6 мес. Проводились клиническое обследование, электрокардиография, ЭхоКГ.

ЭхоКГ проводили на аппарате фирмы Philips (IE-33, США). Критерием для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии в М-режиме считалось время задержки между пиками амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки > 130 мс. Импульсно-волновая доплерография потока в выводном тракте ЛЖ использовалась для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии, о которой свидетельствовало удлинение периода предвыброса из ЛЖ > 140 мс. О наличии механической межжелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение времени межжелудочковой механической задержки > 40 мс. Внутрижелудочковая диссинхрония определялась при помощи тканевой доплерографии по величине разности интервала между базальными сегментами боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки > 60 мс. Измерение ФВ ЛЖ и объемов сердца проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсона [7–10].

Оценка ответа на СРТ проводилась в сроке наибольшего снижения КСО ЛЖ в течение всего периода наблюдения. Три пациента с увеличением КСО ЛЖ в динамике в исследование не вошли в связи с отсутствием возможности для динамического наблюдения. Таким образом, полноценное проспективное исследование выполнено у 109 пациентов. При снижении КСО ЛЖ $< 15\%$ пациенты составили первую группу наблюдения (непрогрессоры, $n=18$), при снижении КСО ЛЖ $15\text{--}29\%$ – вторую группу наблюдения (респондеры, $n=41$), при снижении КСО ЛЖ $\geq 30\%$ – третью группу (суперреспондеры, $n=50$).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 21. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, в случае ненормального распределения – как Me (медиана) с интерквартильным размахом в виде [25-го; 75-го перцентилей]. При анализе качественных данных в несвязанных группах использован показатель хи-квадрат (χ^2). Для оценки межгрупповых различий использован однофакторный дисперсионный анализ: в случае нормального распределения – ANOVA, при ненормальном распределении – анализ Краскела–Уоллиса. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферони, при ненормальном – критерий Манна–Уитни.

Сведения об авторах:

Кузнецов Вадим Анатольевич – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН; ORCID: 0000-0002-0246-9131

Енина Татьяна Николаевна – д.м.н., с.н.с. лаб. инструментальной диагностики научного отд. инструментальных методов исследования, врач отделения коронарной недостаточности №3; ORCID: 0000-0002-7443-2952

Криночкин Дмитрий Владиславович – к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаб. инструментальной диагностики научного отд. инструментальных методов исследования; ORCID: 0000-0003-4993-066X

Дьячков Сергей Михайлович – м.н.с. лаб. инструментальной диагностики научного отд. инструментальных методов исследования; ORCID: 0000-0002-3238-3259

Контактная информация:

Солдатова Анна Михайловна – к.м.н., с.н.с. лаб. инструментальной диагностики научного отд. инструментальных методов исследования; тел.: +7(922)267-77-78; e-mail: amsoldatova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5389-0973

в связанных группах – парный t-критерий либо критерий Вилкоксона. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень $p < 0,05$.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, местный комитет по этике одобрил протокол исследования. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

Исходно по основным клиническим характеристикам и сопутствующей патологии статистически значимых различий в группах не выявлено (табл. 1). Следует отметить, что группы достоверно не отличались по ширине комплекса QRS и наличию блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Между группами выявлены значимые различия по выраженности механической диссинхронии (см. табл. 1). В группе непрогрессоров в сравнении с суперреспондерами имелась тенденция к меньшему периоду аортального предызгнания, меньшей величине механической межжелудочковой задержки. В сравнении с респондерами различия по показателям механической диссинхронии не достигли степени достоверности (см. табл. 1).

Срок наступления наилучшего ответа на СРТ достоверно различался между группами и оказался наименьшим

у непрогрессоров. У большинства суперреспондеров наблюдалось развитие отдаленного пика ответа в срок свыше 24 мес (см. табл. 1).

В качестве контрольной точки для оценки динамики клинических и функциональных показателей использованы показатели в сроке наилучшего ответа на СРТ. Все группы продемонстрировали значимое уменьшение КСО и КДО ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ, увеличение дистанции, пройденной по тесту 6-минутной ходьбы. Наилучшая динамика функциональных показателей наблюдалась у суперреспондеров (табл. 2). Однако по величине дистанции, пройденной по тесту 6-минутной ходьбы, ее изменениям в динамике, а также по динамике ФК ХСН по NYHA различий между группами не выявлено. При сравнении непрогрессоров и респондеров как исходно, так и на пике ответа достоверных различий по уровням средних значений клинических и функциональных показателей не выявлено (см. табл. 1, 2).

Ни один из пациентов с суперответом не умер в течение периода наблюдения. При этом отдаленная выживаемость непрогрессоров составила 88,9%, респондеров – 78%. Межгрупповой анализ выявил достоверные различия по уровню выживаемости только в сравнении с группой суперреспондеров. Достоверной разницы между респондерами и непрогрессорами не выявлено, однако можно отметить тенденцию к более высокому уровню выживаемости среди непрогрессоров (см. рисунок).

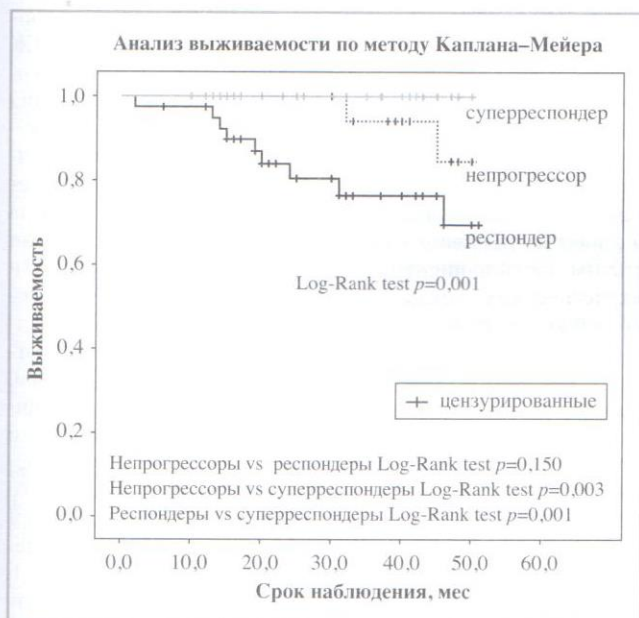
Таблица 1. Исходная клиничко-функциональная характеристика пациентов (n=109)

Признак	I группа – непрогрессоры (n=18)	II группа – респондеры (n=41)	III группа – суперреспондеры (n=50)	p-value между I и II	p-value между I и III	p-value все группы
Возраст, годы	50,7±12,9	54,9±9,6	55,7±8,8	нд	нд	нд
Пол, % мужчин	83,3	90,2	78,0	нд	нд	нд
Ишемическая КМП, %	66,7	51,1	58,7	нд	нд	нд
ФК ХСН по NYHA	2,7±0,8	2,8±0,7	2,7±0,7	нд	нд	нд
Тест 6-минутной ходьбы, м	315,9±111,7	283,8±100,8	301,9±100,9	нд	нд	нд
БЛНПГ, %	66,7	58,5	56,0	нд	нд	нд
ФП, %	44,4	31,7	36,0	нд	нд	нд
ИМ в анамнезе, %	38,9	46,3	26,0	нд	нд	нд
КДО ЛЖ, мл	237,9±49,8	246,1±67,5	222,2±50,0	нд	нд	нд
КСО ЛЖ, мл	165,5±37,4	175,0±60,1	153,1±41,8	нд	нд	нд
ФВ ЛЖ, %	30,6±4,8	30,0±6,3	31,6±5,3	нд	нд	нд
QRS, мс	136,4±27,2	143,0±37,4	143,5±42,7	нд	нд	нд
СРТ-Д, %	72,2	65,9	58,0	нд	нд	нд
Умершие в течение периода наблюдения, %	11,1	22,0	0	нд	0,003	0,004
Срок наступления наилучшего ответа, мес	2,0 [0,3; 10,0]	9,0 [1,5; 16,3]	23,5 [11,8; 35,3]	0,063	<0,001	<0,001
Септально-задняя задержка (М-режим), мс	90,3±72,5	145,6±50,3	132,1±77,6	нд	нд	0,077
Период аортального предызгнания, мс	126,4±27,8	126,2±39,3	153,1±34,7	нд	0,053	0,010
Механическая межжелудочковая задержка, мс	35,1±28,8	41,1±28,9	57,5±29,8	нд	0,053	0,031
Максимальная межсегментарная задержка, оцененная с помощью ТДИ, мс	46,7±32,9	83,3±59,3	81,9±57,2	нд	нд	0,097
Межжелудочковая задержка, оцененная с помощью ТДИ, мс	64,2±47,6	89,1±53,5	89,3±42,3	нд	нд	нд

Примечание. КМП – кардиомиопатия, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, ФП – фибрилляция предсердий, КДО – конечно-диастолический объем, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиоверсии-дефибрилляции, ТДИ – тканевое доплеровское исследование; нд – нет достоверных отличий ($p > 0,05$); * – $p < 0,005$ в сравнении с исходными данными (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинических и эхокардиографических показателей в группах

Признак	I группа – непрогрессоры (n=18)	II группа – респондеры (n=41)	III группа – суперреспондеры (n=50)	p-value между I и II	p-value между I и III	p-value все группы
ΔКСО ЛЖ, %	10,6±3,0	20,9±4,6	46,5±10,6	<0,001	<0,001	<0,001
ΔФВ ЛЖ, %	15,0±10,2	23,6±13,6	54,4±28,5	0,010	<0,001	<0,001
КДО ЛЖ, мл	237,9±49,8	246,1±67,5	222,2±50,0	нд	нд	нд
КДО ЛЖ в динамике, мл	226,6±48,8*	216,9±62,1*	156,9±39,4*	нд	<0,001	<0,001
КСО ЛЖ, мл	165,5±37,4	175,0±61,1	153,1±41,8	нд	нд	нд
КСО ЛЖ в динамике, мл	148,1±34,2*	138,5±49,4*	81,7±27,2*	нд	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %	30,6±4,8	30,0±6,3	31,6±5,3	нд	нд	нд
ФВ ЛЖ в динамике, %	34,8±3,8*	36,7±6,3*	47,9±7,7*	нд	<0,001	<0,001
Тест 6-минутной ходьбы, м	315,9±111,7	283,8±100,8	301,9±100,9	нд	нд	нд
Тест 6-минутной ходьбы в динамике, м	354,3±81,0*	375,6±88,9*	375,1±77,1*	нд	нд	нд
Динамика ФК по NYHA, %:						
+1ФК	–	7,3	4,0	нд	нд	нд
без изменений	22,2	29,3	38,0			
–1ФК	61,1	46,3	32,0			
–2 ФК	16,7	17,1	26,0			



Выживаемость в группах в зависимости от выраженности функционального ответа.

Обсуждение

Для оценки эффективности СРТ могут быть использованы различные критерии, такие как показатели клинического и симптоматического ответа, показатели, отражающие обратное ремоделирование и функциональное состояние ЛЖ, лабораторные маркеры или их сочетание при использовании комбинированных моделей [2, 3, 11]. Однако сопоставимость результатов при использовании разных критериев является невысокой. При этом, независимо от способа оценки ответа, в большинстве исследований количество нереспондеров достигает 30% [12]. По результатам большинства исследований, нереспондеры имеют более высокий риск общей смертности, повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в сравнении с респондерами и суперреспондерами [11, 13–15].

В то же время известно, что взаимосвязь между выраженностью обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ и выживаемостью существует, но она не является абсолютной [16, 17]. Как нет и абсолютной связи между обратным ремоделированием и клиническим улучшением. С.М. Yu и соавт. при обследовании 141 пациента не выявили связи между уменьшением КСО ЛЖ и улучшением ФК по NYHA, увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни на фоне СРТ [18]. С. Ypenburg и соавт. описали положительную динамику клинических показателей у пациентов как со снижением КСО ЛЖ >15%, так и в группе со снижением <15% [19].

В нашем исследовании все группы, независимо от выраженности снижения КСО ЛЖ, продемонстрировали значимое увеличение ФВ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН по NYHA. Наилучшие результаты по динамике объемов ЛЖ наблюдались в группе суперреспондеров, что является вполне ожидаемым. Однако по величине дистанции, пройденной по тесту 6-минутной ходьбы, ее изменениям в динамике, а также по динамике ФК ХСН по NYHA различий между группами не выявлено.

Представляются интересными результаты, полученные при сравнении групп непрогрессоров и респондеров. Обе группы продемонстрировали значимое улучшение в сравнении с исходными данными, при этом как исходно, так и на пике ответа достоверных различий по уровням средних значений клинических и функциональных показателей между группами не выявлено.

Схожие результаты получены и при оценке выживаемости в группах. Межгрупповой анализ выявил достоверные различия только в сравнении с группой суперреспондеров, среди которых наблюдалась лучшая выживаемость в течение всего периода наблюдения. Достоверной разницы между респондерами и непрогрессорами не выявлено, однако можно отметить тенденцию к более высокому уровню выживаемости среди непрогрессоров.

Нередко к врачу приходят пациенты, у которых на фоне СРТ наблюдается значимое клиническое улучшение, при этом объемы ЛЖ уменьшаются незначительно. В связи с этим возникает вопрос, можно ли выделять нереспондеров по одному критерию и всех ли пациентов со снижением КСО ЛЖ <15% от исходного считать нереспондерами?

Вполне очевидно, что эта группа не является однородной: у части пациентов наблюдаются клиническое улучшение и развитие обратного ремоделирования ЛЖ, которое, однако, не достигает критерияльных значений, у других – происходит стабилизация состояния и отсутствует дальнейшее прогрессирование ХСН, у части пациентов, несмотря на проводимое лечение, наблюдается прогрессирование симптомов и усугубление систолической дисфункции.

J. Steffel и соавт. описали пять вариантов ответа на СРТ: суперреспондеры, респондеры, непрогрессоры, нереспондеры и обратные респондеры [14]. Согласно предложенным вариантам, респондеры демонстрируют значимый положительный эффект СРТ, у суперреспондеров наблюдается устранение симптомов с выраженной обратной ремоделировкой и нормализацией сократительной функции ЛЖ. У непрогрессоров наблюдается стабилизация состояния либо незначительное его улучшение. Ответ у нереспондеров соответствует естественному прогрессирующему течению ХСН, а обратные респондеры демонстрируют ухудшение состояния на фоне СРТ. В нашем исследовании разделение пациентов на группы проведено согласно вышеуказанным критериям.

Истинные нереспондеры, и обратные прогрессоры, – это те пациенты, у которых, несмотря на проводимое лечение и имплантацию устройств для СРТ, наблюдаются прогрессирование симптомов и усугубление систолической дисфункции [15]. В наше исследование такие пациенты не вошли. Следует отметить, что из числа включенных в состав «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» мы наблюдали не более 5% таких пациентов, однако, в силу малого их количества и отсутствия возможности для динамического наблюдения у всех пациентов, включение их в исследование не представилось возможным. У четырех пациентов, вошедших в исследование, наблюдалось увеличение КСО ЛЖ в течение первого года после имплантации, однако в отдаленном периоде наблюдалось уменьшение КСО ЛЖ до 10% в сравнении с исходными показателями, и такие пациенты отнесены в группу непрогрессоров.

Не менее важным является срок оценки ответа. В большинстве исследований оценка эхокардиографических изменений проводится в течение первого года после имплантации. Однако слишком ранняя оценка может привести к заниженному проценту респондеров. Ранее в своих исследованиях мы описывали, что быстрая положительная клинико-функциональная динамика не может рассматриваться как маркер успеха СРТ, а отсутствие обратного ремоделирования в течение первого года не является критерием плохого ответа. Более половины респондеров, достигающих пика ответа в отдаленном периоде наблюдения, в течение первого года не имеют положительной динамики КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ, т. е. могут быть идентифицированы как нереспондеры [20]. В связи с этим в нашем исследовании оценки ответа на СРТ учитывался срок наилучшего ответа за весь период наблюдения, при условии дальнейшей стабилизации состояния.

Согласно представленным результатам, пик наступления ответа у суперреспондеров достигается к третьему году после имплантации, у большинства респондеров ответ развивается в течение второго года и сохраняется в отдаленном периоде наблюдения. Непрогрессоры демонстрируют улучшение в течение первых месяцев со стабилизацией состояния. Однако, по каким-то причинам, дальнейшего улучшения не наблюдается. Учитывая естественное течение ХСН, мы считаем, что стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования ремоделирования ЛЖ уже являются хорошим результатом и такие пациенты не могут относиться к группе нереспондеров.

Отбор пациентов на имплантацию является одной из наиболее важных и актуальных задач применения СРТ. Однако, как показывает практика, ответ на СРТ является очень индивидуальным и может быть разным даже у исходно сопоставимых пациентов. Механизмы положительного воздействия СРТ на организм многогранны, они реализуются разными путями и проявляются в разные сроки в каждом конкретном случае [21, 22].

Расхожее мнение о высоком проценте пациентов, не отвечающих на СРТ, является не вполне верным и несет в себе искаженную информацию для практического использования. Высокая стоимость процедуры, сложность отбора пациентов и дальнейшего их ведения диктуют необходимость персонализированного и комплексного подхода к каждому пациенту на всех этапах обследования. Индивидуальный подход позволит оценить эффект СРТ у каждого пациента в течение всего периода наблюдения с учетом клинических, функциональных и лабораторных показателей, что позволит выявить истинных нереспондеров.

Ограничения

Проведенное исследование является одноцентровым и включает небольшое количество пациентов. В исследование не вошли пациенты с обратной динамикой КСО ЛЖ на фоне СРТ (истинные нереспондеры) из-за малого их количества и невозможности динамического наблюдения у всех пациентов. В исследование включены пациенты, которым имплантированы устройства для СРТ в период с января 2005 г. по декабрь 2014 г., большую часть этого периода ширина комплекса QRS >120 мс фигурировала в качестве основного критерия отбора на СРТ. В связи с этим часть пациентов в нашем исследовании не имели «классических» показаний для СРТ. Критерий БЛНПГ, который является одним из основных критериев, включенных в действующее руководство по применению СРТ, отсутствовал более чем у трети пациентов каждой группы. Однако, по мнению ряда авторов, с учетом отсутствия единых критериев постановки БЛНПГ, использование этого критерия в реальной клинической практике является спорным [23, 24]. Это подтверждается и результатами нашего исследования, в котором свыше 40% респондеров и суперреспондеров не имели БЛНПГ. К тому же в нашем исследовании от 30 до 40% пациентов каждой группы имели ФП. Всем пациентам с тахиформой ФП проведена абляция атриовентрикулярного соединения после имплантации устройств для СРТ, пациенты с нормо- и брадиформой ФП оставались на медикаментозной терапии. Мы считаем такой подход вполне оправданным: ранее нами, а также другими авторами описана высокая эффективность СРТ у пациентов с постоянной формой ФП после проведения РЧА, сопоставимая с таковой у пациентов с синусовым ритмом [25, 26].

Заключение

Пациенты со снижением КСО ЛЖ <15% демонстрируют сопоставимую динамику клинических и функциональных показателей на фоне СРТ в сравнении с пациентами со снижением КСО ЛЖ 15–29%, а также сопоставимые уровни отдаленной выживаемости. С учетом прогрессирующего течения ХСН, стабилизация состояния с развитием незначительного обратного ремоделирования ЛЖ не должна рассматриваться как вариант отсутствия ответа на СРТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С., Гарганеева А.А., Гилъяревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И. (президент РНМОТ), Моисеев В.С., Ревишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. (президент РКО). Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379-472 [Mareev VJu, Ageev FT, Arutjunov GP, Koroteev AV, Mareev JuV, Ovchinnikov AG, Belenkov JuN, Vasjuk JuA, Galjavič AS, Garganeeva AA, Giljarevskij SR, Glezer MG, Koziołova NA, Koc Jal, Lopatin JuM, Martynov AI (the president of RNMOT), Moiseev VS, Revishvili AS, Sitnikova MJu, Skibickij VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shljahto EV (the president of RKO). National guidelines OSSN, RCS and RNMOT for diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost' = Journal of Heart Failure*. 2013;14(7):379-472 (In Russ.)].
2. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2016;38(19):1463-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehw270
3. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting Cardiac Resynchronization Therapy in Non-responders. *Can J Cardiol*. 2017. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.007
4. Van't Sant J, Mast TP, Bos MM, ter Horst IA, van Everdingen WM, Meine M, Cramer MJ. Echo response and clinical outcome in CRT patients. *Neth Heart J*. 2016;24(1):47-55. doi: 10.1007/s12471-015-0767-5
5. Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю., Горбунова Т.Ю. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г. [Kuznetsov VA, Kolunin GV, Kharats VE, Krinochkin DV, Ryckhov AYU, Gorbunova TYu, et al. Register of performed operations of cardiac resynchronization therapy. Electronic database, state registration №2010620077 from 01.02.2010 (In Russ.)].
6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015;17(11):1601-87. doi: 10.1093/eurpace/euv319
7. Maréchaux S, Guiot A, Castel A, Guyomar Y, Semichon M, Delelis F, Heuls S, Ennezat PV, Graux P, Tribouilloy C. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):501-11. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.004
8. Van't Sant J, Ter Horst IAH, Wijers SC, Mast TP, Leenders GE, Doevendans PA, Meine M. Measurements of electrical and mechanical dyssynchrony are both essential to improve prediction of CRT response. *J Electrocardiol*. 2015;48(4):601-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.015
9. El Missiri AM. Echocardiographic assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony – A practical approach. *Egypt Heart J*. 2014;66(3):217-25.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi: 10.1093/ehjci/jev014
11. Rickard J, Baranowski B, Wilson Tang WH, Grimm RA, Niebauer M, Cantillon D, Varma N. Echocardiographic Predictors of Long-Term Survival in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: What Is the Optimal Metric? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):410-5. doi: 10.1111/jce.13175
12. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society; Heart Failure Society of America (HFA); American Society of Echocardiography (ASE); American Heart Association (AHA); European Association of Echocardiography (EAE) of ESC; Heart Failure Association of ESC (HFA). *Europace*. 2012;14:1236-86. doi: 10.1093/eurpace/eus222
13. Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):40-9.
14. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2014;130(1):87-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124
15. Friedman DJ, Upadhyay GA, Rajabali A, Altman RK, Orencole M, Parks KA, Singh JP. Progressive ventricular dysfunction among nonresponders to cardiac resynchronization therapy: Baseline predictors and associated clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1991-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.005
16. Foley PWX, Leyva F, Frenneaux MP. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace*. 2009;11(suppl 5):v58-v65. doi: 10.1093/eurpace/eup308
17. Cleland JGF, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Failure Rev*. 2012;17(6):755-66. doi: 10.1007/s10741-011-9268-9
18. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van derWall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538272
19. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.032
20. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? *Сердечная недостаточность*. 2017;18(3):172-7 [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, Enina TN. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an "early" response? *Serdechnaya Nedostatochnost' = Journal of Heart Failure*. 2017;18(3):172-7 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhfj.2017.3.2341
21. Kirk JA, Kass DA. Cellular and molecular aspects of dyssynchrony and resynchronization. *Heart Failure Clin*. 2017;13(1):29-41. doi: 10.1016/j.hfc.2016.07.003
22. Jones S, Lumens J, Sohaib SA, Finegold JA, Kanagaratnam P, Tanner M, Mason M. Cardiac resynchronization therapy: mechanisms of action and scope for further improvement in cardiac function. *EP Europace*. 2016;euw136. doi: 10.1093/eurpace/euw136
23. Cleland JGF, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547-56. doi: 10.1093/eurheartj/ehd290
24. Risum N, Tayal B, Hansen TF, et al. Identification of typical left bundle branch block contraction by strain echocardiography is additive to electrocardiography in prediction of long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:631-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.020
25. Kuznetsov V, Vinogradova T, Enina T, et al. Influence of atrioventricular junction ablation on survival of patients with congestive heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy in real clinical practice. *Global Heart*. 2014; 9(1):e42-e43.
26. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martine-Ferrer JB, Proclemer A, Morani G, Biffi M, Ricci R, Rordorf R, Mangoni L, Manotta L, Grammatico A, Leyva F, Boriani G. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*. 2018 Oct;20(10):1472-81. doi: 10.1002/ehfj.1117

Поступила 18.01.2018