

## Особенности функционального и эхокардиографического ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного когортного исследования

Ю.В. Ставцева<sup>1</sup>, С.В. Виллевалде<sup>1</sup>, А.С. Воробьев<sup>2</sup>, Д.Н. Фролов<sup>2</sup>,  
Т.А. Гусаим<sup>2</sup>, А.В. Свешников<sup>2</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, <sup>2</sup>ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. Пирогова" Минздрава РФ

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — высокоэффективный метод лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости. Однако клинический и эхокардиографический ответ на вмешательство наблюдается у 60-80% пациентов, что требует изучения дополнительных критериев, которые могут использоваться при отборе больных для СРТ.

**Цель.** Изучение предикторов ответа на СРТ у больных ХСН.

**Материал и методы.** В ретроспективное неконтролируемое одноцентровое исследование включено 45 пациентов (медиана возраста 61 год, 33 мужчины, ишемическая кардиомиопатия у 31), перенесших имплантацию устройства для СРТ с функцией кардиовертера-дефибриллятора. Тяжесть ХСН соответствовала IV функциональному классу по NYHA у 9 (20%) пациентов, III — у 28 (62,2%), II — у 8 (17,8%). Медиана продолжительности комплекса QRS составила 161,1 мс (120-230 мс). Полная блокада левой ножки пучка Гиса была зарегистрирована в 41 (91,1%) случае, полная блокада правой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) — в 4 (8,9%). Медиана продолжительности наблюдения составила 29,3 месяца (10,3-79,3 месяца).

**Результаты.** На вмешательство ответил 31 (72,1%) пациент (полный ответ — 44,2%, изолированный эхокардиографический ответ — 9,3%, функциональный ответ — 18,6%). По данным логистического регрессионного анализа независимыми предикторами эхокардиографического ответа на СРТ были продолжительность комплекса QRS (отношение шансов [ОШ] 1,45, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,06-1,85;  $p=0,01$ ) и показатель TPS-SD (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,10-1,79;  $p=0,04$ ). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности показателей было получено при продолжительности комплекса QRS >150 мс (площадь под ROC-кривой 0,7793, чувствительность — 73,9%, специфичность — 75,0%, точность — 0,7442) и величине TPS-SD >57 мс (площадь под ROC-кривой — 0,8250, чувствительность — 85,71%, специфичность — 75,0%, точность — 0,8049). Независимых предикторов функционального ответа на вмешательство не выявлено.

**Заключение.** При эхокардиографии в режиме тканевого доплера единственным предиктором ответа на СРТ был показатель TPS-SD, который необходимо валидировать в контролируемых клинических исследованиях.

**Ключевые слова.** Сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность.

**Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (3), 73-79.**

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — высокоэффективный метод лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости, который наряду с улучшением функционального состояния и некоторых эхокардиографических параметров, способствует уменьшению смертности и количества госпитализаций по поводу ХСН [1-4]. В соответствии с действующими национальными и международными клиническими рекомендациями вмешательство показано пациентам с ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 35% и продолжительностью комплекса QRS более 120 мс [5,6]. В большинстве исследований клинический и эхокардиографический ответ на вмешательство наблюдался у 60-80% больных, перенесших имплантацию устройства [1]. К факторам, которые могут оказывать влияние на эффективность СРТ, относят этиологию ХСН, пол, морфологию и продолжительность комплекса QRS, которая является единственным маркером диссинхронии, используемым в настоящее время для отбора пациентов.

Следует отметить, что увеличение продолжительности QRS даже у пациентов с типичной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) не всегда свидетельствует о наличии механической диссинхронии. Так, по данным J. Fung и соавт. [7], у некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и БЛНПГ локальные нарушения проводимости могут отсутствовать. При трехмерном анатомическом картировании при наличии типичной БЛНПГ в ряде случаев наблюдалось однородное замедление активации эндокарда, которое встречалось и у здоровых людей. И напротив, у части больных была зарегистрирована отсроченная деполяризация в области задней и боковых стенок левого желудочка.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64.

**ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов (n=45)**

Показатели	Значения
Возраст, лет, медиана (диапазон)	61 (32-81)
Мужчины, n (%)	34 (75,6)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	
Ишемическая кардиомиопатия	31 (68,9)
Инфаркт миокарда	27 (60,0)
Артериальная гипертензия	25 (55,6)
Функциональный класс по NYHA, n (%)	
II	8 (17,8)
III	28 (62,2)
IV	9 (20,0)
Частота госпитализаций за предыдущие 12 месяцев, медиана (диапазон)	2 (0-4)
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (40,0)
Пароксизмальная форма	13 (28,9)
Непароксизмальные формы, n (%)	5 (11,1)
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	
Неустойчивая желудочковая тахикардия	4 (8,9)
Устойчивая желудочковая тахикардия	6 (13,3)
Желудочковая экстрасистолия более 10 в час	10 (22,2)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Сахарный диабет	10 (22,2)
Анемия	8 (17,8)
Хроническая болезнь почек	16 (35,6)
Хронические заболевания легких	4 (8,9)
Электрокардиографические показатели	
Полная БЛНПГ, n (%)	41 (91,1)
Полная БПНПГ, n (%)	4 (8,9)
Продолжительность комплекса QRS, n (%)	
$\geq 150$ мс	27 (60,0)
120-150 мс	18 (40,0)
Комплекс QRS (мс), медиана (диапазон)	161,1 (120-230)
Эхокардиографические показатели ЛЖ	
Фракция выброса, %, медиана (диапазон)	28 (15-36)
КДО (мл), медиана (диапазон)	236 (142-394)
КСО (мл), медиана (диапазон)	164 (95-323)

Таким образом, продолжительность комплекса QRS на поверхностной ЭКГ не всегда позволяет с достаточной точностью охарактеризовать последовательность активации отдельных сегментов миокарда и не является достоверным маркером механической диссинхронии, что требует изучения дополнительных критериев, которые могут использоваться при отборе больных для СРТ [8-10]. Целью исследования было изучение предикторов ответа на СРТ у больных ХСН.

### Материал и методы

В ретроспективное неконтролируемое одноцентровое исследование включено 45 пациентов, перенесших имплантацию устройства для СРТ с функцией кардиовертера-дефибрилятора с июля 2008 г. по июль 2013 г. (табл. 1). Медиана возраста больных составила 61 год. Тяжесть ХСН соответствовала IV функциональному классу по NYHA у 9 (20%) пациентов, III – у 28 (62,2%), II – у 8 (17,8%). Медиана продолжительности наблюдения составила 29,3 месяца (10,3-79,3 месяца).

В базе данных исследования регистрировали основные клинико-демографические показатели. При оценке анамнестических данных учитывали длительность симптомов ХСН, частоту госпитализаций по поводу ХСН, наличие сопутствующих заболеваний. Функциональный статус в соответствии с классификацией NYHA определяли с учетом данных, полученных при анализе медицинских документов.

В ходе наблюдения после вмешательства оценивали функциональный класс ХСН по NYHA (посредством теле-

фонного опроса и/или во время посещения пациентом клиники), проверяли работу и проводили перепрограммирование устройства, ЭКГ и эхокардиографию.

По ЭКГ оценивали ритм сердца, морфологию комплекса QRS и продолжительность базовых интервалов (PQ, QRS, QT). Поскольку величина комплекса QRS может быть занижена при автоматическом измерении, данный параметр дополнительно измеряли вручную. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на оборудовании экспертного класса (аппарат Vivid 7, General Electrics, США). Во время процедуры использовали стандартные проекции, обеспечивающие регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации. Метод оценки глобальной сократимости левого желудочка (метод Тейхольца или метод Симпсона) выбирали с учетом различных факторов (возможность визуализации, наличие нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка) в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении. Помимо стандартного протокола эхокардиографии оценивали параметры механической диссинхронии в М-режиме, режиме импульсно-волнового и тканевого доплера (табл. 2) [11,12].

*Определение ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.* При оценке эффективности вмешательства использовали следующие конечные точки [13]:

- Смертность и госпитализации по поводу ХСН.
- Функциональный ответ (ФО) на СРТ: уменьшение выраженности ХСН на один и более функциональный класс (NYHA).
- Эхокардиографический ответ (ЭО) на СРТ: уменьшение конечного систолического объема (КСО) левого желудочка на 15% и более.

Полным ответом (ПО) на вмешательство считали сочетание функционального и эхокардиографического ответа, частичным – только функциональный или эхокардиографический ответ. Функциональный и эхокардиографический ответ оценивали не ранее, чем через 6 месяцев после имплантации устройства.

*Статистический анализ.* Для первичной обработки данных использовали методы описательной статистики (данные представлены в виде медианы [диапазона значений]). При оценке межгрупповых различий для количественных переменных применяли U-критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением полученных результатов. С целью определения межгрупповых различий для качественных переменных строили таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в логистический регрессионный анализ. Для определения значений переменных, позволяющих предсказать ответ на СРТ, строили ROC-кривые. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica (версия 8.0).

### Результаты

*Смертность и госпитализации по поводу ХСН.* За период наблюдения умерли два (5,7%) пациента. Один случай смерти был обусловлен инфекционным эндокардитом, диагностированным через 2 месяца после вмешательства. У одного пациента смерть скорее всего была следствием прогрессирования ХСН (продолжительность наблюдения 8 месяцев). Пять (11,1%) пациентов выбыли из-под наблюдения в связи с утратой контакта. Они

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ТАБЛИЦА 2. Параметры механической диссинхронии, используемые в исследовании**

Параметр	Международное наименование	Референсное значение	Метод оценки
<i>Атриовентрикулярная диссинхрония</i>			
Время наполнения левого желудочка в процентах RR	Left ventricular filling time (LVFT)	≥40%	ИВД
<i>Межжелудочковая диссинхрония</i>			
Межжелудочковая механическая задержка	Inter-ventricular mechanical delay (IVMD)	<40 мс	ИВД
<i>Внутрижелудочковая диссинхрония</i>			
Степень механической задержки между пиками систолического утолщения межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка	Septal-to-posterior wall motion delay (SPWMD)	<130 мс	М-режим, ТД в режиме продольной деформации
Задержка между пиками систолической скорости межжелудочковой перегородки и боковой стенки левого желудочка	Time to peak systolic velocity in ejection phase at basal septal and basal lateral segments (Ts-lateral-septal delay)	<60 мс	ТД в импульсно-волновом режиме и в режиме визуализации скоростей
Постсистолическое смещение боковой стенки левого желудочка	Lateral wall post-systolic displacement (LWPSD)	<0 мс	М-режим, ИВД
Величина стандартного отклонения времени до пика скорости систолического сокращения 6 сегментов левого желудочка	SD of Ts of 6 basal LV segments (Ts-SD6)	<36,5 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Величина стандартного отклонения времени до пика скорости систолического сокращения 12 сегментов левого желудочка	SD of Ts in 12 basal and mid LV segments (Ts-SD12)	<33 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Максимальная задержка электромеханического интервала по 12 сегментам левого желудочка	Maximal delay in Ts in 12 basal and mid LV segments (Ts-max12)	<100 мс	ТД в режиме визуализации скоростей
Величина стандартного отклонения времени до пика продольной деформации 12 сегментов левого желудочка	Standard deviation of the averaged time-to-peak-strain (TPS-SD)	<60 мс	ТД в режиме продольной деформации

Примечание: ТД – тканевый доплер; ИВД – доплер в импульсно-волновом режиме

были включены в анализ эффективности СРТ, так как во всех случаях имелись клинические, электро- и эхокардиографические данные, полученные более чем через 6 месяцев после имплантации устройства.

**Функциональный и эхокардиографический ответ на СРТ** (рис. 1). Ответ на вмешательство наблюдался у 31 (72,1%) пациента (ПО 44,2%, ЭО 9,3%, ФО 18,6%). Выявлены следующие особенности эхокардиографического ответа на СРТ: КСО уменьшился более чем на 30% у 15 (34,9%) пациентов (суперреспондеры), на 15-30% – у 9 (20,9%) пациентов (респондеры), менее чем на 15% – у 13 (30,2%) пациентов (нон-респондеры). У 6

**ТАБЛИЦА 3. Показатели, которые достоверно отличались у пациентов с эхокардиографическим ответом и без эхокардиографического ответа на вмешательство**

Параметр	ЭО (+)	ЭО (-)	p
Натрий, ммоль/л	141,5 (135,4-149,4)	138,7 (128,7-149,4)	0,005
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,4-5,6)	5,6 (4,1-7,7)	0,003
Длительность QRS, мс	171,5 (130-230)	135 (120-200)	0,002
TPS-SD, мс	71,0 (44,9-159,6)	47,8 (26,5-100,7)	0,0004

**Рис. 1. Частота функционального и эхокардиографического ответа на СРТ.**

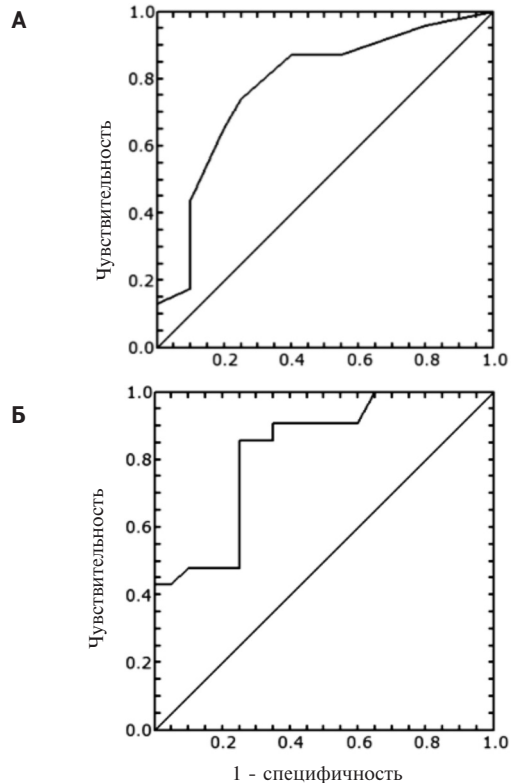
(14,0%) больных КСО увеличился на 15% и более (отрицательные респондеры). Среди 27 пациентов, у которых был зарегистрирован ФО на вмешательство, выраженность ХСН уменьшилась на один функциональный класс у 15 (55,6%) больных, на два – у 10 (37,0%), на три – у 2 (7,4%).

**Предикторы эхокардиографического ответа на СРТ.** Между группами пациентов, у которых наблюдался (n=24) и отсутствовал (n=19) эхокардиографический ответ на СРТ, выявлены статистически значимые различия сывороточных концентраций натрия и холестерина, продолжительности комплекса QRS и параметра внутрижелудочковой диссинхронии TPS-SD (табл. 3). По данным логистического регрессионного анализа независимыми предикторами эхокардиографического ответа на СРТ были продолжительность комплекса QRS (отношение шансов [ОШ] 1,45, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,06-1,85; p=0,01) и показатель TPS-SD (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,10-1,79; p=0,04). Пограничные значения установленных предикторов эффективности СРТ, позволяющих прогнозировать эхокардиографический ответ на вмешательство, определяли с помощью ROC-анализа (рис. 4, табл. 4). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности показателей было получено при продолжительности комплекса QRS >150 мс и величине параметра TPS-SD >57 мс.

**Предикторы функционального ответа на СРТ.** Между группами пациентов, у которых наблюдался и отсутствовал функциональный ответ на СРТ, были выявлены статистически значимые различия массы тела, площади поверхности тела, индекса массы тела и частоты госпитализаций по поводу ХСН (табл. 5). По данным множественного регрессионного анализа ни один из этих показателей не был независимым предиктором функ-

**ТАБЛИЦА 4. Основные данные ROC-анализа для продолжительности комплекса QRS и параметра TPS-SD**

Параметр	Пограничное значение	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность
Продолжительность QRS, мс	150	0,7793	73,9	75,0	0,7442
TPS-SD, мс	57	0,8250	85,7	75,0	0,8049

**Рис. 4. ROC-кривые для продолжительности комплекса QRS (А) и параметра TPS-SD (Б)**

ционального ответа на СРТ.

Различия между группами больных с полным и частичным ответом на СРТ. Между группами пациентов с полным ответом (n=19), частичным ответом (n=12) и без ответа (n=12) на СРТ были продемонстрированы статистически значимые различия сывороточных концентраций натрия и холестерина, продолжительности QRS и параметра внутрижелудочковой диссинхронии TPS-SD (табл. 6).

### Обсуждение

Отсутствие ответа на СРТ у пациентов с формальными показаниями к вмешательству, по крайней мере, в некоторых случаях может быть обусловлено отсутствием механической диссинхронии [14,15]. Хотя в ранних работах было продемонстрировано значение механической диссинхронии в качестве прогностического фактора и потенциального критерия для отбора больных [15-19], в первом многоцентровом исследовании PROSPECT (Predictors of Response to CRT trial) ни один из эхокардиографических маркеров механической диссинхронии не обладал достаточными чувствительностью и специфичностью при прогнозировании

эффективности вмешательства [13]. Следует отметить, что исследование PROSPECT обладало рядом ограничений, которые затрудняют его интерпретацию [20-22]. Так, полученные результаты могут быть, хотя бы отчасти, объяснены используемыми в исследовании эхокардиографическими критериями механической диссинхронии, влиянием сопутствующих факторов на клинические исходы ХСН, дефектами отбора пациентов и подготовки специалистов, принимавших участие в исследовании. У некоторых пациентов, включенных в исследование, на эффективность вмешательства могли повлиять особенности локализации рубцовых поражений миокарда левого желудочка, тяжелая митральная регургитация, выраженная легочная гипертензия, невозможность оптимального позиционирования левожелудочкового электрода и особенности программирования ресинхронизирующего устройства [23-25]. Таким образом, исследование PROSPECT не позволяет сделать окончательный вывод о роли эхокардиографии при оценке механической диссинхронии для прогнозирования ответа на СРТ.

**Обоснование выбора конечных точек исследования.** При планировании исследований, посвященных СРТ, большое значение имеет определение ответа на вмешательство, которое значительно различается в отдельных работах [26,27]. По данным ранее опубликованных исследований к важнейшим прогностическим факторам можно отнести эхокардиографические признаки обратного ремоделирования левого желудочка. Так, в работе С. Yu и соавт. у 141 пациента (продолжительность наблюдения 695 дней) уменьшение КСО более чем на 10% после имплантации устройства для СРТ сопровождалось статистически значимым снижением количества сердечно-сосудистых событий (смертность от всех причин 6,9%) [28]. По данным проспективного регистра с медианой наблюдения 4,4 года, в который были включены 398 пациентов, продемонстрировано независимое прогностическое значение изменений фракции выброса и КСО левого желудочка через 3 месяца после имплантации устройства для СРТ [29].

Следует отметить, что у некоторых пациентов, несмотря на улучшение клинического состояния, признаки обратного ремоделирования ЛЖ могут отсутствовать [30,31]. Так, по данным 15 наиболее крупных

**ТАБЛИЦА 5. Показатели, которые достоверно отличались у пациентов с ФО и без ФО**

Параметр	ФО (+)	ФО (-)	p
Масса тела, кг	94 (50-120)	99 (78-124)	0,03
Площадь поверх. тела, м <sup>2</sup>	2 (1,5-2,5)	2 (1,9-2,6)	0,02
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31 (20,8-38,5)	33 (25,6-38,9)	0,04
Частота госпитализаций по поводу ХСН за 12 месяцев	3 (0-4)	2 (0-4)	0,03

**ТАБЛИЦА 6. Показатели, которые достоверно отличались у пациентов с полным, частичным ответом и без ответа на вмешательство**

Параметр	ПО	ЧО	ЭО/ФО нет
Натрий, ммоль/л*	141,5 (135,4-149,4)	142,0 (128,7-149,4)	138,3 (131,0-143,2)
Холестерин, ммоль/л**	4,44 (3,36-5,61)	4,05 (3,97-5,7)	5,69 (4,17-7,70)
Продолжительность QRS, мс†	170 (120-230)	142 (120-180)	130 (120-200)
TPS-SD, мс‡	81,7 (43,9-159,6)	71,7 (37,4-110,8)	50,3 (26,5-93,2)

Примечание: ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, ЭО/ФО нет – отсутствие эхокардиографического и функционального ответа. \* $p=0,023$  для ПО и ЭО/ФО нет; \*\* $p=0,045$  для ПО и ЭО/ФО нет; † $p=0,029$  для ПО и ЭО/ФО нет; ‡ $p=0,035$  для ПО и ЧО; †† $p=0,007$  для ПО и ЭО/ФО нет

исследований частота клинического и эхокардиографического ответа различалась на 10% и составила 66,9% и 56,9%, соответственно [4]. Несмотря на то, что полученные результаты могут быть обусловлены эффектом плацебо и системной ошибкой, для субъективных методов оценки состояния больного потенциально характерна большая чувствительность, что позволяет выявить менее выраженные изменения, обусловленные СРТ.

*Параметры механической диссинхронии.* В ранее опубликованных исследованиях не подтверждено значение времени диастолического наполнения левого желудочка в качестве предиктора ответа на СРТ, что согласуется с результатами данной работы. Установлено, что величина межжелудочковой механической задержки (параметр IVMD) является предиктором сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования симптомов у пациентов с ХСН. В некоторых исследованиях данный показатель, при использовании пограничного значения 40-50 мс, обладал прогностической ценностью при отборе больных для СРТ [32]. Хотя IVMD является сравнительно простым и воспроизводимым параметром при использовании стандартного оборудования [15], для него характерна низкая специфичность. В исследовании J. Вах и соавт. величина IVMD практически не отличалась у пациентов, у которых наблюдался ( $n=59$ ; IVMD  $47\pm 34$  мс) и отсутствовал ( $n=21$ ; IVMD  $49\pm 49$  мс) ответ на СРТ [25]. В исследовании SCART ( $n=133$ ) продолжительность IVMD  $>44$  мс была независимым предиктором эффективности вмешательства с чувствительностью 66% и специфичностью 55% [33]. В нашем исследовании величина IVMD не являлась независимым предиктором ответа на СРТ, что совпадает с результатами других работ [33,34].

На данный момент наиболее изученным методом эхокардиографической оценки параметров механической диссинхронии у пациентов с показаниями к СРТ является тканевый доплер в режиме визуализации скоростей, который используется при анализе показателей Ts-lateral-septal delay, Ts-SD6, Ts-SD12, Ts-max12 [11]. Данные о возможности применения представленных параметров при прогнозировании ответа на СРТ носят противоречивый характер, что потенциально может быть связано с ограничениями исследования (оператор-зависимая вариабельность результатов, зависимость от угла наклона) и отражено в результатах более крупных исследований [35,36].

В нашем исследовании величина стандартного отклонения времени до пика продольной деформации

12 сегментов левого желудочка (TPS-SD) была единственным параметром механической диссинхронии, который по данным логистического регрессионного анализа обладал независимой прогностической ценностью в отношении эхокардиографического ответа на СРТ. Говоря о показателях деформации миокарда в целом, следует отметить, что степень и скорость механической деформации не подвержены влиянию движений грудной клетки и рядом расположенных сегментов миокарда [37]. Однако расчет данных параметров представляет затруднения при сферической геометрии левого желудочка, характерной для пациентов с ХСН, что требует специальной подготовки оператора.

В некоторых работах была продемонстрирована роль параметров деформации миокарда в качестве предикторов ответа на СРТ [38-40]. Так, в исследовании O. Breithardt и соавт. был сделан вывод о низкой точности параметров скорости сокращения по сравнению с параметрами деформации отдельных сегментов миокарда, особенно у пациентов с ИБС [38]. В работе P. Sogaard и соавт. наличие внутрижелудочковой механической диссинхронии, подтвержденной при анализе продольной деформации миокарда в режиме тканевого доплера, было независимым предиктором увеличения фракции выброса левого желудочка после имплантации устройства для СРТ [39,40]. В двух других исследованиях было продемонстрировано прогностическое значение параметра TPS-SD, превышение порогового значения которого сопровождалось уменьшением КСО левого желудочка на фоне СРТ [36,41].

В нашей работе не было идентифицировано независимых предикторов функционального ответа на СРТ, что может быть обусловлено небольшим количеством пациентов с изолированным функциональным ответом и неоднородностью изучаемой популяции, характерной для исследований с аналогичным дизайном.

### Заключение

Несмотря на результаты исследования PROSPECT, эхокардиографические методы оценки механической диссинхронии продолжают привлекать внимание исследователей. По данным большинства научных работ параметры механической диссинхронии, которые оцениваются с помощью визуализационных исследований, являются независимыми маркерами долгосрочной выживаемости пациентов с ХСН, что делает данные показатели клинически значимыми. Наибольший интерес представляют новые методы ультразвуковой визуа-

лизации сердца, среди которых следует отметить тканевый доплер, speckle-tracking и 3D-эхокардиографию. В нашей работе при использовании тканевого доплера единственным эхокардиографическим предиктором ответа на СРТ был показатель TPS-SD, который необходимо валидировать в контролируемых клинических исследованиях.

1. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49.
4. Bax JJ, Gorcsan J III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1933–1943.
5. M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;34(29):2281–329.
6. Бокерия Л.А., Ревиншилы А.Ш., Голицын С.П. и соавторы. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М. 2013.
7. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, Sanderson JE. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004;90:17–9.
8. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54–60.
9. Yu CM, Yang H, Lau CP, et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(2 Pt 1):562–70.
10. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544–9.
11. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA: American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: Recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191–213.
12. Galderisi M, Cattaneo F, Mondillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovascular Ultrasound* 2007;5:28.
13. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–16.
14. Gorcsan J, Tanabe M, Bleeker GB et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1476–83.
15. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–40.
16. Bleeker G, Mollema S, Holman E et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2007;116:1440–8.
17. Bax JJ, Molhoek SG, Marwick TH et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:94–7.
18. Penicka M, Bartunek J, De Brune B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978–83.
19. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66–73.
20. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1960–4.
21. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2326–37.
22. Yu CM, Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Critical appraisal of methods to assess mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:18–28.
23. Birnie DH, Tang AS. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:20–6.
24. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy - current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1117–24.
25. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: part I - issue before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153–67.
26. Kandala J, Altman RK, Park MY. Clinical, laboratory, and pacing predictors of CRT response. *J Cardiovasc Trans Res* 2012;5:196–212.
27. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current

criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;121:1985–91.

28. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580–6.
29. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, et al. The magnitude of reverse remodeling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;29:2497–505.
30. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260–3.
31. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470–7.
32. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2007;28:1827–34.
33. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: The Selection of Candidates for CRT (SCART) Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29 Suppl 2:S11–9.
34. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571–8.
35. De Boeck BW, Meine M, Leenders GE, et al. Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2008;10(3):281–90.
36. Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, et al. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. *Circulation* 2008;117(20):2617–25.
37. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313–27.
38. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:486–94.
39. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723–30.
40. Sogaard P, Hassager C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:447–51.
41. Wiliński J, Czarnańska D, Wojciechowska W. Baseline tissue Doppler imaging-derived echocardiographic parameters and left ventricle reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy introduction. *Arch Med Sci Oct* 2011;7(5):813–22.

## Clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure

Yu.V. Stavtseva, S.V. Villevalde, A.S. Vorobiev, D.N. Frolov, T.A. Gusaim, A.V. Sveshnikova, Zh.D. Kobalava

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective treatment for heart failure with QRS prolongation. Despite proved benefit approximately 30–40% of patients are considered nonresponders in clinical trials.

**Aim.** To study additional selection criteria for CRT.

**Materials and methods.** Forty five patients, who received CRT at our institution, were enrolled in retrospective, uncontrolled, single-center clinical trial (median age 61 years, 75.6% males, ischemic cardiomyopathy – 68.9%; NYHA functional class II, III, IV 17.8, 62.2, 20%, respectively). Median QRS duration was 161.1 ms (120–230). 41 patients (91.1%) had left bundle branch block (LBBB), and 4 (8.9%) had non-LBBB QRS morphology. The median of follow-up was 29.3 months (10.3–79.3).

**Results.** Overall response rate was 72.1%. Significant reduction in LVESV and clinical improvement were noted in 44.2% of patients. Four (9.3%) and 8 (18.6%) patients showed either echocardiographic or clinical response to CRT, respectively. Two (4.4%) patients died, and 5 (11.1%) patients were lost to follow-up. Multivariable logistic analysis revealed that only pre-implant QRS duration (odds ratio [OR]

1.45, 95% confidence interval [CI] 1.06-1.85,  $p=0.01$ ) and standard deviation of the averaged time-to-peak strain (TPS-SD, ms) of 12 middle and basal LV segments (OR 1.44, 95% CI 1.01-1.079,  $p=0.04$ ) could predict echocardiographic response to CRT. A pre-implant QRS duration of 150 ms was the cut-off value that identified responders with 73.9% sensitivity and 75.0% specificity. A pre-implant TPS-SD of 57.0 ms

identified responders with 85.7% sensitivity and 75.0% specificity. In this study we couldn't identify independent predictors of clinical response.

**Conclusion.** Intraventricular mechanical dyssynchrony may help to identify CRT responders.

**Key words.** *CRT, chronic heart failure.*

*Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (3), 73-79.*

## Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики

Н.А. Мухин<sup>1</sup>, А.Д. Мешков<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>,  
В.Д. Щербакова<sup>2</sup>, В.А. Манукова<sup>3</sup>, Д.С. Исмаилова<sup>4</sup>, О.В. Эксаренко<sup>4</sup>,  
Ю.А. Перова<sup>1</sup>, В.В. Казарина<sup>1</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

<sup>2</sup>Клиника нервных болезней УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,

<sup>3</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт глазных болезней

**Цель.** Изучить клинические проявления, методы ранней диагностики и исходы гигантоклеточного артериита (ГКА).

**Материал и методы.** В исследование включали пациентов с ГКА, диагностированным на основании критериев Американской коллегии ревматологов. Больным проводили цветное дуплексное сканирование височных артерий ( $n=42$ ), ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты ( $n=31$ ), биопсию височной артерии ( $n=10$ ), магнитно-резонансную ангиографию ( $n=5$ ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-дезоксиглюкозой ( $n=23$ ). Выживаемость анализировали с помощью метода Каплана-Мейера.

**Результаты.** Первыми проявлениями ГКА чаще всего были головная боль (78,3%), лихорадка (70,4%) и ревматическая полимиалгия (47,8%), в то время как нарушения зрения, “хромота” нижней челюсти, боль в языке, чувствительные расстройства встречались значительно реже. Изменения височных артерий при цветном дуплексном сканировании выявили у 47,2% больных, а накопление <sup>18</sup>F-дезоксиглюкозы в области грудной и брюшной аорты, общих сонных, подключичных и других крупных артерий при ПЭТ — у 82,4%. У 63,6% больных для профилактики рецидивов потребовалась длительная поддерживающая терапия глюкокортикостероидами, в том числе у 30,4% — в сочетании с метотрексатом или другими иммуносупрессивными препаратами. Расчетная выживаемость больных в течение 5 и 10 лет составила 97,1% и 95,0%, соответственно.

**Заключение.** Хотя выживаемость больных ГКА высокая, для профилактики осложнений и рецидивов большинству из них требуется длительная поддерживающая

терапия глюкокортикостероидами и/или другими иммуносупрессивными препаратами.

**Ключевые слова.** *Гигантоклеточный васкулит, течение, выживаемость, исходы, лечение.*

*Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (3), 79-85.*

Гигантоклеточный артериит (ГКА; болезнь Хортона, височный артериит) — это васкулит крупных и средних артерий, развивающийся в возрасте старше 50 лет, характеризующийся преимущественным поражением аорты и/или ее основных ветвей (обычно гранулематозным) и часто сочетающийся с ревматической полимиалгией [1-4]. Основные клинические проявления ГКА связаны с поражением черепных артерий (головная боль, изменения височных артерий, ухудшение зрения и др.), аорты и ее ветвей, ревматической полимиалгией и признаками системного воспаления. При ГКА часто поражаются височные артерии, однако использовать термин “височный артериит” не рекомендуется [5,6], так как изменения стенки этих артерий отмечаются далеко не у всех больных.

Диагностика ГКА часто вызывает трудности, особенно у людей пожилого и старческого возраста, когда даже типичные симптомы нередко трактуются как проявления более распространенных заболеваний. Следует отметить, что заболеваемость ГКА у людей старше 50 лет достаточно высокая и достигает 29 на 100 000 [7], а истинная распространенность может быть еще выше [8]. Важность своевременной диагностики ГКА определяется возможностью эффективного лечения, которое обычно приводит к быстрому купированию клинических проявлений и позволяет избежать серьезных осложнений. Целью исследования было изучение кли-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней