

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кузнецов В. А., Шебеко П. В., Енина Т. Н., Мельников Н. Н.

Цель. Изучить влияние сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ходе ретроспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 22 больных с ХСН (14 (63,6%) — мужчин, средний возраст — 50 ± 10 лет) с кардиомиопатией (КМП) ишемического и неишемического генеза преимущественно II—III функционального класса (ФК) СН (NYHA) с имплантированными устройствами для СРТ. Всем больным исходно и в динамике были выполнены электрокардиография (ЭКГ), тест 6-минутной ходьбы (Т 6Х), эхокардиография (ЭхоКГ), анализ ВРС в покое и при выполнении активной ортостатической пробы (АОП). Средний срок наблюдения составил 12,5 [9,3;13,3] мес. Согласно динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) пациенты с СРТ-устройствами были разделены на 2 группы: 11 человек, у которых КСО ЛЖ снижался на 15% и более (респондеры), и 11 человек, у которых снижение КСО ЛЖ составило менее 15% (нереспондеры).

Результаты. Исходно у нереспондеров были достоверно более высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и большие размеры правого желудочка (ПЖ). Исходно в группе респондеров был выявлен достоверный прирост LF/HF, а также достоверное уменьшение значений показателей SDNN и TP при вставании. В конце срока наблюдения показатель LF/HF достоверно прирастал только в группе респондеров. В группе нереспондеров достоверных изменений показателей ВРС при выполнении АОП исходно и в динамике выявлено не было.

Заключение. СРТ оказывает положительное модулирующее влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных с ХСН. Сохранность симпатической реактивности в АОП может быть использована в качестве предиктора хорошего ответа на СРТ.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 87–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-87-92>

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, активная ортостатическая проба, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизация.

Филиал ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии РАМН, Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, зав. научным отделом инструментальных методов исследования, директор Филиала, Шебеко П. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Енина Т. Н. — д.м.н., ст.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Мельников Н. Н. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

shebeko.polina@yandex.ru

АОП — активная ортостатическая проба, ВНС — вегетативная нервная система, ВРС — вариабельность ритма сердца, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНС — симпатическая нервная система, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, Т 6Х — тест шестиминутной ходьбы, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, HF — high frequency — высокочастотная составляющая спектра ВРС, LF — low frequency — низкочастотная составляющая спектра ВРС, LF/HF — индекс вегетативного баланса, pNN50 — количество пар соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов R-R, RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами R-R, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки, TP — total power — общая мощность спектра, VLF — very low frequency — очень низкочастотная составляющая спектра ВРС.

Рукопись получена 03.10.2013

Рецензия получена 09.11.2013

Принята к публикации 16.11.2013

THE INFLUENCE OF CARDIAC RESYNCHRONIZING THERAPY ON VEGETATIVE HEART RHYTHM REGULATION IN INDIVIDUALS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Kuznetsov V. A., Shebeko P. V., Enina T. N., Melnikov N. N.

Aim. To study the influence of cardiac resynchronizing therapy (CRT) on autonomous cardiac regulation during follow-up in patients (pts) with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 22 pts (14 (63,6%) males, mean age $50 \pm 10,0$ years) with implanted cardiac resynchronization devices were examined. 14 (63,6%) pts had ischemic cardiomyopathy, 12 pts (54,6%) were in NYHA class II, 6(27,3%) — III, 4(18,1%) — IV. Mean follow-up was 12,5 [9,3;13,3] months. Heart rate variability (HRV) analysis was performed on 5-minute ECG recordings made at rest and in active orthostatic test (AOT). Echocardiographic and electrocardiographic parameters were estimated. Pts with a decrease in left ventricular end-systolic volume $\geq 15\%$ was classified as responders ($n=11$ — gr.I) and $<15\%$ — non-responders ($n=11$ — gr. II).

Results. At baseline in gr.II higher pulmonary artery systolic pressure (PASP) and right ventricle dimension were detected. At baseline in gr.I significant LF/HF increase, SDNN and TP decrease in AOT were observed. During prospective study

in gr.I LF/HF increase in AOT was significant and LF and LF% were higher as compared with initial. At baseline and during follow-up in gr.II HRV parameters were unchanged.

Conclusion. CRT exerts positive influence on autonomic cardiac regulation in CHF patients. Preservation of sympathetic reactivity in AOT probably can be used as a marker of a good CRT response.

Russ J Cardiol 2014; 10 (114): 87–92

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-87-92>

Key words: heart rate variability, active ortostatic probe, chronic heart failure, cardiac resynchronization.

¹Affiliation of FSBI Scientific-Research Institute of Cardiology of RAMS, Tyumen Cardiovascular Dispensary, Tyumen, Russia.

В соответствии с современной моделью патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) это состояние рассматривается, прежде всего, как патология нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения и возникающего, в связи с этим, вегетативного дисбаланса [1]. Анализ variability ритма сердца (ВРС) является весьма информативным неинвазивным методом диагностики, позволяющим качественно и количественно оценить состояние отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [2]. Выявить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы, а также скрытые нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с ХСН возможно с помощью проведения активной ортостатической пробы (АОП) [3].

В настоящее время стандартом лечения больных с выраженной ХСН, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [4]. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования доказали эффективность СРТ в отношении улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, снижения частоты госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности и смертности от ХСН [5].

Однако, несмотря на хорошие результаты применения СРТ в лечении больных с выраженной ХСН, часть пациентов не отвечают на эту терапию (так называемые “нереспондеры”) [6]. В связи с этим поиск предикторов ответа на СРТ в дооперационном периоде, а также изучение влияния СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца остаются крайне актуальными.

Цель работы — изучить влияние СРТ на показатели ВРС у больных с ХСН в ходе ретроспективного наблюдения.

Материал и методы

Было обследовано 22 пациента с ХСН с наличием синусового ритма, включенных в “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии”[©] [7], которым были имплантированы устройства для СРТ. Отбор пациентов для СРТ производили в соответствии с ранее опубликованными критериями [8].

Из 22 обследуемых 14 (63,6%) больных с ХСН были мужского пола. Средний возраст пациентов составил 50 ± 10 лет. У 14 пациентов (63,6%) кардиомиопатия (КМП) была ишемического генеза, а у 8 (36,4%) — неишемического. У 12 пациентов (54,6%) исходно был верифицирован II функциональный класс (ФК) СН (NYHA), у 6 (27,3%) — III, у 4 (18,1%) — IV; 7 (31,8%) пациентов в анамнезе имели инфаркт миокарда, 1 (4,5%) — сахарный диабет, 15 (68,2%) — артериальную гипертонию. Обследование больных с ХСН проводилось исходно и в сроки

от 12,5 [9,3;13,3] мес. после имплантации устройств для СРТ и включало в себя: электрокардиографию (ЭКГ), тест 6-минутной ходьбы (Т 6Х), эхокардиографию (ЭхоКГ), анализ ВРС на коротких участках записи ЭКГ (300 кардиоинтервалов) в покое и при выполнении АОП с изучением общепринятых временных (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральных (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) показателей.

Согласно динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) пациенты с СРТ-устройствами были разделены на 2 группы: 11 человек, у которых КСО ЛЖ снижался на 15% и более (респондеры), и 11 человек, у которых снижение КСО ЛЖ составило менее 15% (нереспондеры) [6].

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ SPSS, версия 17.0 для Windows. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как $M \pm sd$ (где M — среднее значение, sd — стандартное отклонение); в случае ненормального распределения — как медиана с интерквартильным размахом ($M [25;75]$). Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при ненормальном — в случае межгруппового сравнения использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни, в случае внутригруппового — критерий Вилкоксона. При сравнении дискретных переменных был использован χ^2 критерий Пирсона. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности изучаемых факторов был выполнен ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

В ходе ретроспективного исследования нами были проанализированы клинико-морфо-функциональные параметры пациентов в группах респондеров и нереспондеров. Несмотря на отсутствие достоверных различий по частоте инфарктов в группах респондеров и нереспондеров, размер асинергии в группе респондеров был достоверно меньше, чем в группе нереспондеров (табл. 1).

Исходно в группе нереспондеров были достоверно более высокие значения СДЛА и большие размеры правого желудочка, что свидетельствует о наличии изначально более выраженной легочной гипертензии у больных, вошедших в эту группу. В литературе показано, что сам факт наличия правожелудочковой дисфункции является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с ХСН. Предполагается, что вовлечение ПЖ в патологический процесс развития ХСН может способствовать увеличению субстрата, ответственного за появление злокачественных желудочковых аритмий, повышая, тем самым, риск внезапной смерти [9]. Выявленная в нашем

Таблица 1

Клиническая характеристика респондеров и нереспондеров

	Респондеры (n=11)	Нереспондеры (n=11)	p
Средний возраст	55±7,1 года	50±11,8 года	нд
Пол муж/жен	6/5 (54,5/45,5%)	8/3 (72,7/27,3%)	нд
КМП ишемического генеза	7 (63,6%)	7 (63,6%)	нд
ИМ в анамнезе	2 (18,2%)	5 (45,5%)	нд
Размер асинергии ЛЖ	0,9±3,0%	21,4±25,9%	0,040
ПБЛНПГ	8 (72,7%)	6 (54,5%)	нд
АГ в анамнезе	8 (72,7%)	7 (63,6%)	нд
СД в анамнезе	1 (9,1%)	1 (9,1%)	нд

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Динамика клинико-морфо-функциональных характеристик больных с ХСН и разным ответом на СРТ в ходе ретроспективного исследования

	Респондеры (n=11)		p	Нереспондеры (n=11)		p
	До СРТ	Через 1 год СРТ		До СРТ	Через 1 год СРТ	
Т 6Х, м	297,9±82,1	385,7±56,5	0,007	307,4±147,9	318,8±123,2	нд
NYHA класс			0,001			нд
I		3 (27,3%)			1 (9,1%)	
II	6 (54,5%)	7 (63,6%)		6 (54,5%)	1 (9,1%)	
III	4 (36,4%)	1 (9,1%)		2 (18,2%)	9 (81,8%)	
IV	1 (9,1%)			3 (27,3%)		
Продолжительность QRS, мс	163,3±24,9	156,6±22,5	нд	152,6±20,1	161,3±24,5	нд
ЛП, мм	48,2±4,5	44,9±5,3	0,002	48,5±6,1	45,3±6,7	нд
ПЖ, мм	27,6±2,3*	26,0±1,6	нд	33,0±7,1*	29,0±4,4	нд
КДР ЛЖ, мм	66,5±5,9	61,2±8,0	<0,001	68,91±8,5	66,3±10,5	0,001
КСР ЛЖ, мм	162,9±43,5	115,9±49,9	<0,001	173,0±61,0	157,0±70,9	0,018
КДО ЛЖ, мл	233,3±45,2	192,2±60,9	0,001	251,1±71,5	232,1±85,5	0,001
КСО ЛЖ, мл	163,3±41,4	115,6±50,2	<0,001	180,1±58,5	157,3±76,6	0,011
ФВЛЖ, %	30,6±4,3	41,3±7,7	<0,001	29,5±5,1	34,3±10,4	нд
СДЛА, мм рт.ст.	34,9±7,4*	25,4±2,7	нд	50,3±9,9*	39,4±13,9	нд

Примечание: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, Т 6Х — тест шестиминутной ходьбы, NYHA класс — функциональный класс хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Примечание: * — $p < 0,05$ исходно между группами респондеров и нереспондеров.

Таблица 3

Степень изменения эхокардиографических параметров больных с ХСН и разным ответом на СРТ в ходе ретроспективного исследования

	Респондеры (n=11)	Нереспондеры (n=11)	p
Δ КДР ЛЖ, мм	-5,00±2,9	-2,4±1,3	0,025
Δ КСР ЛЖ, мм	-47,0±21,2	-16,0±14,7	0,002
Δ КДО ЛЖ, мм	-39,7±23,9	-17,9±8,8	0,020
Δ КСО ЛЖ, мм	-47,2±21,3	-18,6±13,6	0,004

Сокращения: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.

исследовании связь между функцией ПЖ и степенью ответа на СРТ у больных с ХСН предполагает возможность эффективного применения оценки правожелудочковой дисфункции с целью предсказания хорошего ответа на СРТ.

К концу срока наблюдения в обеих группах было отмечено достоверное уменьшение конечно-систолических и конечно-диастолических размеров и объемов ЛЖ (табл. 2). Однако степень уменьшения этих показателей в группах была разной: в группе респондеров

Таблица 4

Динамика показателей ВРС в группе респондеров в ходе ретроспективного исследования (n=11)

	Исходно		p	Через 1 год СРТ		p
	Покой	АОП		Покой	АОП	
SDNN, мс	18,0 [13,0;21,0]	13,0 [10,0;18,0]	0,006	29,0 [14,0;34,3]	16,0 [15,0;36,3]	нд
RMSSD, мс	15,0 [8,0;20,0]	6,0 [4,0;11,0]	нд	20,5 [11,3;33,5]	8,5 [7,8;33,8]	нд
PNN50, %	1,0 [0,6;9]	1,0 [0,2;1]	нд	3,1 [0,5;8,7]	1,8 [0;11,8]	нд
TP, мс ²	307,0 [171,0;422,0]	159,0 [101,0;321,0]	0,029	802,5 [184,3;1120,3]	259,0 [215,8;1339,5]	нд
LF/HF	1,8 [0,7;3,3]	4,0 [1,9;5,9]	0,033	1,2 [0,8;3,0]	5,4 [2,0;8,8]	0,026
VLF, мс ²	148,0 [112,0;236,0]	124,0 [65,0;245,0]	нд	289,5 [98,3;626,0]	187,5 [145,3;734,8]	нд
VLF, %	59,2 [53,2;69,6]	76,5 [51,0;88,4]	нд	58,2 [24,9;74,1]	67,8 [47,6;74,3]	нд
LF, мс ²	27,0 [15,0;58,0]	13,0* [7,0;38,0]	нд	60,0 [9,0;160,5]	54,5* [26,0;150,3]	нд
LF, %	8,5 [6,8;13,2]	8,6* [5,1;16,0]	нд	6,7 [4,2;17,8]	16,6* [8,4;23,4]	нд
HF, мс ²	117,0 [23,0;134,0]	17,0 [11,0;41,0]	нд	182,5 [52,8;390,5]	26,5 [16,8;378,5]	нд
HF, %	28,0 [20,0;40,5]	11,0 [6,5;18,1]	нд	28,9 [17,2;49,9]	12,2 [9,9;29,7]	нд

Сокращения: АОП — активная ортостатическая проба, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки (N-N), RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами N-N, pNN50 — количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов N-N, TP — общая мощность всех интервалов R-R, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц), HF — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц), LF/HF — индекс вегетативного баланса VLF%, LF%, HF% — показатели, отражающие процентный вклад отдельных составляющих в общую мощность спектра.

Примечание: * — p<0,05 в АОП между группами респондеров и нереспондеров.

уменьшение систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ было достоверно больше, чем в группе нереспондеров (табл. 3). Наряду с этим в группе респондеров в отличие от нереспондеров было отмечено достоверное увеличение дистанции, пройденной пациентами по результатам Т БХ, а также ФВЛЖ параллельно с достоверным уменьшением ФК СН (НУНА) и уменьшением размера левого предсердия.

У респондеров и нереспондеров исходно были отмечены крайне низкие значения общей ВРС как в покое, так и в ортостазе (табл. 4 и 5). Однако в группе респондеров исходно при выполнении АОП достоверно уменьшались показатели SDNN и TP, в то время как в группе нереспондеров достоверной динамики этих показателей в АОП зарегистрировано не было. Таким образом, у нереспондеров имеет место ригидность сердечного ритма при выполнении АОП, что свидетельствует о более выраженном органическом поражении миокарда. Важно отметить, что в обеих группах ортостатическая устойчивость осуществлялась за счет преимущественно адреногуморальных влияний. В норме при переходе в вертикальное положение в наибольшей степени снижается мощность высокочастотных компонентов (HF) и в меньшей — мощность низкочастотных (LF) волн. Таким образом, показатель LF/HF, отражающий соотношение симпатического и парасимпатического отделов ВНС, увеличивается в 3,5—10 раз [2]. Выявленный в нашем исследовании достоверный прирост показателя вегетативного баланса в группе респондеров свидетельствует о сохранности симпатической реактивности при вставании в этой группе. Вероятно, оценка сохранности симпатической реактивности, выражающаяся в достоверном приросте LF/HF в АОП,

в дальнейшем может быть использована с целью предсказания ответа на СРТ.

Через год СРТ только в группе респондеров значения LF/HF в АОП прирастали достоверно в 4,7 раза. Такая реакция на ортостаз является физиологической и свидетельствует об улучшении симпатической реактивности под влиянием СРТ. Наряду с этим через год СРТ в АОП достоверно более высокими в группе респондеров были абсолютные и относительные значения низкочастотной составляющей спектра ВРС (LF), чем в группе нереспондеров. Таким образом, в группе респондеров ортостатическая устойчивость реализуется за счет улучшенной под влиянием СРТ симпатической реактивности. Выполнение АОП в группе нереспондеров происходит преимущественно за счет адренальных влияний, которые в большей степени замещают угнетенную симпатическую активность.

Исследования последних лет с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и аналога Надр — ¹²³I—MIBG продемонстрировали факт истощения симпатических терминалей сердца в процессе ХСН. Наряду с этим также с использованием ¹²³I—MIBG и ПЭТ было доказано, что сердечная симпатическая дисфункция является строгим предиктором смерти больных с ХСН. Поэтому многими авторами признается ведущая роль дисфункции автономной нервной системы в патогенезе ХСН [10, 11].

В спектральном анализе ВРС у здоровых людей, по мнению большинства исследователей, низкочастотные колебания продолжительности межсистолических интервалов в коротких записях ЭКГ (LF) связаны с симпатической активностью. Наряду с этим в литературе подчеркивается связь ¹²³I—MIBG с низкочастот-

Таблица 5

Динамика показателей ВРС в группе нереспондеров в ходе ретроспективного исследования (n=11)

	Исходно		p	Через 1 год СРТ		p
	Покой	АОП		Покой	АОП	
SDNN, мс	16,0 [7,0;24,0]	16,0 [8,0;19,0]	нд	20,5 [12,8;48,5]	17,5 [7,0;63,3]	нд
RMSSD, мс	10,0 [4,0;18,0]	7,0 [5,0;13,0]	нд	12,5 [8,3;17,0]	6,5 [4,3;54,0]	нд
pNN50, %	1,0 [0;4,0]	1,0 [0;9,0]	нд	0,2 [0;3,0]	1,2 [0;19,8]	нд
TP, мс ²	255,0 [41,0;556,0]	231,0 [59,0;332,0]	нд	275,5 [80,5;1355,5]	178,0 [53,0;1647,5]	нд
LF/HF	2,3 [1,0;6,6]	6,0 [1,0;12,1]	нд	1,1 [0,5;3,5]	1,7 [0,3;4,9]	нд
VLF, мс ²	99,0 [32,0;355,0]	132,0 [42,0;248,0]	нд	142,5 [42,8;569,5]	137,0 [43,0;389,8]	нд
VLF, %	53,1 [48,4;75,2]	59,8 [34,0;82,7]	нд	52,8 [27,9;78,3]	75,2 [19,7;84,5]	нд
LF, мс ²	29,0 [2,0;77,0]	23,0* [10,0;87,0]	нд	33,0 [6,3;139,0]	18,0* [2,3;31,5]	нд
LF, %	13,2 [8,0;26,8]	11,8* [5,0;31,2]	нд	10,6 [4,8;16,6]	3,9* [1,7;8,1]	нд
HF, мс ²	54,0 [6,0;128,0]	11,0 [9,0;59,0]	нд	51,5 [28,0;127,5]	21,5 [10,5;1230,5]	нд
HF, %	21,2 [13,4;35,0]	9,1 [4,6;48,0]	нд	32,3 [12,0;60,0]	16,0 [7,8;78,5]	нд

Сокращения: АОП — активная ортостатическая проба, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки (N-N), RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами N-N, pNN50 — количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов N-N, TP — общая мощность всех интервалов R-R, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц), HF — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц), LF/HF — индекс вегетативного баланса VLF%, LF%, HF% — показатели, отражающие процентный вклад отдельных составляющих в общую мощность спектра.

Примечание: * — $p < 0,05$ в АОП между группами респондеров и нереспондеров.

ными волнами ВРС (LF), что еще раз указывает на “симпатическое” происхождение этих волн [2, 11].

В процессе анализа ВРС больных с ХСН Гизатулиной Т. П. и соавт. было показано, что утрата симпатической активности при выполнении АОП характерна для больных с плохим прогнозом. Авторами был установлен новый независимый предиктор внезапной смерти у больных с ишемической КМП — уровень вегетативного баланса LF/HF < 4,0 при выполнении АОП [3].

В нашем исследовании изучаемые показатели ВРС в покое между группами исходно не отличались. Исходно индекс вегетативного баланса в АОП в группе респондеров равнялся 4,0, что свидетельствует о степени тяжести больных с ХСН, включенных в исследование. Однако выявленный в группе респондеров достоверный прирост LF/HF при выполнении АОП свидетельствует о более сохранной симпатической регуляции сердечного ритма у пациентов этой группы, что, возможно, обуславливает в перспективе хороший ответ на СРТ. Через 1 год СРТ только в группе респондеров прирост LF/HF в АОП был достоверным и равнялся 5,4, что свидетельствует об улучшении симпатической реактивности при выполнении АОП под влиянием СРТ.

С помощью ROC-анализа было показано (рис. 1), что прирост LF/HF более чем на 1,55 ед. при выполнении АОП относительно значения в покое может являться дополнительным дооперационным предиктором положительного ответа на СРТ (чувствительность и специфичность — 64%).

Немаловажную роль в прогнозировании плохого ответа на СРТ имеют рубцовые изменения миокарда

вследствие перенесенного инфаркта [12]. В замещающей зоне инфаркта рубцовой ткани нарушаются межклеточные взаимодействия, присущие кардиомиоцитам, поэтому восстановление симпатических структур под действием СРТ в зоне постинфарктного кардиосклероза становится невозможным. В нашем исследовании достоверной разницы в частоте перенесенных инфарктов миокарда между группами выявлено не было. Однако меньший размер асинергии миокарда у больных в группе респондеров свидетельствует о большей сохранности миокардиального симпатического резерва.

По результатам исследований последних лет, неоднократно показан быстрый и положительный эффект СРТ на хроническую нейрогуморальную гиперактивацию и вегетативную дисфункцию при ХСН. В частности, некоторыми авторами был отмечен достоверный прирост LF-составляющей ВРС в процессе СРТ [13–15]. Однако патофизиологические механизмы эффектов СРТ на вегетативную регуляцию сердечного ритма изучены недостаточно. По мнению ряда авторов, высоковероятно, что СРТ уменьшает выраженность нейрогуморальной активации за счет снижения активности афферентного кардиального симпатомиметического рефлекса. Этот рефлекс активируется при механическом напряжении миокарда желудочков, а также под воздействием различных метаболитов, выделяющихся при ишемии миокарда и напряжении его стенки. Устранение механической диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции может снижать степень напряжения стенки левого желудочка и, таким образом, уменьшать активацию симпатомиметического рефлекса [13].

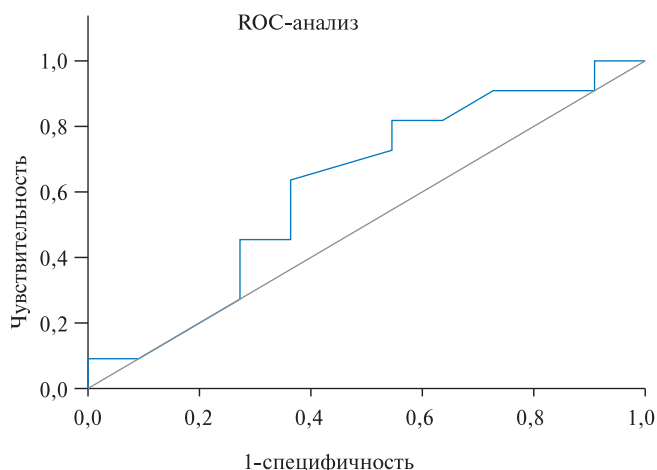


Рис. 1. ROC-кривая динамики показателя вегетативного баланса при выполнении АОП.

По мнению Fantoni C. et al., помимо процессов обратного ремоделирования сердца позитивные влияния СРТ на автономную нервную систему сердца у больных с ХСН также могут быть связаны с улучшением функциональной активности адренорецепторов миокарда. Так, утраченная чувствительность адренорецепторов сердца при ХСН может восстанавливаться под влиянием СРТ вследствие редукции симпатической гиперактивности и восстановления парасимпатического тонуса в синусовом узле. Параллельно с этим вследствие процессов обратного ремоделирования полостей сердца происходит восстановление измененных афферентных нервных волокон в миокарде [14].

Помимо этого, в литературе показано, что СРТ положительно влияет на эфферентную симпатиче-

скую импульсацию за счет снижения афферентной вагусной импульсации при взаимодействии этих импульсов на уровне ядра солитарного тракта продолговатого мозга. Таким образом, СРТ способна подавлять гиперактивность СНС, способствуя процессам обратного ремоделирования миокарда у больных с ХСН [12].

Chakir K. et al. на модели ХСН у собак продемонстрировал способность СРТ восстанавливать баланс симпатической нейростимуляции и реагирования кардиомиоцитов на КА. Нормализуя ионный гомеостаз в клетках сердца, СРТ приводит к восстановлению количества β_1 -адренорецепторов на постсинаптической мембране. Наряду с этим в ряде исследований было показано увеличение активности аденилатциклазы на фоне СРТ, в связи с чем содержание НАдр в везикулах симпатических терминалей сердца восполняется. При этом по принципу обратной связи подавляется чрезмерная активация экстракардиальной СНС [15].

Заключение

По нашему мнению, механизм влияния СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца сложен и многогранен. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что симпатические структуры являются крайне пластичными и подвержены процессам обратного ремоделирования в ходе СРТ. Обобщая результаты нашего исследования, можно сделать вывод, что динамика показателей ВРС при выполнении АОП может давать дополнительную информацию об адаптивных возможностях больных с ХСН и, возможно, являться предиктором хорошего ответа на СРТ.

Литература

1. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*; 2012;33:1058–66.
2. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*; 1996; 17:354–81.
3. Gizatulina TP, Shalaev SV, Petrik SV, et al. Sympathovagal balance in active orthostatic test as a independent predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*; 2004;3 (4):57–62. Russian (Гизатулина Т.П., Шалаев С.В., Петрик С.В., Петрик Е.С. Уровень симпатовагального баланса при активной ортостатической пробе — независимый предиктор внезапной смерти у больных инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика; 2004;3 (4):57–62).
4. National Guidelines of OSSH, RKO, RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2013 (fourth revision). Moscow; Izdatel'stvo OSSH, 2013. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). — М. Издательство ОССН, 2013. — 312 с.).
5. Bokeria LA, Bokeria OL, Glushko LA. A meta-analysis of modern clinical studies and long-term results of chronic cardiac resynchronization therapy. *Annals arrhythmology*; 2012; 1:44–55. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*; 2012; 1:44–55).
6. Yu C, Hayes D. Cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013; 19 (34):1396–403.
7. Kuznetsov VA, Kolunin GV, Kharats VE, et al. Register of transactions cardiac resynchronization therapy № 2010620077 from February 1, 2010. Russian (Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года).
8. Kuznetsov VA, Vinogradova TO, Enina TN, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on survival in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy in clinical practice. *Therapeutic archives*; 2012; 8 (84):52–6. Russian (Кузнецов В.А., Виноградова Т.О., Енина Т.Н. и др. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на выживаемость пациентов с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза в клинической практике. *Терапевтический архив*; 2012; 8 (84):52–6).
9. Adamjan KG, Tumasjan AR, Chilingarjan AL. Prognostic significance of functional parameters of the right heart in patients with severe chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Preserving medicine*; 2013; 1:25–9. Russian (Адамьян К.Г., Тумасян А.Р., Чилингарян А.Л. Прогностическая значимость функциональных параметров правых отделов сердца у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка. *Профилактическая медицина*; 2013; 1:25–9).
10. Teresinska A. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of cardiac sympathetic innervations. *Nuclear Medicine Review*; 2012; 15 (1):61–70.
11. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *European Heart Journal*; 2000; 21:475–82.
12. Cha Y, Chareonthatawee P, Dong Y, et al. Cardiac sympathetic reserve and response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation: Heart Failure*; 2011; 4:339–44.
13. Gademan M, Bommel R, Borleffs C, et al. Biventricular pacing-induced acute response in baroreflex sensitivity has predictive value for midterm response to cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Physiology: Heart Circulatory Physiology*; 2009; 297: H233–H237.
14. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate and severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 2005;46:1875–82.
15. Chakir K, Daya S, Aiba T, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*; 2009; 9 (119):1231–40.