

## ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ НАСОСОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Иткин Г.П., Трухманов С.Б., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов  
им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В обзоре представлены данные о результатах восстановления функции миокарда у пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН) при длительном применении систем вспомогательного кровообращения. Наиболее эффективные методы лечения хронической сердечной недостаточности получены при сочетанном применении левожелудочкового обхода и медикаментозной терапии, направленных на нормализацию клеточных, структурных и функциональных характеристик миокарда («обратное ремоделирование»). Важным этапом восстановления миокарда до эксплантации насосов является создание условий для «физиологической гипертрофии» сердца. Применение данных методик открывает путь к лечению больных с дилатационной кардиомиопатией, альтернативный трансплантации сердца.

*Ключевые слова: вспомогательное кровообращение, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, обход левого желудочка, пульсирующий насос, неппульсирующий насос, ремоделирование.*

## THE USE OF VENTRICLE ASSIST DEVICES TO RESTORE MYOCARDIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

*Itkin G.P., Trukhmanov S.B., Shemakin S.Yu., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Gautier S.V.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The review presents the data on the results of recovery the myocardial function in patients with end-stage chronic heart failure and prolonged using of the systems assist device. The most effective treatment of the chronic heart failure was received by the combination of the left ventricular bypass and the medical therapy aimed at normalizing the cellular, structural and functional characteristics of the myocardium («reverse remodeling»). An important step in restoring the myocardium to explantation pump is to create the conditions for the «physiologic hypertrophy» of the heart. The application of this technology will open the way for the treatment of patients with dilated cardiomyopathy, alternative heart transplantation.

*Key words: assist circulation, dilated cardiomyopathy, heart failure, left ventricle assist device, blood pump, pulsatile pump, nonpulsatile pump, remodeling.*

### ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) постоянно растет, а золотой стандарт лечения этих пациентов за счет пересадки донорского сердца ограничен количе-

ством донорских органов. Это требует разработки альтернативных, нетрансплантационных методов лечения ХСН.

До сегодняшнего дня вспомогательные насосы (ВН) рассматривались либо в качестве моста для

*Статья поступила в редакцию 3.06.11 г.*

*Контакты: Иткин Георгий Пинкусович, заведующий лабораторией биотехнических систем.*

*Тел. 8 (916) 129-78-33, e-mail: georgeitkin@mail.ru*

последующей трансплантации сердца, либо подключение насосов позволяло продлить жизнь пациентам, которым было отказано в трансплантации из-за сопутствующих болезней или из-за возраста, так называемая «destination» терапия. Отдельную категорию пациентов, которым ВН оказывает эффективную помощь, составляют пациенты с острой сердечной недостаточностью (ОСН) (посткардиотомная ОСН, острый инфекционный миокардит и в отдельных случаях инфаркт миокарда). Однако данная категория пациентов составляет лишь незначительную часть от общего количества пациентов с тяжелыми формами ОСН. Применение методов вспомогательного кровообращения доказало свою эффективность в лечении данной группы пациентов за счет восстановления общего кровотока и частичной или полной разгрузки миокарда.

Отдельные редкие случаи восстановления миокарда при обходе левого желудочка сердца (ОЛЖ) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (от 1 до 5%) скорее считались исключением, чем направлением лечения пациентов с ДКМП, альтернативным трансплантации сердца. При этом хроническую СН связывали с клеточными, структурными и функциональными изменениями в миокарде. А соответствующие патологические процессы «ремоделирования» миокарда рассматривались как необратимые.

Однако все более частые случаи восстановления миокарда при ХСН с использованием методов ОЛЖ в последние годы позволяют по-новому подойти к рассмотрению данной проблемы.

Проведенные эхокардиографические исследования у пациентов с имплантированными насосами [7] показали значительное увеличение фракции выброса (ФВ) и уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ через 2–3 месяца при тестовом снижении производительности ВН. Одновременно гистологические исследования биопсий ЛЖ показали значительное уменьшение размеров миоцитов.

В другой работе Levin et al. [11] провели сравнительное исследование двух групп пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию: пациентов с ОЛЖ в качестве моста для трансплантации и пациентов, которых лечили только медикаментозной терапией. Было показано, что у пациентов первой группы имело место значительное уменьшение КДР по сравнению со второй группой.

Первым значимым успехом восстановления миокарда у пациентов с ДКМ [6] была эксплантация ВН у 4 пациентов из 5, которые остались живы и чувствовали себя хорошо через 35, 33, 14 и 2 месяца после удаления насоса.

Однако ретроспективный обзор 111 пациентов [12], из которых 46% имели ДКМП, показал,

что только у 5 пациентов (4,5%) удалось успешно эксплантировать насос. Тем не менее только один пациент имел хорошую функцию ЛЖ и оставался живым в течение 15 месяцев. И именно с данной работой связывают некоторое разочарование в возможности длительного восстановления функции миокарда с помощью ОЛЖ.

Дальнейшее применение ОЛЖ в качестве моста для последующей трансплантации сердца, проведенное на больших группах пациентов, позволило продолжить исследования возможности отключения насоса. В частности, результаты регистра из 271 пациента с неишемической ДКМП и имплантированным левожелудочковым насосом (ЛЖН) Thoratec [15] показали, что у 22 пациентов (8,1%) была произведена эксплантация ЛЖН. При этом в конце первого года после эксплантации выживали 86%, а к концу 5-го года после эксплантации – 77%.

Успешной можно назвать работу Берлинской группы [5]: в марте 2004 г. они эксплантировали ЛЖН у 32 из 124 наблюдаемых пациентов с ДКМП (24,4%). Выживаемость этих пациентов в 3- и 5-летние постоперационные периоды составила 69,4 и 58,2% соответственно. Интересно отметить, что у подавляющего большинства пациентов длительность заболевания ХСН была более 5 лет.

Эта же группа в 2008 г. [4] представила результаты эксплантации у 35 из 188 пациентов с неишемической ДКМ (18,5%). Впоследствии выживаемость этих пациентов в течение 5 и 10 лет после эксплантации ЛЖН была 76,2 и 70,7% соответственно.

Однако наиболее впечатляющими, можно назвать их даже сенсационными, являются результаты восстановления миокарда у пациентов с ХСН, полученные в клинических исследованиях Harefield Hospital (Великобритания) [1, 2]. В отличие от других аналогичных работ в данном центре была разработана стратегия восстановления миокарда у пациентов с ХСН, сочетающая механическую разгрузку ЛЖ с фармакотерапией, направленной на «обратное ремоделирование» миокарда. Кроме того, в этих исследованиях более строго подходили к отбору группы пациентов. В частности, исследовались пациенты с неишемической ДКМП. По общемировой статистике, популяция пациентов с неишемической ДКМ примерно совпадает с популяцией пациентов с ишемической ДКМП.

Наиболее важным этапом в протоколе исследований авторы считают регулярную (ежемесячную) эхокардиографическую оценку камер ЛЖ (конечно-диастолический, конечно-систолический диаметры ЛЖ, фракцию выброса) при 15-минутном отключении вспомогательного насоса (в случае пульсирующего ЛЖН) или снижении его производительности (в случае неппульсирующего ЛЖН).

В первую серию исследований, проведенных с конца 1999 г. до середины 2001 г., были включены 15 пациентов с неишемической ДКМП (по классификации NYHA пациенты относились к классу IV), которым был имплантирован пульсирующий ЛЖН Heartmate XVE (Thoratec Inc) с электромеханическим приводом [2].

Процесс восстановления миокарда проходил в две стадии. На первом этапе на фоне работающего ЛЖН проводили медикаментозную терапию с использованием ингибиторов и ангиотензин-конвертируемых энзимов,  $\beta$ -блокаторов, антагонистов ангиотензина II, антагониста альдостерона и дигоксина. Авторы утверждают, что использование *больших доз* данных препаратов (25 мг Carvedilol 3 раза в день и ежедневно 40 мг Lisinopril, 100 мг Losartan, 25 мг Spironolactone и 125 мкг Dioxin), способствующих снижению патологической гипертрофии миокарда, возможно только при нормализации с помощью ЛЖН общего кровотока и органных функций.

На втором этапе было достигнуто устойчивое восстановление функции миокарда, подтвержденное результатами эхокардиографического исследования камер ЛЖ и нормализацией давления заклинивания легочных капилляров и сердечного индекса, и авторы начинают использовать препарат Clenbuterol, вызывающий «физиологическую гипертрофию» миокарда за счет увеличения постнагрузки, поскольку при длительной механической разгрузке (в данном исследовании среднее время работы ЛЖН составляло 7,5 месяца) происходит атрофия миокарда, и данный этап очень важен для подготовки миокарда к эксплантации насоса. Результат данной работы показал, что у 11 из 15 пациентов (73%) отмечалось устойчивое восстановление функции миокарда; выживаемость через 1 и 4 года после эксплантации была соответственно 90,9 и 81,8%. Повторных признаков СН у выживших пациентов в конце первого года не было, а в конце четвертого года – у 81,8%.

Данная работа, видимо, стимулировала проведение проспективного исследования 67 пациентов (из них 37 с неишемической ДКМП и 30 с ишемической ДКМП) консорциумом семи медицинских центров США [13] с середины 2001-го по октябрь 2003 г. Результатом работы было полное восстановление функции миокарда у 5 пациентов с неишемической ДКМП (13,5%). Относительно невысокий процент восстановления миокарда можно объяснить тем, что оценка функции миокарда производилась без отключения насоса при снижении производительности насоса до 4 л/мин. Кроме того, критерии восстановления миокарда и эксплантации ЛЖН определялись в каждом центре индивидуально.

С середины 2007 г. девять ведущих центров

США начали другое проспективное исследование восстановления миокарда у пациентов с ДКМП с использованием протокола Harefield Hospital [8]. Окончание исследования планируется на середину 2012 г.

Следующая серия исследований в Harefield Hospital [1] проводилась в группе из 20 пациентов с неишемической ДКМП (IV класс NYHA) с 2006-го по 2008 год. В качестве ЛЖН использовался имплантируемый осевой насос Heartmate II, который в последние годы получил широкое внедрение в клиниках США и Европы в качестве моста для трансплантации сердца [9, 16]. Эти насосы имеют ряд преимуществ перед пульсирующими насосами, и главное – малые габариты и вес, что делает их более удобными для имплантации и эксплантации. Они бесшумны и обладают большим ресурсом, так как имеют только одну движущуюся деталь – ротор. С точки зрения взаимодействия с сердцем полагают, что пульсирующие насосы по сравнению с неппульсирующими роторными насосами позволяют более полно разгружать ЛЖ. Но поскольку практически все пульсирующие насосы (имплантируемые и паракорпоральные) работают в несинхронном автоматическом режиме полного заполнения и опорожнения (full/empty), то преимущество разгрузки ЛЖ ограничено. Использование в качестве ЛЖН Heartmate II ставило перед группой Harefield Hospital новую задачу определения влияния неппульсирующего потока на эффективность восстановления миокарда. Авторы использовали ранее предложенную двухэтапную методику восстановления миокарда. Отличие от предыдущей методики состояло в том, что осевой насос нельзя полностью отключать при проведении теста на восстановление миокарда, так как при этом происходит обратный сброс крови из аорты в ЛЖ, т. е. аортальная недостаточность. Поэтому авторы при проведении пробы на восстановление миокарда снижали частоту вращения ротора насоса до 6000 об./мин. Это соответствовало минимальной производительности насоса.

В результате 12 пациентов из 20 (60%) показали удовлетворительное для эксплантации восстановление миокарда. У большинства пациентов миокард восстанавливался в течение 6–7 месяцев работы ЛЖН и только у 2 пациентов – в течение 12–14 месяцев. Все восстановленные пациенты оставались в классе I (NYHA). Выживаемость к третьему году после эксплантации была 83,3%. Следует отметить, что среди остальных 8 пациентов, не попавших в группу восстановления, трем пациентам было трансплантировано донорское сердце, 4 находятся в листе ожидания, и один умер.

Определенные успехи по восстановлению миокарда достигнуты Берлинской группой с помощью имплантации осевого насоса Incor (Berlin Heart AG),

которая успешно эксплантировала насос у 5 пациентов [16]. Общая выживаемость в среднем составляла 2,4 года, и по классификации NYHA один пациент относился к классу I, четверо – к классу II.

Полученные данные подтверждают, что использование непulsирующих насосов, обладающих рядом преимуществ перед pulsирующими насосами (габариты, вес и др.), разгружает ЛЖ до степени, необходимой для восстановления сердца. По-видимому, с учетом перспективы их использования для восстановления миокарда и особенностей работы в режиме мониторинга фаз восстановления необходимо пересмотреть требования к конструкции и системам управления этими насосами [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор показывает значительный прогресс в лечении пациентов с ХСН при механической разгрузке миокарда, которая способствует активизации механизмов «обратного ремоделирования». Предложенная в клинике Harefield методика сочетанной фармакотерапии и разгрузки ЛЖ с помощью вспомогательных насосов на сегодняшний день является наиболее результативной в восстановлении тяжелых форм СН, хотя и проверена на относительно небольшом контингенте пациентов. Безусловно, в этом направлении еще много неясных вопросов, связанных с клеточными, молекулярными и структурными изменениями в миокарде. Исследование биоптатов, полученных у пациентов во время имплантации и при эксплантации ЛЖН, показали уменьшение размеров и массы миоцитов, регрессию клеточной гипертрофии, улучшение внутриклеточного транспорта кальция в кардиомиоцитах [1, 2, 3, 14]. Причем изменения на молекулярном, клеточном и интерстициальном уровне зачастую не соответствуют улучшению функции миокарда. Это говорит о скрытых резервах реверсного ремоделирования.

Применение методов комбинированной разгрузки миокарда и медикаментозных средств, направленных на «обратное ремоделирование» на уровне клеток и тканей в миокарде, а также поиск путей интенсификации этих процессов с помощью генной инженерии, технологии стволовых клеток и др. могут открыть новое направление в лечении пациентов с тяжелыми формами сердечной недостаточности, альтернативное пересадке сердца, и значительно увеличить объем радикальной помощи, оказываемой большому количеству пациентов, с улучшением качества их жизни.

Таким образом, восстановление миокарда с использованием вспомогательных насосов является одним из важнейших путей развития современной кардиохирургии. В свою очередь, это ставит новые задачи по разработке имплантируемых насосов и

техники имплантации /эксплантации, отвечающих требованиям данной технологии лечения хронической сердечной недостаточности.

В связи с этим мы полагаем провести работы по модификации разрабатываемого нами при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (*государственный контракт № 02.522.12.2010 от 2009 г.*) имплантируемого осевого насоса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Birks E.J., George R.S., Hender M. et al. Assist Device and Pharmacological Therapy: A Prospective Study Reversal of Severe Heart Failure With a Continuous-Flow Left Ventricular // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 381–390.
2. Birks E.J., Tansley P.D., Hardy J.R.S. et al. Left Ventricular Assist Device and Drug Therapy for the Reversal of Heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1873–1884.
3. Burkhoff D., Holmes J., Madigan J. et al. Left Ventricular Assist Device-Induced Reverse Ventricular Remodeling // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2000. Vol. 43 (1). P. 19–26.
4. Dandel M., Weng Y., Siniawski H. et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2008. Vol. 118 (1 Suppl). P. S94–S105.
5. Dandel M., Weng Y., Siniawski H. et al. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices // *Circulation*. 2005. Vol. 112 (9 Suppl). P. I37–I45.
6. Frazier O.H., Myers T.J. Left ventricular assist system as a bridge to myocardial recovery // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 68 (2). P. 734–741.
7. Frazier O.H., Radovancevic B., Abou-Awdi N.L. et al. Ventricular remodeling after prolonged ventricular unloading «Heart Rest» experience with the heartmate left ventricular assist device // *J. Heart. Lung. Transplant.* 1994. Vol. 13 (1, pt 2). P. 77.
8. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/>
9. John R., Kamdar F., Liao K. et al. Improved Survival and Decreasing Incidence of Adverse Events With the Heart-Mate II Left Ventricular Assist Device as Bridge-to-Transplant Therapy // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 1227–1235.
10. Komoda T., Komoda S., Dandel M. et al. Explantation of INCOR left ventricular assist device after myocardial recovery // *J. Card. Surg.* 2008. Vol. 23. P. 642–647.
11. Levin H.R., Oz M.C., Chen J.M. et al. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading // *Circulation*. 1995. Vol. 91 (11). P. 2717–2720.
12. Mancini D.M., Benjaminovitz A., Levin H. et al. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 2383–2389.
13. Maybaum S., Mancini D., Xydias S. et al. Cardiac Im-

