

92. *Cinats A, Heck E, Robertson L.* Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018; 23 (3): 5–9.
93. *Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, Voll RE, Thiel J.* Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib – A report of two cases. *J. Autoimmun.* 2019; 100: 131–136.
94. *Moghadam-Kia S, Charlton D, Aggarwal R, Oddis CV.* Management of refractory cutaneous dermatomyositis: potential role of Janus kinase inhibition with tofacitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (6): 1011–1015.
95. *Moran EM, Mastaglia FL.* The role of interleukin-17 in immune-mediated inflammatory myopathies and possible therapeutic implications. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24 (11): 943–952.
96. *Umezawa N, Kawahata K, Mizoguchi F, Kimura N, Yoshihashi-Nakazato Y, Miyasaka N, Kohsaka H.* Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 5498.
97. *Hoffman EP, Riddle V, Siegler MA, Dickerson D, Backonja M, Kramer WG, Nagaraju K, Gordish-Dressman H, Damsker JM, McCall JM.* Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids.* 2018; 134: 43–52.
98. *Habers GE, Bos GJ, van Royen-Kerkhof A, Lelieveld OT, Armbrust W, Takken T, van Brussel M.* Muscles in motion: a randomized controlled trial on the feasibility, safety and efficacy of an exercise training programme in children and adolescents with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (7): 1251–1262.
99. *Bader-Meunier B, Gitiaux C, Belot A, Brochard K, Mouy R, Ponce D, Bughin V, Jouen F, Musset L, Allenbach Y, Hachulla E, Maillard H, Meyer A, Bourrat E, Benveniste O,* on behalf of the French Network of rare autoimmune, autoinflammatory diseases FAI2R. French expert opinion for the management of juvenile dermatomyositis. *Archives de Pédiatrie.* 2019 Feb; 26 (2): 120–125. doi: 10.1016/j.
100. *Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF* for the CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatric Rheumatology.* 2017; 15: 71.
101. *Hoeltzel MF.* The Presentation, Assessment, Pathogenesis, and Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16 (12): 467.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-146-153
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-146-153>

В.А. Кузнецов¹, А.А. Соколов², Л.М. Малишевский¹

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С УНИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФИЗИОЛОГИЕЙ

¹Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, РФ



Гемодинамические особенности развития сердечной недостаточности, значительная анатомическая вариабельность и уникальные изменения электромеханических свойств сердца вследствие агрессивной тактики хирургического лечения являются существенным препятствием созданию единых критериев отбора для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) для пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). В обзоре представлены современные данные о применении СРТ у пациентов с ВПС с унивентрикулярной физиологией; дана сравнительная характеристика эффективности СРТ при различной морфологии системного желудочка; описаны особенности электрофизиологического субстрата для ресинхронизации у этой группы пациентов.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, сердечная ресинхронизирующая терапия, функционально единственный желудочек сердца.

Цит.: В.А. Кузнецов, А.А. Соколов, Л.М. Малишевский. Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с врожденными пороками сердца с унивентрикулярной физиологией. *Педиатрия.* 2019; 98 (5): 146–153.

Контактная информация:

Кузнецов Вадим Анатольевич – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН
Адрес: Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
Тел.: (982) 907-57-67, **E-mail:** kuznets@cardio.tmn.ru
 Статья поступила 5.12.18, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Kuznetsov Vadim Anatolyevich – MD., prof., honored worker of science of the Russian Federation, deputy director for scientific work of Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center
Address: Russia, 625026, Tyumen, Melnikayte str., 111
Tel.: (982) 907-57-67, **E-mail:** kuznets@cardio.tmn.ru
 Received on Dec. 5, 2018, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS WITH UNIVENTRICULAR PHYSIOLOGY

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center; ²Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Hemodynamic peculiarities of heart failure development, significant anatomical variability and unique changes in heart electromechanical characteristics caused by aggressive surgical treatment tactics are a significant obstacle to creating uniform screening criteria for cardiac resynchronization therapy (CRT) for patients with congenital heart defects (CHD). The article presents current data on CRT use in patients with CHD with a univentricular physiology; provides a comparative description of CRT efficacy with different morphology of systemic ventricle; describes peculiarities of electrophysiological substrate for resynchronization in this group of patients.

Keywords: congenital heart defects, cardiac resynchronization therapy, functional single ventricle.

Quote: V.A. Kuznetsov, A.A. Sokolov, L.M. Malishevsky. Cardiac resynchronization therapy in patients with congenital heart defects with univentricular physiology. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 146–153.

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными врожденными пороками развития и встречаются у 0,8% живорожденных детей [1]. Одной из основных причин смерти у детей непосредственно после хирургической коррекции порока является сердечная недостаточность (СН) [2]. При этом установлено, что именно прогрессирующая СН является основной причиной смерти среди взрослых пациентов, оперированных по поводу ВПС [3]. В связи с этим поиск эффективных способов лечения СН является новым важным направлением терапии пациентов с ВПС. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является эффективным методом лечения взрослых пациентов, страдающих СН, связанной с электромеханической диссинхронией. В 2014 г. были представлены показания для СРТ у пациентов с ВПС, которые являются лишь модифицированной и адаптированной версией критериев отбора на СРТ для взрослых пациентов с приобретенными болезнями сердца [4]. Однако существующие показания для приобретенных болезней сердца не могут быть напрямую перенесены для пациентов с ВПС, так как патогенез развития диссинхронии в этой группе значительно отличается [5].

Анатомический субстрат для ресинхронизации у пациентов с ВПС

Существуют принципиальные различия в исходе хирургического лечения ВПС. Для большинства ВПС выполняется радикальная (бивентрикулярная) коррекция, целью которой является восстановление нормальной анатомии сердца. В тех случаях, когда радикальная операция невозможна, прибегают к гемодинамической (унивентрикулярной) коррекции, суть которой заключается в нормализации кровообращения при сохранении анатомии порока. Различия в хирургическом лечении являются существенным препятствием для создания единых критериев отбора на СРТ для пациентов ВПС. После

радикальной коррекции анатомия сердца сходна с нормальной, а основными отличиями от приобретенных болезней сердца, с точки зрения отбора на ресинхронизацию, являются некоторые гемодинамические особенности развития СН и осложнения, связанные с оперативным вмешательством. Наличие унивентрикулярной физиологии диктует необходимость ряда последовательных стадий хирургических вмешательств, направленных на нормализацию физиологии кровообращения. Важной проблемой применения СРТ среди пациентов после гемодинамической коррекции являются уникальные изменения электромеханических свойств сердца вследствие агрессивной тактики хирургического лечения. Исследование, посвященное изучению пациентов с правожелудочковой морфологией функционально единственного желудочка сердца (ФЕЖС), продемонстрировало появление межжелудочковой задержки проводимости (IVCD) в этой группе пациентов еще в ранних периодах детства вследствие оперативного вмешательства по поводу ВПС [6]. Также было установлено, что длительность комплекса QRS значительно увеличивается после операции Фонтена (86 ± 14 и 64 ± 9 мс, $p < 0,001$) и постоянно растет в течение следующих 15 лет (107 ± 25 и 85 ± 9 мс, $p < 0,001$) [7]. Наибольшее изменение длительности QRS у пациентов с ФЕЖС и завершенным III этапом процедуры Фонтена происходит в течение первых 6 месяцев жизни [8]. Так, задержка межжелудочковой проводимости выявляется у 60% пациентов в возрасте 3 месяцев, а к 5-му году жизни – уже у 90%. Авторы представленных исследований предполагают, что более раннее выполнение II этапа гемодинамической коррекции приведет к снижению перегрузки объемом желудочка и может снизить степень изменения электромеханических свойств миокарда у пациентов этой группы. У пациентов, оперированных по поводу ВПС, наблюдается нарушение как систолической, так и диастолической функции

Эффективность СРТ среди пациентов с ВПС по данным крупных клинических исследований

Показатели	Dubin и соавт., 2005 [26]	Secchin и соавт., 2009 [17]	Janousek и соавт., 2009 [20]	Sakaguchi и соавт., 2015 [21]	Koyak и соавт., 2017 [28]	
Общее число пациентов	103	60	109	20	48	
Число пациентов с ВПС	73 (70,9%)	46 (76,6%)	87 (79,8%)	20 (100%)	48 (100%)	
Средний возраст, годы	12,8	15	16,9	22,5	47	
Период наблюдения, мес	4,8±4	8,4	7,5	≈ 6	31,2	
Ширина QRS, мс						
До имплантации	166±33	149	160	183±27	Респондеры 184±32	Нереспондеры 170±36
После имплантации	126±24	120	120	132±18	176±35	168±21
p	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	–	–
Функциональный класс (ФК)						
До имплантации	III или IV ФК среди 38%	2,1	2,5	2,1 ± 0,6	III или IV ФК среди 73%	
После имплантации	–	37% снижение 54% без изменений 6% увеличение	1,5	1,8 ± 0,7	Снижение на 5%	Отсутствие изменений
Фракция выброса, %						
До имплантации	26±12	36	27	34 ± 11	–	
После имплантации	40±15	43	39	–	–	
p	0,005	<0,01	<0,01	–	–	
Критерии ответа	Увеличение ФВ системного желудочка	Увеличение ФВ системного желудочка (более 10%) и/или улучшение ФК	Увеличение ФВ системного желудочка и улучшение ФК	–	Увеличение ФВ системного желудочка и/или улучшение ФК	
Уровень ответа, %	87,6	87	81,5	–	77	

на фоне перегрузки объемом во внутриутробном периоде и периоде новорожденности, а также перегрузки давлением к моменту двунаправленного кавапульмонального анастомоза [9]. При этом развивается застойная СН, значительно влияющая на возможность ответа на СРТ.

Также важно отметить анатомическую и гемодинамическую гетерогенность категории пациентов с ВПС, значительно осложняющую прямой перенос показаний на СРТ от пациентов с приобретенными пороками сердца. В исследованиях, посвященных изучению эффективности СРТ среди пациентов с ВПС, неизменно используется разделение на три морфологические группы: системный левый желудочек (сЛЖ), системный правый желудочек (сПЖ) и недифференцированная форма единственного желудочка [10, 11]. Данная классификация не пересекается с анатомической классификацией единственного желудочка, а отражает морфологию желудочка, обеспечивающего системную циркуляцию. Группа пациентов с сЛЖ представлена пациентами с

нормальной анатомией сердца после радикальной коррекции [10]. Морфология сПЖ встречается как после бивентрикулярной коррекции (полная транспозиция магистральных артерий (ТМА) после операций «атриального переключения», врожденно-корригированной транспозиции магистральных артерий (l-tga)), так и после унивентрикулярной коррекции (двуприточном ПЖ; синдроме гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС): пациенты с атрезией или гипоплазией аорты, подвергнутые процедуре Norwood) [12]. Частота встречаемости всех типов ФЕЖС среди пациентов с ВПС составляет 7,7% [13]. Однако в исследованиях, посвященных изучению эффекта СРТ у пациентов с ВПС, единственный желудочек встречается более чем у 28% [11]. Истинно единственный желудочек сердца встречается крайне редко, поэтому семантически корректно говорить о ФЕЖС. По мнению многих авторов, именно различия в желудочковой морфологии обуславливают разницу в уровне ответа на СРТ у пациентов с ВПС [11, 14, 15].

Крупные ретроспективные клинические исследования

Первые работы, посвященные изучению эффективности СРТ среди пациентов с ВПС, не включали пациентов всех типов морфологии желудочков и были ограничены клиническими случаями, ретроспективным анализом гетерогенной популяции и небольшими перекрестными исследованиями, проводимыми непосредственно в послеоперационном периоде [16–19]. На сегодняшний день опубликованы 5 крупных ретроспективных исследований, включающих пациентов всех морфофункциональных субстратов и этиологий (табл. 1). Эти исследования позволяют сравнить эффективность СРТ у пациентов как после бивентрикулярной, так и уни-вентрикулярной коррекции. Стоит отметить, что в ряде исследований, помимо пациентов с ВПС, встречаются пациенты с другой врожденной патологией (кардиомиопатии, врожденная полная атриовентрикулярная блокада), в связи с чем следует с осторожностью интерпретировать результаты таких исследований (табл. 1).

В первом крупном международном мультицентровом ретроспективном исследовании Dubin и соавт. были установлены статистически значимое уменьшение длительности комплекса QRS (с 166 ± 33 до 126 ± 24 мс, $p < 0,001$), а также повышение фракции выброса (ФВ) системного желудочка (с 26 ± 12 до $40 \pm 15\%$, $p = 0,005$) после имплантации СРТ [20]. В исследование были включены 103 пациента, из них 73 (70,9%) имели ВПС, 16 (15,5%) – кардиомиопатию и 14 (13,6%) – врожденную полную атриовентрикулярную блокаду. При этом между группами не было установлено статистически значимых различий в улучшении ФВ и сокращении ширины комплекса QRS после имплантации. К респондерам относились пациенты с положительной динамикой ФВ на фоне СРТ. Среди респондеров ФВ до имплантации была значительно меньше в сравнении с нереспондерами ($24,3 \pm 11$ vs. $32 \pm 14,2\%$, $p = 0,04$). Изменение продолжительности комплекса QRS не различалось между группами ответа ($36,8 \pm 24,7$ vs. $33,4 \pm 18,3$ мс). Пациенты с правожелудочковой морфологией продемонстрировали улучшение клинических (уровень ответа составил 76,5%) и гемодинамических (увеличение ФВ на $13,3 \pm 11,3\%$, $p < 0,05$) показателей. Пациенты с недифференцированной формой единственного желудочка не показали значимого улучшения функции сердца (увеличение ФВ на $7,3 \pm 5,7\%$, $p = 0,08$). Уровень ответа в этой группе составил всего 28,6%.

В одноцентровом ретроспективном исследовании Seshin и соавт. также выявили статистически значимое улучшение ФВ желудочка в системной позиции (с 36 до 43%, $p < 0,01$), а также уменьшение длительности комплекса QRS (с 149 до 120 мс, $p < 0,001$) [11]. Уровень ответа на СРТ, определенный как увеличение ФВ (более чем на 10%) и/или улучшение ФК, составил 87%. Авторы установили, что наи-

лучший ответ на терапию продемонстрировали пациенты с сЛЖ и недифференцированной формой единственного желудочка. Средняя ФВ у пациентов с сЛЖ до имплантации СРТ составляла 35%, в ранний послеоперационный период – 44% (13–73%, $p = 0,001$), через 3 месяца после имплантации ФВ установилась на уровне 43% (11–66%). Длительность QRS в этой группе значительно сократилась после СРТ с 152 до 120 мс ($p = 0,001$) и установилась на данном уровне в течение 3-месячного срока наблюдения. В раннем послеоперационном периоде критериям ответа соответствовали 55,6% пациентов с сПЖ, через 3 месяца после имплантации – только 25%.

Janousek и соавт. представили результаты международного мультицентрового ретроспективного исследования, посвященного изучению эффективности СРТ среди 109 пациентов (79,8% пациентов имели ВПС) [14]. Как и в предыдущих исследованиях, у пациентов улучшилась ФВ желудочка в системной позиции (с 27 до 39%, $p < 0,01$), а также уменьшилась длительность QRS (с 160 до 130 мс, $p < 0,01$). Уровень ответа составил 81,5%. Высокий ФК ($p = 0,003$) являлся мультивариантным предиктором плохого ответа на СРТ. Наличие сЛЖ являлось сильнейшим мультивариантным предиктором улучшения ФВ ($p < 0,001$), а также было ассоциировано с более выраженным обратным ремоделированием в сравнении с сПЖ. В четвертом исследовании Heima Sakaguchi и соавт. изучали эффекты СРТ среди 20 пациентов с ВПС с различной желудочковой морфологией в раннем послеоперационном и в отдаленном (приблизительно через 6 месяцев после имплантации) периодах [21]. Стоит отметить, что в данном исследовании 100% пациентов имели ВПС. В раннем послеоперационном периоде были выявлены статистически значимые изменения: уменьшение ширины комплекса QRS (с 183 ± 27 до 132 ± 18 мс, $p < 0,01$), увеличение положительного пика максимальной скорости нарастания давления (peak +dP/dt) системного желудочка (с 697 ± 190 до 814 ± 242 mm Hg/s, $p < 0,01$) и снижение центрального венозного давления (с $10,2 \pm 4,9$ до $9,5 \pm 4,8$ mm Hg, $p = 0,01$). Для оценки влияния СРТ на объем системного желудочка в отдаленном периоде 15 пациентам была выполнена катетеризация сердца. Индексированный объем желудочка достоверно снизился с 139 ± 41 до 118 ± 33 мл/м² ($p = 0,04$). Кроме этого в отдаленном периоде были установлены статистически значимое улучшение уровня желудочкового натрийуретического пептида (BNP) (с 341 ± 384 до 160 ± 152 пг/мл, $p = 0,01$) и ФК (с $2,1 \pm 0,6$ до $1,8 \pm 0,7$; $p = 0,02$). Также авторы оценили влияние морфологии желудочков на результаты имплантации СРТ. Как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде ширина QRS уменьшалась у пациентов всех морфологических групп. Однако в группе сПЖ, несмотря на уменьшение ширины QRS, индексированный конечно-диастолический объем и ФВ системного желудочка

Эффективность СРТ в зависимости от желудочковой морфологии ВПС

Показатели		Dubin и соавт., 2005 [26]			Сесчин и соавт., 2009 [17]		
		сЛЖ	сПЖ	ЕЖ	сЛЖ	сПЖ	ЕЖ
Число пациентов, n		49 (47,6%)	17 (16,5%)	7 (6,8%)	26 (43,3%)	7 (11,7%)	13 (21,7%)
Ширина QRS, мс	Исходно	-	-38,2±29,4	-44,8±26,2	152	165	129
	После имплантации				120	150	116
	p		<0,05	<0,05	0,001	н.д.	<0,05
ФВ, %	До имплантации	-	13,3±11,3	7,3±5,7	35	28	37
	После имплантации				44	42	48
	p		<0,05	0,08	0,001	0,04	<0,05
Уровень ответа, %		-	76,5	28,6	-	55,6	72,7

Продолжение таблицы 2

Показатели		Janousek и соавт., 2009 [20]			Sakaguchi и соавт., 2015 [21]			Koyak и соавт., 2017 [28]	
		сЛЖ	сПЖ	ЕЖ	сЛЖ	сПЖ	ЕЖ	сЛЖ	сПЖ
Число пациентов, n		47 (43,1%)	36 (33%)	4 (3,7%)	7 (35%)	7 (35%)	6 (30%)	38 (79%)	10 (21%)
Ширина QRS, мс	Исходно	160	160	-	-	-	-	-	162±44
	После имплантации	120	139						157±25
	p	<0,001	<0,001		<0,01	<0,01	<0,01		н.д.
ФВ, %	До имплантации	30,6±15,8	28,8±10	-	-	-	-	-	-
	После имплантации	43,9±30,5	36±19,9						
	p	<0,001	<0,05		<0,01	0,45	<0,01		
Уровень ответа, %		-	86,4	75	-	-	-	81,6	61,2

сЛЖ – системный левый желудочек, сПЖ – системный правый желудочек, ЕЖ – недифференцированная форма единственного желудочка, н.д. – нет данных.

не продемонстрировали достоверных изменений в отличие от пациентов с сЛЖ и недифференцированной формой единственного желудочка.

Описанные исследования были сосредоточены на детской популяции пациентов с ВПС. Однако в связи с успехами хирургической коррекции ВПС произошли значительные изменения в возрастной структуре пациентов с ВПС с увеличением взрослой популяции [22]. В 2017 г. Койак и соавт. представили ретроспективное мультицентровое исследование, нацеленное на изучение эффективности СРТ у пациентов с ВПС старше 18 лет (средний возраст составил 47 лет) [15]. В исследование были включены пациенты только с ВПС. Уровень ответа, определенный как улучшение ФВ системного желудочка и/или ФК, составил 77% и оказался ниже у пациентов с сПЖ (54,5%) в сравнении с пациентами с сЛЖ.

Таким образом, многие авторы приходят к выводу, что СРТ является эффективным методом лечения пациентов с ВПС и унивентрикулярной физиологией, а сЛЖ является достоверным предиктором улучшения систолической функции после СРТ с выраженным обратным ремоделированием сердца (табл. 2).

Стоит отметить, что в большинстве исследований в группу пациентов с сЛЖ были включены не только пациенты с ВПС, но и пациенты с другой врожденной патологией. В связи с этим в приведенной таблице в таких исследованиях не указывается уровень ответа на СРТ для пациентов с сЛЖ с целью предотвращения неверной интерпретации данных. Тем не менее в иссле-

дованиях Sakaguchi и соавт. и Koyak и соавт., включавших пациентов только с ВПС, наблюдаемые с сЛЖ также продемонстрировали лучшие результаты в сравнении с пациентами с другой желудочковой морфологией.

Системный правый желудочек

Морфология сПЖ менее благоприятна в сравнении с морфологией сЛЖ в связи с тем, что ПЖ не предназначен для работы на системную циркуляцию и не способен выдержать нагрузку системным давлением в течение длительного времени [23]. Морфологически ПЖ имеет форму трехгранной пирамиды и очень тонкую стенку, что приводит к его быстрой декомпенсации и недостаточности на трикуспидальном клапане при обеспечении системного кровотока [24]. При этом формируются электромеханические нарушения, влияющие на эффективность СРТ. К примеру, длительность комплекса QRS значительно больше у пациентов с сПЖ в сравнении с пациентами с сЛЖ [8]. Данное различие регистрируется уже на 1-м году жизни. В исследовании Ohuchi и соавт. было установлено, что длительность комплекса QRS значительно увеличивается после операции Фонтена как в группе с сПЖ, так и в группе пациентов с сЛЖ [5]. Сократимость желудочка улучшается в обеих группах ($p < 0,05$). Однако в течение следующих 10 лет левожелудочково-артериальное взаимодействие (Ea/Ees), отражающее взаимодействие между сердцем как насосом и артериальной системой как нагрузкой, и механическая эффек-

тивность работы желудочка (SW/PVA) достоверно выше в группе пациентов с сЛЖ. Janousek и соавт. еще в 2004 г. оценили эффект CRT на 8 пациентах с сПЖ. Так, в данной группе значительно увеличилась ФВ ПЖ (+10%, $p=0,004$) наряду с уменьшением длительности комплекса QRS (с 161 ± 21 до 116 ± 22 мс, $p<0,01$) [19]. Последующие небольшие исследования продемонстрировали благоприятный исход после CRT у пациентов с сПЖ, проявившийся как улучшение ФК, ФВ и толерантности к физической нагрузке [25–27]. В то же время крупные исследования продемонстрировали противоречивые результаты. Уровень ответа варьирует от 22 до 76% [11, 14, 15, 20]. Подобные противоречивые результаты могут быть связаны с возрастными изменениями у пациентов с сПЖ. Как отмечено выше, вследствие анатомических особенностей ПЖ в системной позиции не способен длительно обеспечивать системный кровоток, подвергается хронической перегрузке как объемом, так и сопротивлением, вследствие чего к 3-й декаде развиваются застойная СН, аритмии, нарушения атриовентрикулярной проводимости, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), снижающие эффективность CRT и возможность к обратному ремоделированию сердца. В исследовании Sescchin и соавт. средний возраст пациентов с сПЖ составил 27 лет, а уровень ответа в данной группе – 22% [11]. С другой стороны, в исследовании Dubin и соавт. средний возраст составил 12,7 года, а уровень ответа – 76% [20]. Пациенты с сПЖ продемонстрировали достоверное увеличение ФВ системного желудочка ($13,3\pm 11,3\%$), а также достоверное снижение длительности комплекса QRS ($38,2\pm 29,4$ мс) ($p<0,05$). Несмотря на то, что в исследовании Коуак и соавт. уровень ответа у пациентов с сПЖ (средний возраст в этой группе составил 40 лет) оказался относительно высоким (54,5%), при сравнительном анализе была выявлена статистически значимая разница в уровне ответа в сравнении с группой пациентов с сЛЖ [15]. В ранних исследованиях, продемонстрировавших положительный эффект CRT у больных с сПЖ, средний возраст в этой подгруппе не превышал 18 лет. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для изучения возрастных особенностей ответа на CRT среди пациентов с сПЖ для более эффективного отбора пациентов этой группы на ресинхронизацию.

Недифференцированная форма единственного желудочка

В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с недифференцированной формой единственного желудочка улучшается прогноз после выполнения внутрижелудочковой стимуляции посредством многоочечной электрокардиостимуляции, аналоге бивентрикулярной стимуляции сердца с двужелудочковой анатомией [28, 29]. В исследовании Vacha и соавт. на 2-й день после имплантации

длительность QRS статистически значимо снизилась у 24 из 26 пациентов (с $93,9\pm 17,5$ до $71,7\pm 10,8$ мс, $p<0,001$); систолическое артериальное давление снизилось у 25 из 26 пациентов (с $86,3\pm 20$ до $93,8\pm 20,2$ мм рт. ст., $p<0,001$); сердечный индекс статистически значимо снизился у 21 из 22 пациентов (с $3,2\pm 0,8$ до $3,7\pm 1$ л·мин⁻¹ м⁻²; $p<0,001$); индекс асинхронии улучшился у 8 из 10 пациентов (с $10,3\pm 4,8$ до $6\pm 1,4$; $p<0,04$) [28]. В мультицентровом исследовании было показано, что положительные результаты в ранний постимплантационный период среди пациентов данной группы сохраняются и через 3–12 месяцев [11]. Пациенты с недифференцированной формой единственного желудочка не продемонстрировали достоверных различий в ответе на CRT в сравнении с группой сПЖ. Однако в большинстве исследований была выявлена достоверная разница при сравнении с пациентами с сЛЖ. Группа пациентов с ФЕЖС является наиболее сложной с точки зрения отбора пациентов, выбора места имплантации электродов и ассоциированных факторов коморбидности, что может объяснить различия в результатах исследований. Подход Sescchin и соавт. к этой группе пациентов продемонстрировал наилучший результат (уровень ответа в данной группе 90,9%) и заключался в достижении максимального расстояния между двумя электродами. Navalad и соавт. оценили 11 комбинаций 4 мест имплантации электродов у 17 пациентов с недифференцированным желудочком в возрасте до 21 года [29]. Были определены и сравнены между собой оптимальные параметры стимуляции в 4 режимах: биполярном, монополярном, односайтовой стимуляции и спонтанном ритме. В результате было выявлено преимущество монополярной стимуляции, предположительно связанное с возможностью анодальной стимуляции и в связи с этим – одновременной деполяризации всех участков ткани миокарда. Таким образом, в большинстве исследований было установлено, что многоочечная стимуляция является эффективным методом терапии среди пациентов с недифференцированной формой единственного желудочка. Однако существуют данные, свидетельствующие о большей уязвимости миокарда к желудочковым аритмиям при стимуляции в монополярном режиме, вероятно, за счет глобальной подпороговой гиперполяризации и активного калиевого тока.

Электрофизиологический субстрат для ресинхронизации у пациентов с ВПС

У пациентов с ВПС дополнительное удлинение комплекса QRS связано с особой желудочковой морфологией, а также многочисленными внутрижелудочковыми рубцами. Кроме этого значительное влияние приобретает вторичное удлинение QRS, ассоциированное с предварительно установленным электрокардиостимулятором [15]. В целом, изменение длительности комплекса QRS у пациентов с ВПС, подвергну-

тых СРТ, не отличается от такового при других болезнях сердца. Так, после начала СРТ длительность QRS уменьшалась у пациентов, показавших улучшение ФК и функции желудочка в системной позиции на 8 и 11% соответственно [15]. Схожие результаты были получены и при изучении влияния СРТ на длительность QRS у пациентов с приобретенными болезнями сердца [30]. Было установлено, что длительность комплекса QRS статистически значимо уменьшается как в группе респондеров, так и в группе нереспондеров ($-36,8 \pm 24,7$ vs. $-33,4 \pm 18,3$ мс) [14]. В противоположность этим результатам Koyak и соавт. установили, что длительность комплекса QRS значительно чаще снижалась у респондеров (20 из 37) в сравнении с нереспондерами (3 из 11, $p=0,056$) [15]. Это противоречие в первую очередь обусловлено выбором разных критериев ответа в указанных исследованиях. Так, было показано, что ширина QRS чаще уменьшалась у тех пациентов, у которых было выявлено значительное улучшение функции системного желудочка (87 vs. 38%, $p=0,003$), однако достоверно не отличалась у пациентов, которые улучшали ФК.

Как отмечалось выше, СРТ относится к I классу рекомендаций для пациентов с БЛНПГ. Пациенты с приобретенными болезнями сердца и БПНПГ значительно хуже отвечают на ресинхронизирующую терапию. Однако некоторые исследования показали, что длительность комплекса QRS, а не его морфология играет главную роль в предсказании ответа на СРТ [30]. При многих врожденных пороках БПНПГ является наиболее распространенным нарушением проводимости. БПНПГ развивается у 37% пациентов, перенесших операции по поводу дефекта межжелудочковой перегородки [31], и у 60–100% пациентов, перенесших операции по поводу тетрады Фалло [32]. С другой стороны, по указанным выше причинам, у пациентов с ВПС наблюдается более выраженное удлинение комплекса QRS, что снижает значимость различий в морфологии и увеличивает количество пациентов, положительно отвечающих на СРТ. Также стоит отметить, что анатомический уровень блокады ножки пучка Гиса значительно отличается у пациентов после коррекции ВПС в сравнении с другими видами БПНПГ [33]. Таким образом, принимая во внимание указанные выше причины, использование длительности и морфологии комплекса QRS для отбора пациентов с ВПС на СРТ может быть крайне неэффективной и даже обманчивой стратегией [21]. В то же время сокращение ширины

комплекса QRS может быть использовано как эффективный маркер улучшения гемодинамики у пациентов с ВПС, а значительно расширенный комплекс QRS – для стратификации риска развития аритмии и внезапной сердечной смерти.

Заключение

Таким образом, технологии СРТ могут рассматриваться как дополнительный инструмент повышения качества жизни у такой сложной категории пациентов, как больные с корригированными ВПС, имеющие унивентрикулярную физиологию гемоциркуляции. Многие проблемы нуждаются в дальнейшем уточнении: абсолютные показания для имплантации СРТ, точки стимуляции, выбор эпи- или эндокардиального метода, разработка точных критериев оценки эффективности лечебных мероприятий.

Несомненно, использование СРТ будет эффективным только в случаях успешной гемодинамической коррекции. Необходимо помнить о золотых правилах «идеального Фонтена», т.е. условиях и состоянии сердца, при которых был выполнен заключительный этап однопредсердной коррекции [34]: 1) возраст >4 лет; 2) синусовый ритм; 3) нормальный системный венозный возврат; 4) нормальный объем правого предсердия; 5) среднее давление в легочной артерии <15 мм рт. ст.; 6) легочное артериальное сопротивление <4 единиц Вуда/м²; 7) соотношение диаметров легочной артерии и аорты >0,75; 8) ФВ системного желудочка >0,6; 9) компетентный атриовентрикулярный клапан; 10) отсутствие стенозов и деформаций легочной артерии.

При отсутствии синусового ритма на этапе двунаправленного кавопульмонального соединения необходимо ориентироваться на оставшиеся 8 критериев в ожидании эффекта от СРТ. Чем меньше нарушений внутрисердечной и легочной циркуляции, тем больше вероятное положительное действие СРТ у таких пациентов при наличии критериев диссинхронии. Достижение адекватного сердечного выброса у больных с однопредсердной коррекцией более важно, чем простое повышение ФВ. Безусловно, не следует забывать и о возможностях медикаментозного лечения для нормализации как выброса, так и ритма.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Kuznetsov V.A.  0000-0002-0246-9131

Sokolov A.A.  0000-0003-0513-9012

Malishevsky L.M.  0000-0002-1025-3728

Литература

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB;

American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131 (4): e29–322.

2. Ma M, Gauvreau K, Allan CK, Mayer JE Jr, Jenkins KJ. Causes of death after congenital heart surgery. *Ann. Thorac Surg*. 2007; 83 (4): 1438–1445.

3. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van d V, Meijboom FJ,

Pieper PG, van Dijk AP, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJ. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1220–1229.

4. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot ND, Dubin AM, Harris L, Janousek J, Kanter RJ, Karpawich PP, Perry JC, Seslar SP, Shah MJ, Silka MJ, Triedman JK, Walsh EP, Warnes CA. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm.* 2014; 11 (10): e102–165.

5. Янушек Я., Ковалев И.А., Кубус П., Чернышев А.А., Кривошеиков Е.В., Криволапов С.Н., Соколов А.А. Кардиоресинхронизирующая терапия в лечении сердечной недостаточности у детей. *Кардиология.* 2015; 55 (2): 87–95.

6. Tsai S, Husain N, Fischer A, Ro PS, Cheatham JP, Galantowicz M, Cua CL. QRS duration changes in patients with hypoplastic left heart syndrome undergoing hybrid palliation: Pre-hybrid to post-Fontan. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2013; 36: 462–466.

7. Ohuchi H, Miyazaki A, Wakisaka Y, Watanabe K, Kishiki K, Yamada O, Yagihara T, Echigo S. Systemic ventricular morphology-associated increased QRS duration compromises the ventricular mechano-electrical and energetic properties long-term after the Fontan operation. *Int. J. Cardiol.* 2009; 133 (3): 371–380.

8. Khan S, Nadorlik H, Kertesz N, Nicholson L, Ro PS, Cua CL. QRS Duration Changes in Patients with Single Ventricle Physiology: Birth to 10 Years. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015; 38 (10): 1159–1165.

9. Gewillig M, Kalis N. Pathophysiological aspects after cavopulmonary anastomosis. *Thorac Cardiovasc. Surg.* 2000; 48: 336–341.

10. van der Hulst AE, Delgado V, Blom NA, van de Veire NR, Schaliij MJ, Bax JJ, Roest AA, Holman ER. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (18): 2236–2246.

11. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, Gawvreau K, Walsh EP, Berul CI. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009; 20: 58–65.

12. Brida M, Diller GP, Gatzoulis MA. Systemic Right Ventricle in Adults With Congenital Heart Disease: Anatomic and Phenotypic Spectrum and Current Approach to Management. *Circulation.* 2018; 137 (5): 508–518.

13. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2002; 16 (1): 31–38.

14. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Fruh A, Paul T, Blom NA, Happonen JM, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den HF, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart.* 2009; 95: 1165–1171.

15. Koyak Z, de Groot JR, Krimly A, Mackay TM, Bouma BJ, Silversides CK, Oechslin EN, Hoke U, van Erven L, Budts W, Van Gelder IC, Mulder BJ, Harris L. Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. *Europace.* 2018 Feb 1; 20 (2): 315–322. doi: 10.1093/europace/euw386.

16. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B, Tláškal T, Gebauer RA, Gebauer R, Matejka T, Marek J, Reich O. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (2): 145–152.

17. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation.* 2003; 107: 2287–2289.

18. Strieper M, Karpawich P, Frias P, Gooden K, Ketchum D, Fyfe D, Campbell R. Initial experience with cardiac resynchronization therapy for ventricular dysfunction in young patients with surgically operated congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1352–1354.

19. Janousek J, Tomek V, Chaloupecký VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, Hucin B. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (9): 1927–1931.

20. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S, Kanter R, Batra A, Collins KK. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2277–2283.

21. Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O, Kagisaki K, Hoashi T, Ichikawa H, Ohuchi H. Cardiac resynchronization therapy for various systemic ventricular morphologies in patients with congenital heart disease. *Circ. J.* 2015; 79 (3): 649–655.

22. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014; 130 (9): 749–756.

23. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, La Gerche A, Gorenflo M. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact. Cardiovasc. Thorac Surg.* 2010; 10 (3): 428–433.

24. Thies WR, Soto B, Diethelm E, Barger LMJ, Pacifico AD. Angiographic anatomy of hearts with one ventricular chamber: the true single ventricle. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 1363–1366.

25. Cowburn PJ, Parker JD, Cameron DA, Harris L. Cardiac resynchronization therapy: retiming the failing right ventricle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 439–443.

26. Jauvert G, Rousseau-Paziaud J, Villain E, Iserin L, Hidden-Lucet F, Ladouceur M, Sidi D. Effects of cardiac resynchronization therapy on echocardiographic indices, functional capacity, and clinical outcomes of patients with a systemic right ventricle. *Europace.* 2009; 11: 184–190.

27. van de Veire NR, Blom NA, Holman ER, Schaliij MJ, Bax JJ. Triplane tissue Doppler imaging to evaluate mechanical dyssynchrony before and after cardiac resynchronization in a patient with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 18: 222–225.

28. Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, Weinert L, Starr JP, Sugeng L, Lang RM. Ventricular resynchronization by multisite pacing improves myocardial performance in the postoperative single-ventricle patient. *Ann. Thorac Surg.* 2004; 78 (5): 1678–1683.

29. Havalad V, Cabreriza SE, Cheung EW, Aponte-Patel L, Wang A, Cheng B, Wang DY, Silver E, Bacha EA, Spotnitz HM. Optimized multisite ventricular pacing in postoperative single-ventricle patients. *Pediatr. Cardiol.* 2014; 35 (7): 1213–1219.

30. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. 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): 3547–3556.

31. Karadeniz C, Atalay S, Demir F, Tutar E, Ciftci O, Ucar T, Uysalel A, Eyileten Z. Does surgically induced right bundle branch block really effect ventricular function in children after ventricular septal defect closure? *Pediatr. Cardiol.* 2015; 36 (3): 481–488.

32. Gelband H, Waldo AL, Kaiser GA, Bowman FO Jr, Malm JR, Hoffman BF. Etiology of right bundle-branch block in patients undergoing total correction of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 1971; 44: 1022–1033.

33. Horowitz LN, Alexander JA, Edmunds LH Jr. Postoperative right bundle branch block: Identification of three levels of block. *Circulation.* 1980; 62: 319–328.

34. Stern HJ. Fontan «Ten Commandments» Revisited and Revised. *Pediatr. Cardiol.* 2010; 31: 1131–1134.