

КУЛАГА ОЛЕСЯ ИГОРЕВНА

**МЕТА-АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

(14.01.05 – кардиология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2011

Работа выполнена в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им.
А.Н. Бакулева РАМН

Научные руководители:

Академик РАМН
Д.м.н., профессор

Бокерия Лео Антонович
Бокерия Ольга Леонидовна

Официальные оппоненты:

Член-корр. РАМН, руководитель отделения неинвазивной аритмологии и
хирургического лечения комбинированной патологии НЦССХ им. А.Н.
Бакулева РАМН

Голухова Елена Зеликовна

Д.м.н., профессор, заместитель главного врача Городской клинической
больницы №4 по медицинской части по сердечно-сосудистой
хирургической помощи

Жданов Андрей Михайлович

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Защита диссертации состоится « 25 » ноября 2011 года в « 14 »
часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном
центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (121552,
г. Москва, Рублевское шоссе, дом 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного центра
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан « 24 » октября 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сердечная недостаточность у детей это клинический синдром, отражающий неспособность миокарда обеспечить метаболические потребности организма, включая те, которые относятся к растущему организму. Об актуальности детального изучения данного заболевания говорит то, что в педиатрической практике 10% трансплантаций сердца выполняются по поводу терминальной сердечной недостаточности. У новорожденных из группы высокого риска для жизни именно сердечная недостаточность в 80% случаев приводит к смерти ребенка. В США распространенность застойной сердечной недостаточности в детской кардиологии составляет 1,13 на 100 000 пациентов, а двухлетняя выживаемость среди детей, страдающих кардиомиопатией и сердечной недостаточностью, составляет всего лишь 13,6%.

Сердечная ресинхронизирующая терапия как один из методов лечения сердечной недостаточности начал внедряться в клиническую практику в начале 90-х годов прошлого столетия. Предпосылкой успешной сердечной ресинхронизации по мнению большинства авторов является наличие патологической диссинхронии миокарда, а именно меж- и внутрижелудочковой задержки проведения.

В мире уже завершено несколько крупных рандомизированных многоцентровых исследований по оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у взрослых пациентов, в которых ярко продемонстрирована ее эффективность. Однако результаты этих исследований не могут быть полностью экстраполированы на пациентов детского и подросткового возраста в силу большего разнообразия у них врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, в т.ч. наличия у

многих пациентов системной правожелудочковой недостаточности и недостаточности единственного желудочка, а также значительной возрастной неоднородности.

На сегодняшний день в связи с новизной применения ресинхронизации в педиатрической практике все опубликованные исследования пока крайне разнородны, в большинстве работ выборки недостаточно репрезентативны: они слишком малы и/или включают в себя пациентов с разными показаниями к ресинхронизации и разными вариантами предшествующих кардиохирургических манипуляций. К тому же авторы используют различные способы представления итоговых данных. Такая разнородность влечет за собой определенные трудности в объективной интерпретации опубликованных результатов. Очевидно, что для систематизации этих данных необходимо проведение мета-анализа, который позволит существенно увеличить выборку и, таким образом, повысить статистическую мощность анализа и точность оценки эффекта лечения.

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН на базе отделения хирургического лечения интерактивной патологии (научный консультант – академик РАМН Л.А. Бокерия) уже накоплен определенный опыт по лечению детей, страдающих сердечной недостаточностью, методом ресинхронизирующей терапии. Полученные результаты, будучи включенными в общий мета-анализ, смогут внести немалый вклад в международный массив информации по данной тематике.

Цель исследования

Провести мета-анализ результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста, включив в него опыт Научного центра

сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, а также определить показания к проведению эффективной ресинхронизации у пациентов детского возраста.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты практического применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.
2. Проанализировать имеющиеся в мировой литературе данные о результатах применения сердечной ресинхронизации для лечения детей и лиц молодого возраста, страдающих сердечной недостаточностью, и отобрать работы для включения в мета-анализ.
3. Выполнить мета-анализ имеющихся результатов ретроспективных исследований, включая собственный опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.
4. Выявить различия и описать особенности лечения сердечной недостаточности методом ресинхронизирующей терапии у детей по сравнению со взрослыми пациентами.

Научная новизна

В настоящей работе впервые в отечественной практике обобщены данные мировой литературы по использованию ресинхронизирующей терапии при лечении сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста. Также впервые в России описан собственный опыт применения сердечной ресинхронизации у пациентов детского возраста, страдающих сердечной недостаточностью. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации.

Работа выполнялась в отделении хирургического лечения интерактивной патологии. Научный консультант отделения – академик РАМН Л.А. Бокерия, ведущий научный сотрудник – д.м.н., профессор О.Л. Бокерия.

Практическая значимость

Подтверждена на примере мировых данных и собственного клинического опыта НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН безопасность и клиническая эффективность применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста. Сформулированы показания и противопоказания для применения этого метода у пациентов данной возрастной группы.

Положения, выносимые на защиту

Сердечная ресинхронизирующая терапия является эффективным методом лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста.

Имеющийся опыт по применению ресинхронизации у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью не может быть использован в педиатрической практике в силу ряда причин. Применение этого метода у детей имеет определенные особенности по сравнению со взрослыми пациентами в силу анатомических особенностей, иной структуры этиологических факторов, а также выраженности клинического ответа на данный вид лечения.

Накопленный к настоящему времени ретроспективный мировой и отечественный опыт по использованию сердечной ресинхронизирующей терапии у детей и лиц молодого возраста, страдающих сердечной недостаточностью, свидетельствует об эффективности данного метода,

однако, для признания этой эффективности с точки зрения доказательной медицины необходимо проведение проспективных многоцентровых исследований.

Эффективность и безопасность применения данного метода у пациентов детского и молодого возраста удалось подтвердить собственным клиническим опытом НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, достаточно полно отражающие содержание диссертации, в том числе 3 статьи в центральной печати.

Реализация результатов работы

Результаты работы внедрены и находят применение в отделении хирургического лечения интерактивной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Их можно рекомендовать к использованию в других кардиохирургических, кардиологических и педиатрических центрах.

Апробация диссертационного материала

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Пятнадцатом всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009 г.), The 59th International Congress of the European Society for CardioVascular in conjunciton with the 6th Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (Турция, 2010 г.) и XIV ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2010 г.). Апробация работы состоялась 07 июля 2010 года в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка изложенной литературы. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 32 рисунками и 11 таблицами. Указатель литературы включает 125 источников, из них 26 работ отечественных авторов и 99 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа проведена в два этапа. Первым этапом выполнен анализ результатов применения ресинхронизирующей терапии у детей, страдающих сердечной недостаточностью, полученных в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Вторым этапом проведен мета-анализ имеющихся в мировой литературе данных, включивший в т.ч. и опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Первый этап.

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 2006 по 2010 годы накоплен опыт применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у 6 детей и лиц молодого возраста (3 женского и 3 мужского пола). Средний возраст составил $8,83 \pm 8,64$ лет (от 2,4 до 24,1 лет). Период наблюдения отдаленных результатов составил в среднем $10,63 \pm 3,02$ месяцев.

Анализ данных проводился с помощью программы «Статистика 6.0». Т.к. в исследование вошли всего 6 пациентов, при оценке эффективности

сердечной ресинхронизации использовался непараметрический критерий Уилкоксона для парных измерений.

Проведенный анализ доказал эффективность лечения сердечной недостаточности у детей методом ресинхронизирующей терапии:

- Фракция выброса левого желудочка достоверно увеличилась с $29,0 \pm 11,8$ до $37,2 \pm 11,6$ % ($p=0,0277$);
- Конечный систолический объем левого желудочка достоверно снизился с $155,2 \pm 90,2$ до $112,7 \pm 64,3$ мл ($p=0,0277$);
- Конечный диастолический объем левого желудочка достоверно снизился с $238,7 \pm 149,6$ до $171,7 \pm 93,4$ мл ($p=0,0277$);
- Межжелудочковая механическая задержка по данным пульсовой доплерографии достоверно снизилась с $42,7 \pm 24,9$ до $12,8 \pm 20,6$ мсек ($p=0,0431$);
- Внутривентрикулярная механическая задержка, измеренная в М-режиме, достоверно снизилась с $210,8 \pm 72,7$ до $61,5 \pm 57,0$ мсек ($p=0,0277$);
- Пиковая скорость нарастания давления в левом желудочке достоверно возросла с $345,7 \pm 144,2$ до $749,0 \pm 70,7$ мм.рт.ст./сек ($p=0,0277$).

В работе описаны два клинических случая успешной имплантации устройств для бивентрикулярной стимуляции пациенткам С. в возрасте 2 лет 5 месяцев и Ф. в возрасте 5 лет 6 месяцев.

Второй этап

Мета-анализ результатов применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у детей проводился с помощью программы “Comprehensive Meta Analysis V2” (США).

Для мета-анализа был проведен отбор публикаций о результатах применения ресинхронизирующей терапии для лечения сердечной недостаточности у детей. Для поиска использовались термины heart failure, cardiac resynchronization, pediatric, in the young, children, pacemaker, pacing, biventricular pacing, left ventricular pacing, multi-site pacing. Поиск проводился в базе данных MEDLINE (1985-2010). При поиске отбирались публикации только на английском языке. Последний поиск был выполнен в декабре 2010 г.

В результате изучения имеющегося массива публикаций были отобраны 57 статей. Из них в качестве потенциально подходящих были оставлены 15 исследований, из которых позже были исключены 8 из-за несоответствия содержания тематике запланированного исследования. Для подробного изучения были оставлены 7 работ, вошедших в последствии в мета-анализ. Опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН был включен в мета-анализ 8-м исследованием по счету.

В **таблице 1** представлены характеристики пациентов и результаты исследований, вошедших в мета-анализ.

Автор и год проведения исследования	Всего наблюдений	Средняя продолжит-ть наблюдения отдаленных результатов (мес.)	Количество пациентов с длительно проводимой стимуляцией традиционной локализации до начала РТ	Количество пациентов, ответивших на РТ
Strieper et al., 2004	7	16	5 (71%)	5 (71%)
Janousek et al., 2004	8	17,4	6 (75%)	8 (100%)
Dubin et al., 2005	103	4	46 (45%)	92 (89%)

Beek et al., 2006	3	(2-12)	3 (100%)	3 (100%)
Moak et al., 2006	6	10	6 (100%)	6 (100%)
Janousek et al., 2009	109	7,5	84 (77%)	89 (82%)
Checchin et al., 2009	60	8,4	33 (55%)	52 (87%)
Bockeria et al., 2010	6	10,6	1 (17%)	6 (100%)
Всего	302	-	190 (61%)	261 (86%)

Таблица 1. Характеристики пациентов и результаты исследований, вошедших в мета-анализ (РТ – ресинхронизирующая терапия)

Для оценки методом мета-анализа были отобраны четыре показателя. Критериями отбора послужила полнота информации, представленной в статьях, включенных в мета-анализ. Итак, оценивались следующие показатели:

- средний возраст пациентов на момент начала ресинхронизирующей терапии;
- доля пациентов с длительно проводимой стимуляцией традиционной локализации;
- доля пациентов, ответивших на ресинхронизирующую терапию;
- динамика фракции выброса системного желудочка после начала ресинхронизирующей терапии.

При анализе среднего возраста пролеченных пациентов метод мета-анализа позволил обобщить результаты исследований, объем выборки которых оказался относительно мал (менее 10 пациентов). Таких исследований оказалось 5 из 8 отобранных. Не вошли в данный мета-анализ 3 крупных исследования с объемом выборки 60 и более пациентов, т.к. в этих 3 работах результаты были представлены в формате «медиана,

минимальное и максимальное значения показателя», тогда как для проведения мета-анализа требовалось, чтобы результаты были представлены в формате «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение».

По результатам мета-анализа суммарный эффект оказался равен $11,2 \pm 1,1$ годам ($p < 0,001$). В ходе проведенного мета-анализа не было выявлено клинически значимой гетерогенности ($I^2 = 18,8$), что сделало возможным использование для мета-анализа модели «fixed». Рассчитанные показатели и графический результат представлены на *рисунках 1 и 2* соответственно.

Model	Study name	Statistics for each study						
		Mean	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Strieper et	11,000	3,439	11,830	4,259	17,741	3,198	0,001
	Janousek et	15,000	2,652	7,031	9,803	20,197	5,657	0,000
	Beek et al.,	5,300	3,811	14,520	-2,168	12,768	1,391	0,164
	Moak et al.,	11,300	1,470	2,160	8,419	14,181	7,689	0,000
	Bockeria et	8,800	3,511	12,327	1,919	15,681	2,506	0,012
Fixed		11,163	1,091	1,191	9,024	13,302	10,229	0,000

Рисунок 1. Средний возраст пациентов на момент начала ресинхронизирующей терапии (расчетные результаты мета-анализа)

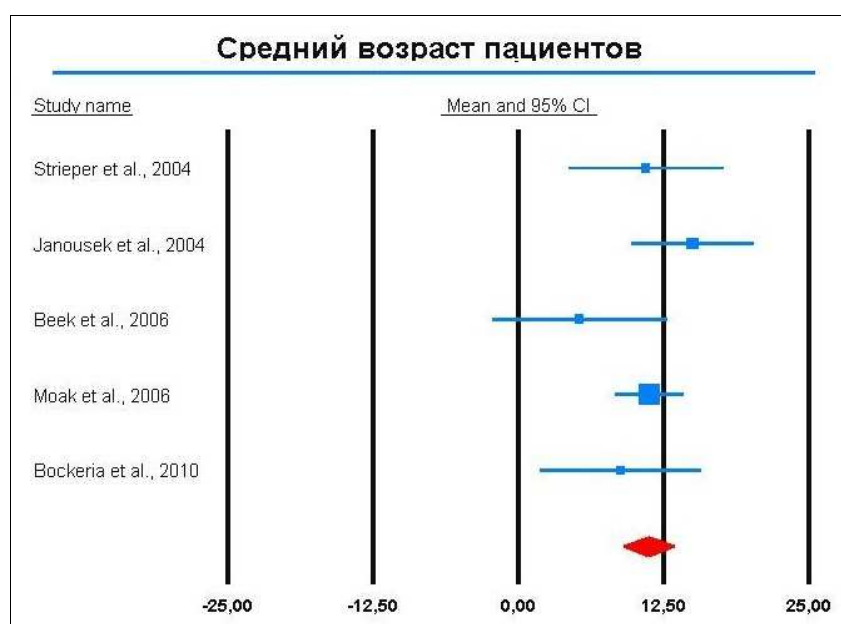


Рисунок 2. Средний возраст пациентов на момент начала ресинхронизирующей терапии (графические результаты мета-анализа)

Для удобства наглядного сравнения в **таблице 2** представлены результаты 3 крупных исследований в их исходном виде + обобщенные с помощью мета-анализа результаты остальных 5 исследований, в которых объем выборки не превысил 10 пациентов.

Авторы и год исследования	Среднее значение показателя (лет)	Max/Min значение (лет)
Dubin et al., 2005	12,8 (медиана)	0,3/55,4
Janousek et al., 2009	16,9 (медиана)	0,24/73,8
Checchin et al., 2009	15,0 (медиана)	0,5/47,0
<u>Meta-analysis:</u> Strieper et al., 2004 Janousek et al., 2004 Beek et al., 2006 Moak et al., 2006 Bockeria et al., 2010	11,2±1,1	2,4/24

Таблица 2. Средний возраст пролеченных пациентов (обобщенные данные)

По результатам мета-анализа доли пациентов, которым на момент начала ресинхронизации длительно проводилась стимуляции традиционной локализации, суммарный эффект оказался равен $60,0 \pm 6,0\%$ ($p=0,104$). В ходе проведенного мета-анализа была выявлена клинически значимая гетерогенность ($I^2=78,6$), что потребовало использования для мета-анализа модели «random». Рассчитанные показатели и графический результат представлены **на рисунках 3 и 4** соответственно.

Model	Study name	Toggle display for each study				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Strieper et	0,714	0,327	0,928	1,095	0,273
	Janousek et	0,944	0,495	0,997	1,947	0,052
	Dubin et al.,	0,447	0,354	0,543	-1,082	0,279
	Beek et al.,	0,875	0,266	0,993	1,287	0,198
	Moak et al.,	0,929	0,423	0,996	1,748	0,081
	Janousek et	0,771	0,683	0,840	5,320	0,000
	Checchin et	0,550	0,424	0,670	0,773	0,439
	Bockeria et	0,167	0,023	0,631	-1,469	0,142
Random		0,648	0,469	0,793	1,624	0,104

Рисунок 3. Доля пациентов с длительно проводимой стимуляцией традиционной локализацией (расчетные результаты мета-анализа)

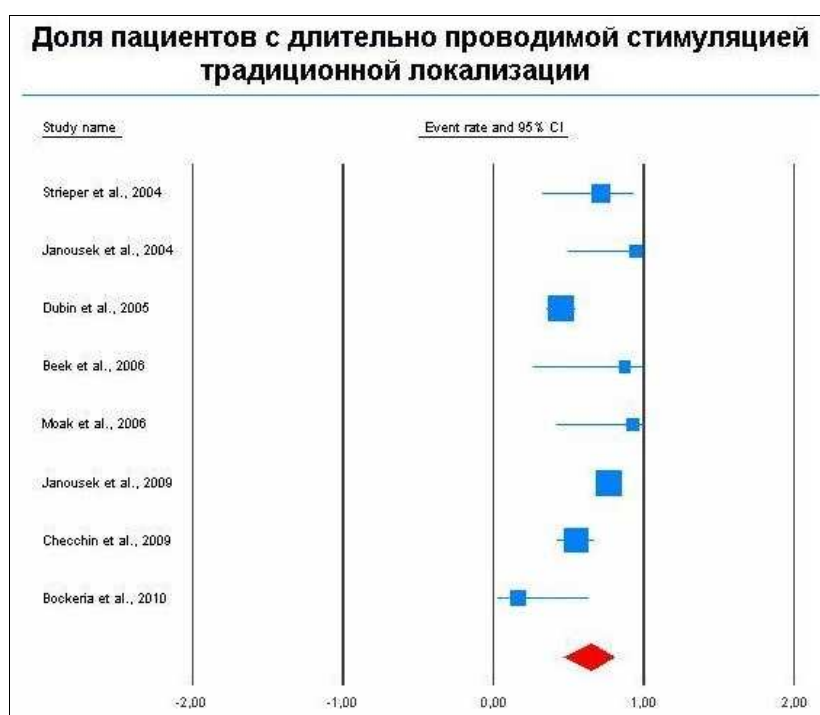


Рисунок 4. Доля пациентов с длительно проводимой стимуляцией традиционной локализацией (графические результаты мета-анализа)

По результатам мета-анализа доли пациентов, ответивших на ресинхронизирующую терапию, суммарный эффект оказался равен $85,4 \pm 4,6\%$ ($p < 0,001$). В ходе проведенного мета-анализа не было выявлено клинически значимой гетерогенности ($I^2 < 0,001$), что сделало возможным

использование для мета-анализа модели «fixed». Рассчитанные показатели и графический результат представлены на *рисунках 5 и 6* соответственно.

Model	Study name	Statistics for each study				
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Strieper et	0,714	0,327	0,928	1,095	0,273
	Janousek et	0,944	0,495	0,997	1,947	0,052
	Dubin et al.,	0,893	0,817	0,940	6,657	0,000
	Beek et al.,	0,875	0,266	0,993	1,287	0,198
	Moak et al.,	0,929	0,423	0,996	1,748	0,081
	Janousek et	0,817	0,733	0,878	6,033	0,000
	Checchin et	0,867	0,755	0,932	4,929	0,000
	Bockeria,	0,929	0,423	0,996	1,748	0,081
Fixed		0,854	0,808	0,890	10,632	0,000

Рисунок 5. Доля пациентов, ответивших на ресинхронизирующую терапию (расчетные результаты мета-анализа)

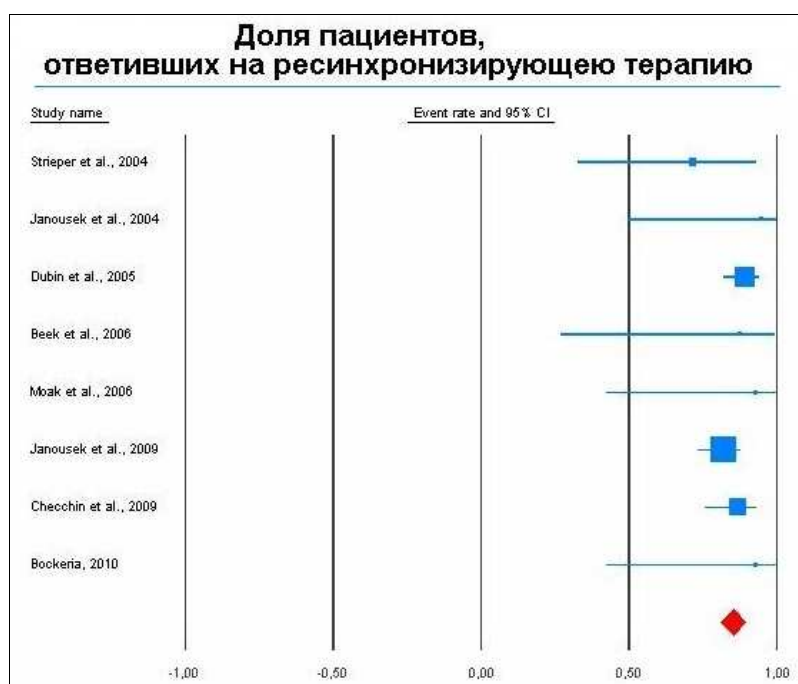


Рисунок 6. Доля пациентов, ответивших на ресинхронизирующую терапию (графические результаты мета-анализа)

По результатам мета-анализа динамики фракции выброса системного желудочка суммарный эффект показал достоверное увеличение фракции выброса на $17,2 \pm 3,6$ % ($p < 0,001$) после начала ресинхронизирующей

терапии. В ходе проведенного мета-анализа была выявлена клинически значимая гетерогенность ($I^2=86,6$), что потребовало использования для мета-анализа модели «random». Рассчитанные показатели и графический результат представлены на *рисунках 7 и 8* соответственно.

Model	Study name	Statistics for each study						
		Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
	Strieper et	20,000	3,257	10,610	13,616	26,384	6,140	0,000
	Janousek et	4,000	3,486	12,155	-2,833	10,833	1,147	0,251
	Dubin et al.,	13,800	1,536	2,359	10,790	16,810	8,985	0,000
	Beek et al.,	32,700	5,901	34,827	21,133	44,267	5,541	0,000
	Moak et al.,	26,000	2,224	4,947	21,641	30,359	11,690	0,000
	Janousek et	11,500	25,561	653,377	-38,599	61,599	0,450	0,653
	Bockeria et	8,170	5,951	35,412	-3,493	19,833	1,373	0,170
Random		17,183	3,640	13,252	10,048	24,318	4,720	0,000

Рисунок 7. Динамика фракции выброса системного желудочка после начала ресинхронизирующей терапии (расчетные результаты мета-анализа)

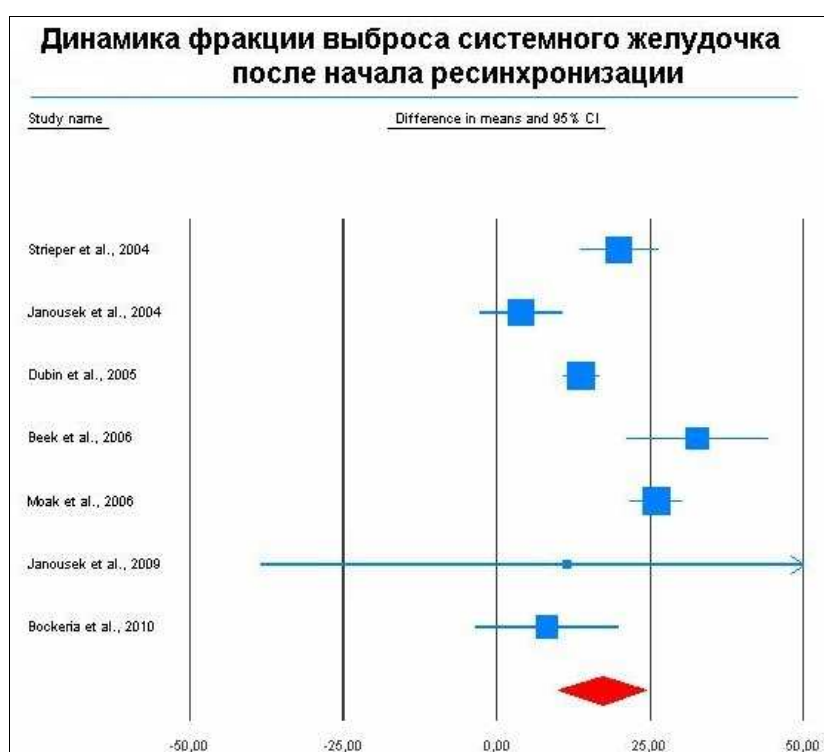


Рисунок 8. Динамика фракции выброса системного желудочка после начала ресинхронизирующей терапии (графические результаты мета-анализа)

В ходе исследования была показана эффективность и безопасность сердечной ресинхронизации в педиатрической практике, а также были выявлены главные особенности и отличия использования этого метода у детей по сравнению с взрослыми пациентами.

По данным мета-анализа у детей, страдающих сердечной недостаточностью, ресинхронизирующая терапия крайне эффективна. Известно, что у взрослых пациентов около 20-30% пациентов остаются резистентными к сердечной ресинхронизации. У детей эффективность сердечной ресинхронизации терапии оказалась выше, чем у взрослых: мета-анализ доли пациентов, ответивших на сердечную ресинхронизацию, показал положительный ответ у $85,4 \pm 4,6\%$ пациентов ($p < 0,001$). При этом в ходе проведенного мета-анализа не было выявлено клинически значимой гетерогенности ($I^2 < 0,001$), что является хорошим показателем достоверности полученных результатов. Наибольший вес в выполненном мета-анализе имеют результаты трех наиболее объемных ретроспективных исследований, в которых доля детей, ответивших на ресинхронизирующую терапию, составила от 82 до 89% [50,61, 76] (*рисунок 9*).

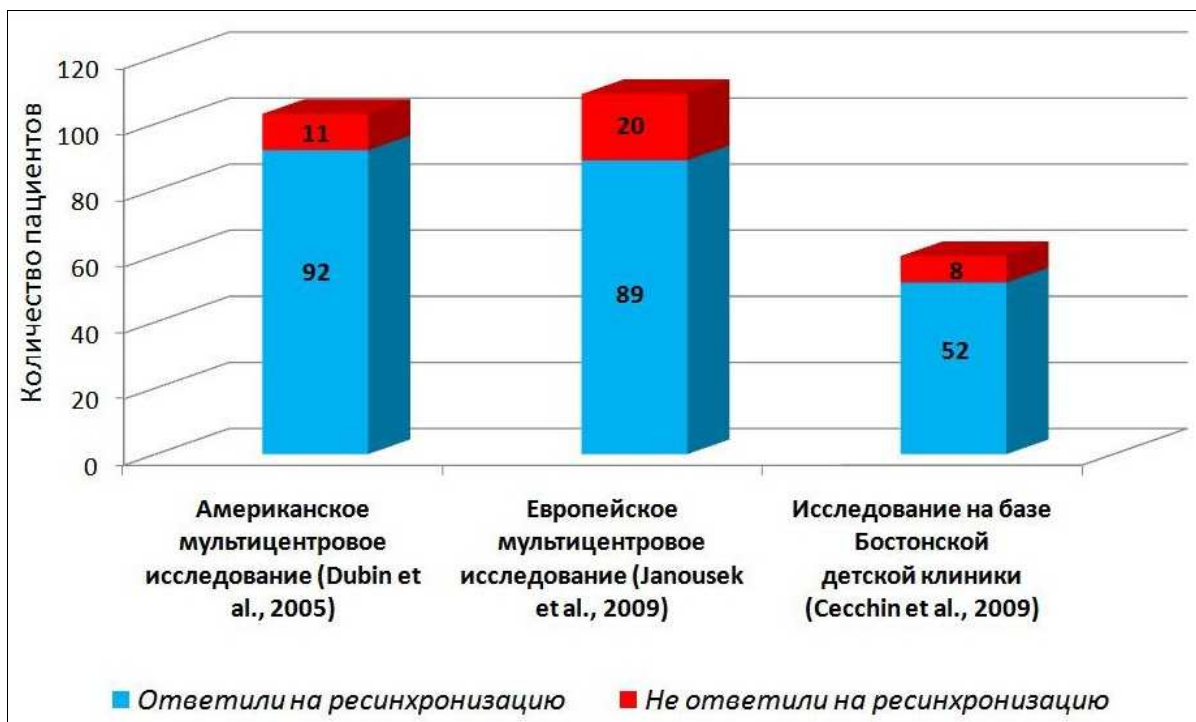


Рисунок 9. Эффективность ресинхронизирующей терапии у детей с сердечной недостаточностью по данным трех крупных ретроспективных исследований

Одно из объяснений этого факта состоит в следующем. Сердечная недостаточность у детей зачастую связана с наличием желудочковой диссинхронии, причинами которой являются в т.ч. длительно проводимая кардиостимуляция типично расположенными правожелудочковым и правопредсердным электродами и/или повреждение проводящих путей миокарда желудочков во время выполнения операции по поводу врожденного порока сердца. По данным разных авторов доля детей, которые до начала ресинхронизации уже получали электрическую терапию стандартной локализации, составляет от 45 до 84%. По данным мета-анализа суммарный эффект оказался равен $60,0 \pm 6,0\%$ ($p=0,104$). Необходимо отметить, что данные разных авторов значительно разнятся – в ходе проведенного мета-анализа была выявлена клинически значимая гетерогенность ($I^2=78,6$), однако тенденция прослеживается достаточно четко: в 4 исследованиях, имеющих наибольший вес в проведенном мета-

анализе, доля таких пациентов составляет 50% и более. На **рисунке 10** представлены характеристики пациентов детского возраста, вошедших в три крупных ретроспективных исследования по применению постоянной сердечной ресинхронизации у детей, страдающих сердечной недостаточностью. Хорошо заметно, насколько велика доля детей с постоянной стимуляцией стандартным правожелудочковым электродом (на рисунке – столбец желтого цвета).



Рисунок 10. Характеристики пациентов детского возраста, вошедших в три крупных ретроспективных исследования по применению постоянной сердечной ресинхронизации у детей, страдающих сердечной недостаточностью.

Сердечная недостаточность у таких пациентов становится следствием приобретенной дисинхронии миокарда, вызванной постоянной стимуляцией правожелудочковым электродом. Согласно опубликованным данным о влиянии длительной стимуляции из области верхушки правого желудочка на функцию левого желудочка у 10% детей впоследствии развивается сердечная недостаточность. Известно, что у пациентов

детского возраста с сердечной недостаточностью, сочетающейся с полной атриовентрикулярной блокадой и дилатационной кардиомиопатией, удалось добиться значимого улучшения функции и обратного ремоделирования левого желудочка после устранения межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда с помощью бивентрикулярной стимуляции, заменившей стимуляцию из области верхушки правого желудочка. В случае сердечной недостаточности, вызванной унифокальной стимуляцией у детей, диссинхрония, как правило, является приобретенной и сочетается с отсутствием патологических изменений миокарда – в противоположность вторичной диссинхронии и сердечной недостаточности из-за идиопатической и ишемической кардиомиопатий у взрослых пациентов. Именно поэтому у маленьких пациентов эффективность сердечной ресинхронизации выше, чем у взрослых. Результаты исследований, посвященных ресинхронизирующей терапии, начатой после длительной стандартной правожелудочковой стимуляции у пациентов детского и молодого возраста с системным левым желудочком подтверждают это предположение: после начала сердечной ресинхронизации фракция выброса левого желудочка у таких детей увеличилась в среднем с 21 до 53%, что отразило обратное развитие ремоделирования левого желудочка.

При этом у детей, которым до начала ресинхронизирующей терапии не были имплантированы электрокардиостимуляторы, также был получен более выраженный, чем у взрослых, эффект. Этот феномен пока не нашел четких объяснений. Возможно, такие благоприятные результаты связаны с дизайном имеющихся исследований (ретроспективный анализ, недостаточно четкие критерии ответа на ресинхронизацию) а, возможно являются отражением специфических особенностей пациентов детского возраста, требующих дальнейшего изучения.

Какова бы ни была причина, хороший ответ на сердечную ресинхронизацию у пациентов детского и молодого возраста диктует необходимость более частого, чем у взрослых, контроля состояния ребенка, поскольку обратное ремоделирование приводит к улучшению систолической и диастолической функции желудочка, что требует коррекции дозы лекарственных препаратов, особенно диуретиков. По опыту НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН детям с имплантированной системой для бивентрикулярной стимуляции сердца необходимо не менее 1 раза в 2-3 месяца проходить контрольное обследование у врача-кардиологи с целью коррекции получаемой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Собственный опыт НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН по применению сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов детского возраста, свидетельствует об эффективности и безопасности применения этого метода для лечения для пациентов указанной возрастной группы.
2. Из достаточного большого пула публикаций, посвященных применению сердечной ресинхронизации у детей, страдающих сердечной недостаточностью, лишь в 8 работ могут быть включены в мета-анализ.
3. Мета-анализ доказал эффективность использования сердечной ресинхронизации у пациентов детского и молодого возраста.
4. По сравнению со взрослыми пациентами у детей и лиц молодого возраста положительный ответ на ресинхронизирующую терапию ярче выражен, крайне велика доля пациентов с ранее налаженной

кардиостимуляцией типичной локализации и значительно чаще используется эпикардиальный способ имплантации желудочковых электродов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Продемонстрированная безопасность и клиническая эффективность ресинхронизирующей терапии у детей и лиц молодого возраста с сердечной недостаточностью позволяет рекомендовать более широкое её применение у пациентов данной возрастной группы.
2. Для оценки патологической диссинхронии миокарда целесообразно использовать тканевую доплерографию, которая является достаточно простым неинвазивным методом исследования.
3. Хороший ответ на сердечную ресинхронизацию у пациентов детского и молодого возраста диктует необходимость более частого (не менее 1 раза в 2-3 месяца), чем у взрослых, контроля состояния ребенка, поскольку обратное ремоделирование приводит к улучшению систолической и диастолической функции желудочка, что требует коррекции дозы лекарственных препаратов, особенно диуретиков.
4. У детей и лиц молодого возраста следует чаще применять эпикардиальный способ имплантации желудочковых электродов в виду малого веса пациентов, аномальной кардиальной анатомией при врожденных пороках, а также частым сочетанием операций на открытом сердце с процедурой имплантации устройства и электродов для ресинхронизации.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бокерия Л.А. и др. Трехмерная эхокардиография в диагностике клапанов сердца у пациентов с ВПС / Бокерия Л.А., Плахова В.В., Кулага О.И. // Сборник тезисов Второй всероссийской конференции «Актуальные вопросы кардиологии раннего детского возраста». – М. – 2006. – С.20
2. Бокерия Л.А. и др. Современное состояние вопроса и клинический случай хронической сердечной ресинхронизации у детей со сниженной фракцией выброса левого желудочка / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Базаев В.А., Соболева Н.Н., Кислицина О.Н., Кулага О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Пятнадцатый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – М. – 2009. – Т.10. – №6. - С. 91
3. Бокерия Л.А. и др. Синдром внезапной смерти новорожденных: этиология, патогенез, современные диагностические подходы и методы профилактики / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кулага О.И. // Анналы аритмологии. – М. – 2009. – Т.3. – С.5-15
4. Бокерия Л.А. и др. Применение ресинхронизирующей терапии при лечении сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста: современное состояние проблемы / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кулага О.И. // Анналы аритмологии. – М. – 2009. – № 2. – С.12-23.

5. L.A. Bockeria et al. Cardiac resynchronization therapy and mechanical circulatory support as a bridge to cardiac transplantation in pediatric patients / L.A. Bockeria, O.L. Bockeria, K.V. Shatalov, V.A. Bazaev, N.N. Soboleva, O.N. Kislitsina, N.N. Koloskova, O.I. Kulaga. // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. – Abingdon. – 2010. V.10, suppl.1. - P. S78
6. Бокерия Л.А. и др. Эффективность ресинхронизирующей терапии при лечении сердечной недостаточности у детей / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Соболева Н.Н., Кислицина О.Н., Кулага О.И. // Сердечно-сосудистые заболевания. XIV ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – М. – 2010. – Т.11. – №3. – С.42
7. Бокерия Л.А. и др. Имплантация кардиоресинхронизирующего устройства с эпикардиальной системой электродов у детей с дилатационной кардиомиопатией (клинический случай) / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ким А.И., Кислицина О.Н., Кулага О.И. // Анналы аритмологии. – М. – 2010. –Т.1. – С.43-54
8. Бокерия Л.А. и др. Применение ресинхронизирующей терапии при лечении сердечной недостаточности у детей / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кулага О.И. // Информационный сборник. Новости науки и техники. Сердечно-сосудистая хирургия. – М. – 2010. – Т.3. – С.41-53