

© О. Л. Бокерия, 2004

УДК 616.12-008.46-089.843.77

ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПОКАЗАНИЯ И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА И РЕЖИМА СТИМУЛЯЦИИ

О. Л. Бокерия

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Применение лекарственных препаратов при сердечной недостаточности хорошо изучено. В течение последних 10 лет было установлено, что такие препараты, как ингибиторы и блокаторы АПФ [1, 2], бета-блокаторы [3, 4, 9], спиронолактон [5] и дигоксин [6], способствуют снижению летальности при сердечной недостаточности на 50%, помогают уменьшить число ежегодных госпитализаций, улучшают качество жизни [7, 8]. Вместе с тем сердечная смертность продолжает уносить множество жизней. Ежегодная летальность составляет около 10%, причем половина этих смертей – внезапные. Более того, многих пациентов, несмотря на оптимально подобранную медикаментозную терапию, продолжают беспокоить симптомы сердечной недостаточности, они сохраняют высокий (III, IV) функциональный класс (ФК) по классификации NYHA. У данного контингента больных гемодинамика может быть восстановлена или, по крайней мере, улучшена при помощи соответствующего метода стимуляции сердца. Это в свою очередь приведет к улучшению функционального статуса и самочувствия пациента.

Оказались эффективными в лечении сердечной недостаточности традиционные методы двухкамерной и бивентрикулярной стимуляции. В этой статье будет продемонстрирована эффективность обоих методов стимуляции сердца, при этом особое внимание мы уделим показаниям к стимуляции и выбору метода стимуляции в тех случаях, когда такое лечение показано. Кроме того, будут обозначены основные направления дальнейшего развития этого, несомненно, эффективного, но пока еще малоизученного и не до конца понятного подхода к лечению сердечной недостаточности.

Традиционная двухкамерная стимуляция сердца (DDD-стимуляция)

Еще в начале девяностых годов прошлого века М. Hochleitner и соавт. попробовали применить

бифокальную стимуляцию для лечения больных в терминальной стадии лекарственно-резистентной сердечной недостаточности. Они имплантировали двухкамерные стимуляторы 16 пациентам, находившимся в критическом состоянии. Все пациенты страдали дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Коронарография показала отсутствие патологии в русле коронарных артерий. У всех больных интервал *PR* был более 160 мс, а у семи – более 220 мс. У семи же была диагностирована блокада левой ножки пучка Гиса. При полностью регулируемой стимуляции сердца (DDD) атриовентрикулярная задержка была выставлена на 100 мс и минимальная частота стимуляции составила 50 стимулов в минуту. У всех пациентов в процессе лечения произошла нормализация частоты сердечных сокращений (ЧСС), то есть урежение ЧСС при тахикардии и учащение при склонности к брадикардии. Результатом применения DDD-стимуляции стало значительное улучшение клинического состояния пациентов, при котором последовательно прошли одышка и отек легких, улучшился функциональный класс по NYHA, уменьшился кардиоторакальный индекс. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) показало увеличение фракции выброса левого желудочка и уменьшение степени митральной регургитации. Более того, улучшение клинического состояния больных способствовало уменьшению числа госпитализаций, а три из восьми пациентов были сняты с листа ожидания на трансплантацию сердца [11]. Физиологические основы результатов этих новаторских исследований, однако, были в то время недостаточно понятны.

Динамика наполнения левого желудочка при ДКМП

У больных с тяжелым поражением левого желудочка укорочение времени его наполнения возникает чаще всего в результате выраженной

функциональной недостаточности атриовентрикулярного клапана и регургитации, продолжающейся не только в период изоволюметрического сокращения и расслабления, но также занимающей и большую часть поздней диастолы [12]. Таким образом значительно снижается ударный объем, нанося серьезный ущерб сердечному выбросу; резко падает толерантность к физическим нагрузкам. Такого рода атриовентрикулярная регургитация обычно имеет пресистолический компонент, который можно визуализировать при Эхо-КГ у больных с удлинненным *PR*-интервалом [13, 14]

и поражением левого желудочка (ЛЖ). Этот пресистолический, или поздний диастолический, компонент регургитации вклинивается в процесс наполнения левого желудочка, значительно укорачивая его длительность, что особенно заметно при частом сердечном ритме. Такой пресистолический компонент может наблюдаться и при нормальной длительности *PR*-интервала у пациентов с тяжелым поражением левого желудочка и широким *QRS*-комплексом. Само нарушение внутрижелудочкового проведения, что нередко наблюдается у данного контингента больных, может еще

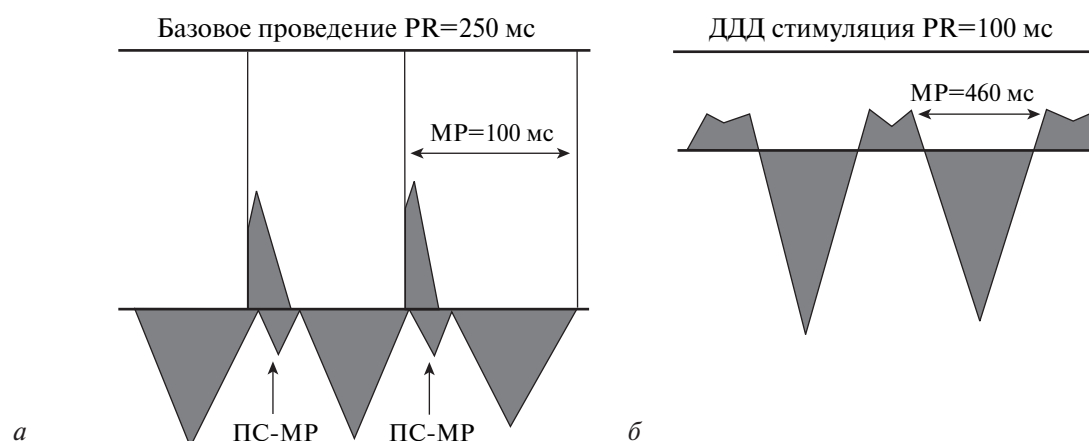


Рис. 1. Схематическое изображение доплеровского ЭхоКГ-исследования у пациента с ДКМП до и после проведения DDD-стимуляции.

Отмечено удлинение *PR*-интервала, длительная митральная регургитация ($MP = 500$ мс) и дискретный пресистолический компонент (ПС–МР), вклинивающийся в процесс наполнения ЛЖ, укорачивая его по времени (а). Оптимизация (укорочение) АВ-задержки при DDD-стимуляции устраняет ПС–МР, укорачивает общее время митральной регургитации и увеличивает время наполнения ЛЖ (б).

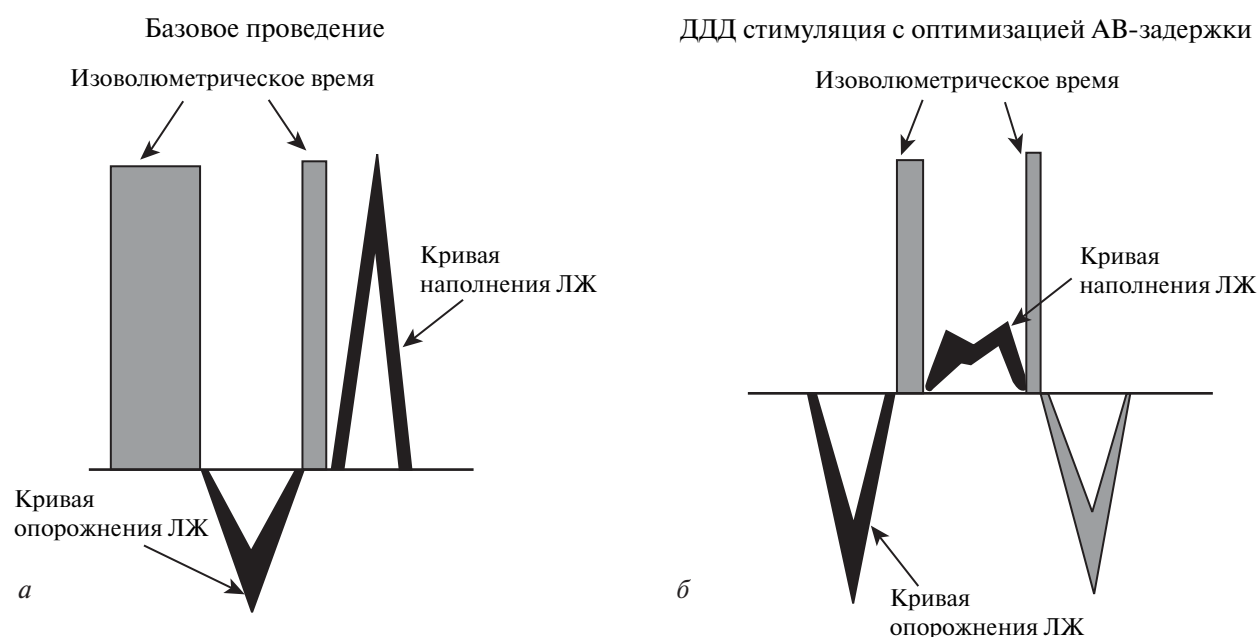


Рис. 2. Схематическое изображение кривых наполнения и опорожнения ЛЖ у пациента с ДКМП до (а) и после (б) проведения DDD-стимуляции с оптимизированной АВ-задержкой.

Серые столбцы отображают изоволюметрическое время, или «потерянное» время, каждого кардицикла. Оно занимает более 50% времени кардицикла при собственном ритме. DDD-стимуляция с оптимизированной АВ задержкой позволяет увеличить время наполнения и опорожнения ЛЖ за счет уменьшения изоволюметрического времени.

больше усугублять и пролонгировать общую продолжительность регургитации. При изучении данного феномена с применением доплеровского эхокардиографического исследования показано, что пресистолический компонент регургитации влияет на ряд важных показателей. Во-первых, он способствует исчезновению позднего предсердного компонента наполнения (*A*-волны). Во-вторых, укорочение времени наполнения левого желудочка, особенно при высокой частоте сердечного ритма, вызывает слияние двух нормальных компонентов желудочкового наполнения: раннего диастолического (*E*-волна) и предсердного (*A*-волна), которые, накладываясь друг на друга, сливаются в одну суммарную волну, что клинически проявляется как шум.

Теория, объясняющая эффективность DDD-стимуляции у больных с дилатационной кардиомиопатией, была описана S. Brecker, D. Gibson и соавт. [16, 17]. Благодаря оптимизации атрио-вентрикулярной (АВ) задержки, то есть укорочению ее до 75–100 мс, уменьшается общее время регургитации и устраняется ее пресистолический компонент (рис. 1).

Успешное устранение пресистолической регургитации позволяет удлинить время диастолического наполнения левого желудочка, тем самым увеличивая сердечный выброс [16, 17] (рис. 2).

Оптимизация АВ задержки проводится обычно под контролем доплеровского эхокардиографического исследования. Таким образом удается подобрать оптимальный режим задержки, при котором время наполнения желудочка, а также скорость и период изгнания становятся максимальными.

Показания к проведению DDD-стимуляции при ДКМП

У некоторых пациентов DDD-стимуляция с оптимизированной предсердно-желудочковой задержкой бывает невероятно успешна и имеет несомненные клинические преимущества перед другими видами терапии. При этом правильный подбор пациента для такого вида лечения играет основополагающую роль. Состояние больного должно укладываться в ряд характеристик, а именно у такого пациента должен быть сохранен синусовый ритм, с длинным *PR*-интервалом, пролонгированной (более 450 мс) митральной регургитацией и коротким (менее 200 мс) временем наполнения левого желудочка в покое [16, 17]. Трудности в диагностическом обследовании таких пациентов заключаются в том, что порой бывает трудно и даже невозможно дифференцировать внутри общей кривой наполнения ЛЖ

его предсердный и диастолический компоненты (они представляют собой слитые *A*- и *E*-волны). Точных методов разделения этих потоков пока не существует.

В тех же исследованиях, где вышеназванные строгие критерии не используют как основополагающие перед тем, как применить бифокальную стимуляцию, успех DDD-стимуляции состоит в минимальном улучшении острых гемодинамических параметров [18] и полном отсутствии эффекта при длительном наблюдении за пациентом [19, 20]. Так, у 15 пациентов, отобранных для проведения DDD-стимуляции на основании низкой фракции выброса и при игнорировании таких параметров, как длительность *PR*-интервала, длительность наполнения ЛЖ и продолжительность митральной регургитации, не обнаружили никакого улучшения сердечного выброса непосредственно после начала стимуляции, а время наполнения ЛЖ возросло незначительно при установлении длительности предсердно-желудочковой задержки 60 мс [18]. В другом исследовании для проведения DDD-стимуляции были отобраны 10 пациентов, имеющих синусовый ритм, фракцию выброса левого желудочка ниже 35% и находящихся в III или IV функциональном классе по классификации NYHA. Длительность предсердно-желудочковой задержки оптимизировалась в соответствии с показаниями доплеровского эхокардиографического исследования. Тем не менее, через 6 месяцев у этих больных не было обнаружено ни значимого увеличения сердечного выброса, ни улучшения функционального класса сердечной недостаточности. Рандомизированное перекрестное исследование, включавшее 12 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, не выявило никакого улучшения после применения DDD-стимуляции с короткой предсердно-желудочковой задержкой. В этой работе 33% пациентов страдали идиопатической дилатационной кардиомиопатией, в остальных случаях она имела ишемический характер. У всех пациентов фракция выброса левого желудочка была ниже 35%, и они находились в III или IV функциональном классе по классификации NYHA. Базальные значения *PR*-интервала составляли 215 ± 45 мс, а длительность *QRS*-комплекса — 130 ± 41 мс. Проводили либо DDD-стимуляцию с длительностью предсердно-желудочковой задержки 100 мс при ЧСС 40 в минуту, либо VVI-стимуляцию с ЧСС 40 ударов в минуту. Затем группы перепрограммировались и менялись между собой [20]. Причина неэффективности стимуляции в данном случае, по всей вероятности, состоит в слишком редком ритме стимуляции.

Главный вывод, который был сделан при совокупной оценке множества подобных исследований — это то, что правильное определение

показаний для подобной терапии является залогом успешного лечения. В одном исследовании проводили DDD-стимуляцию у 12 больных с кардиомиопатией: 3 из них страдали ишемической кардиопатией, 8 — идиопатической ДКМП, у одного была диагностирована мышечная дистрофия. Все пациенты имели синусовый ритм и время наполнения левого или правого желудочка менее 200 мс вследствие длительной митральной и/или трикуспидальной регургитации. Оптимизация предсердно-желудочковой задержки была направлена на увеличение времени наполнения левого или правого желудочка. После оптимизации предсердно-желудочковой задержки длительность пресистолического компонента и соответственно общая длительность регургитации существенно уменьшились (в среднем на 85 мс на митральном клапане и на 110 мс на трикуспидальном). За счет этого время наполнения желудочков увеличилось: левого — на 65 мс и правого — на 90 мс. У всех пациентов возросла толерантность к физической нагрузке (длительность выполняемых физических упражнений увеличилась в среднем с 3,9 до 6,1 мин), максимальное потребление кислорода тканями увеличилось с 9,2 до 11,9 мл/кг/мин. Но даже при таких заметных улучшениях 5 пациентов умерли в течение первого года наблюдения [21].

Надо отметить, что двухкамерная стимуляция с участием правого желудочка имеет ряд недостатков. Поскольку при стимуляции правого желудочка левый желудочек активизируется с опозданием, это само по себе уже способствует возникновению асинхронной работы желудочков. Причина состоит в том, что место стимуляции и место первичной активации находятся обычно на значительном расстоянии как от левого желудочка в целом, так и от межжелудочковой перегородки в частности. По тем же причинам пациентам с дилатационной кардиомиопатией, а также всем больным с асинхронным сокращением стенок левого желудочка вследствие нарушенного проведения стимуляция правого желудочка вряд ли поможет скоординировать процессы распространения возбуждения и последующего сокращения стенок левого желудочка. Поэтому стимуляция непосредственно левого желудочка представляется у таких больных значительно более полезной, эффективной и считается на данном этапе методом выбора.

Бивентрикулярная стимуляция — влияние на гемодинамические параметры в остром периоде наблюдения

Давно и хорошо изучены те функциональные нарушения гемодинамики, которые возникают при асинхронном сокращении желудочков (это касается как одновременного сокращения правого

и левого желудочка, так и хаотичного сокращения различных участков миокарда каждого из желудочков). Особенно сильно такой феномен выражен при значительном снижении насосной функции левого желудочка и при различного вида нарушениях проведения возбуждения по желудочкам и между ними.

Острые гемодинамические эффекты стимуляции свободной стенки левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью изучаются при помощи зондирования сердца и других катетерных методик (например метод Сванг–Ганса), при которых параметры гемодинамики оцениваются до начала, а также в процессе проведения многофокусной стимуляции сердца. При проведении левожелудочковой или бивентрикулярной стимуляции обнаруживается значительное снижение давления заклинивания в легочной артерии, амплитуды *V*-волны, увеличивается систолическое артериальное давление, возрастает сердечный выброс [22, 23]. Улучшается также систолическая функция левого желудочка, представленная первой производной от максимального давления в левом желудочке (ЛЖ dp/dt_{max}) и пульсовым давлением в аорте [24, 25]. Большинство исследований единодушно указывают на преимущество левожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции перед традиционной правожелудочковой. Было показано, что оптимизация предсердно-желудочковой задержки улучшает показатели пульсового давления и ЛЖ dp/dt_{max} при проведении стимуляции в режиме VDD [26]. В этом исследовании выставленная для стимуляции предсердно-желудочковая задержка определялась как половина от исходной предсердно-желудочковой задержки. Эта же формула была использована в исследовании COMPANION [47], посвященном изучению выживаемости больных с сердечной недостаточностью, которым проводилась атриобивентрикулярная стимуляция. Ресинхронизация сокращений левого желудочка (его отдельных участков между собой и с правым желудочком) привела к существенному падению разницы парциального давления кислорода в коронарном синусе, а также к снижению потребности миокарда в кислороде [24]. Кроме того, она способствовала улучшению гемодинамических показателей при незначительных энергетических затратах у больных с дилатационной кардиомиопатией и блокадой левой ножки пучка Гиса [27].

В то же время большинство проводимых исследований показали, что бивентрикулярная или левожелудочковая стимуляция эффективна далеко не у всех пациентов с сердечной недостаточностью. Некоторые исследователи демонстрировали даже ухудшение гемодинамических параметров при проведении этих видов стимуляции [28]. Более того,

ответ на бивентрикулярную стимуляцию мог значительно варьировать при одинаковых клинических и демографических показателях в изучаемых группах пациентов. Это дает основание считать чрезвычайно важным и крайне необходимым поиск и выявление тех клинических данных, а также показателей инструментальных исследований пациентов, на основании которых можно рассчитывать на успех в проведении данного вида терапии. Например, G. S. Nelson и соавт. [24] предложили использовать такие показатели, как ЛЖ dp/dt_{max} (при значении его ≤ 700 мм рт. ст./с) и длительность QRS -комплекса (при значении его ≥ 155 мс), в качестве предикторов улучшения гемодинамических параметров в остром периоде наблюдения, которое, по мнению данных авторов, отражает степень механической ресинхронизации.

Бивентрикулярная стимуляция: результаты клинических исследований

Несмотря на важность изучения острых эффектов бивентрикулярной или левожелудочковой стимуляции, они не могут отражать отдаленных результатов и клинического улучшения состояния больных. Например, в одном из наиболее ранних исследований было изучено отдаленное — в среднем на протяжении более 15 мес — влияние бивентрикулярной стимуляции на состояние больных дилатационной кардиомиопатией, находящихся в III–IV функциональном классе сердечной недостаточности по NYHA. Смертность была ниже среди пациентов III класса сердечной недостаточности (12,5%) по сравнению с пациентами, находящимися в IV классе (52,5%). У выживших пациентов наблюдали улучшение клинического состояния, переход в более высокий ФК сердечной недостаточности по NYHA (в среднем 2,2 по сравнению с 3,7 в начале исследования), а также повысилась толерантность к физической нагрузке (пиковый $\dot{V}O_2$ составил 15,5 мл/мин/кг против исходного значения 11,1 мл/мин/кг). 55% пациентов были сняты с листа ожидания на трансплантацию сердца или избежали имплантации искусственного левого желудочка [29].

Небольшое исследование, проводимое в последние годы, указывают на значительные улучшения клинического состояния и гемодинамических параметров у больных с явлениями выраженной сердечной недостаточности. Так, например, RATH-SHF — это рандомизированное перекрестное исследование [30], в которое были включены 42 пациента с удлинённым комплексом QRS (ср. 172 ± 32 мс), сниженной сократительной способностью левого желудочка (ср. ФВ ЛЖ $23 \pm 7\%$) и находящихся в III ФК сердечной недостаточности по NYHA. Пациентам выполняли имплантацию ЭКС в режиме

VDD с имплантацией электрода в правый желудочек, или в левый желудочек, или бивентрикулярно. У 80% пациентов острые значения производной максимального давления в левом желудочке — ЛЖ dp/dt_{max} — улучшились, причем при левожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции ЛЖ dp/dt_{max} улучшилась на 28%, а при правожелудочковой стимуляции только на 16%. На 23% возрос пиковый $\dot{V}O_2$, на 60 м увеличилось расстояние, проходимое пациентом за 6 минут (6 min walk), что свидетельствует о значительном повышении толерантности к физической нагрузке. Менее заметно и не столь значительно улучшились качество жизни и функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA.

В исследовании MUSTIC [31] участвовали 48 пациентов с длительностью комплекса $QRS \geq 150$ мс, сниженной сократительной способностью левого желудочка: фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$, конечным диастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ) ≥ 60 мм, находящихся в III ФК сердечной недостаточности по NYHA. Произвольно им назначали либо бивентрикулярный режим стимуляции, либо отсутствие стимуляции (имплантированная система кардиостимуляции работала в режиме VVI с частотой 40 ударов в минуту). Наблюдение за пациентами проводили в течение 12 недель. Оптимизацию предсердно-желудочковой задержки проводили на основании доплеровского ЭхоКГ. При применении бивентрикулярной стимуляции изучаемые параметры изменились следующим образом: состояние, проходимое пациентом за 6 минут, увеличилось значительно — на 23%; индекс качества жизни возрос на 32% ($p < 0,001$). Важным оказалось и то, что по прошествии года эти положительные изменения сохранились [32]. Так, расстояние, проходимое пациентом за 6 минут, у пациентов с синусовым ритмом и с фибрилляцией предсердий увеличилось соответственно на 20 и 17%. Качество жизни возросло при наличии синусового ритма на 36%, а функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA улучшился на 25%. Аналогичные параметры в группе больных с фибрилляцией предсердий составили 32 и 27% соответственно. Уменьшение числа госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью уменьшилось на 66% в группе больных с синусовым ритмом и на 70% в группе с фибрилляцией предсердий [45].

В похожем исследовании MIRACLE [33] больным с хронической сердечной недостаточностью (453 пациента) произвольно выбирали режим стимуляции — либо синхронизированный с предсердиями бивентрикулярный режим стимуляции (VDD), либо отсутствие стимуляции (VDI с частотой 30 стимулов в минуту). Критерии включения пациентов были аналогичны тем, которые

использовали в MUSTIC: длительность комплекса $QRS \geq 150$ мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, КДР ЛЖ ≥ 60 мм, III ФК сердечной недостаточности по NYHA. При первой оценке результатов — через 6 мес — у больных с применением бивентрикулярной стимуляции улучшилось качество жизни в среднем на 9 пунктов (по опроснику «Minnesota living with heart failure»), расстояние, проходимое пациентом за 6 минут, увеличилось в среднем на 29 м, и функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA улучшился на 2 пункта у 10% и на один — у 20% пациентов. При втором анализе результатов было обнаружено различие в средней фракции выброса левого желудочка на 4,8% и в конечных диастолических размерах левого желудочка на 3,5 мм между пациентами, которым проводили бивентрикулярную стимуляцию и теми, кому стимуляцию не проводили. В этом рандомизированном контролируемом исследовании не было выявлено статистически значимых различий в улучшении функционального класса и качества жизни между стимулируемыми пациентами и группой плацебо — 63 и 38% соответственно. Более того, субъективно 12% больных, которым проводили сердечную ресинхронизацию, и 26% пациентов контрольной группы не почувствовали улучшения, а 8% стимулируемых и 17% контрольных больных отмечали субъективное ухудшение состояния. Еще более волнующие данные, в которых сообщалось, что у 22% пациентов на фоне проводимой ресинхронизации отмечалось ухудшение клинического состояния, говорят о несовершенных критериях подбора пациентов для проведения ресинхронизации сердца. Тем не менее, это исследование также показало снижение числа госпитализаций на 15% при проведении бивентрикулярной стимуляции. Из статистических закономерностей следует, что судить о достоверности показателей летальности больных возможно только при наличии 500 и более пациентов, а также при более длительном периоде наблюдения.

В одном ретроспективном исследовании [34] попытались выявить предикторы эффективности бивентрикулярной стимуляции. Из 26 пациентов, которым были имплантированы системы бивентрикулярной стимуляции, 19 «ответили» на данное лечение и 7 — нет. Результаты обследования этих больных показали, что укорочение длительности комплекса QRS и степень нормализации его оси были значительно больше у пациентов, «ответивших» на ресинхронизацию. Однако данные параметры не могут служить предикторами эффективности, так как оцениваются уже после начала стимуляции. Кроме того, данное исследование показало, что улучшение клинического состояния и увеличение толерантности к физической нагрузке чаще наблюдают при имплантации электрода в передние и боковые отделы ЛЖ.

Недавно ученые выявили ряд параллелей между улучшением состояния при проведении ресинхронизации сердца и улучшением структурного и функционального состояния, а также гемодинамических свойств левого желудочка при помощи тканевой доплеркардиографии [35]. Так, у 25 больных с дилатационной кардиомиопатией (длительность $QRS \geq 140$ мс, ФК сердечной недостаточности по NYHA III–IV) обнаружили следующие улучшения в клиническом статусе после трех месяцев ресинхронизационной терапии: увеличение расстояния, проходимое пациентом за 6 минут, улучшение качества жизни и функционального класса сердечной недостаточности по NYHA сопровождалось уменьшением конечного диастолического объема левого желудочка с 205 ± 68 до 168 ± 67 мл/с и конечного систолического объема левого желудочка с 162 ± 54 до 122 ± 42 мл/с, а также значительное уменьшение митральной регургитации. Более того, при отключении режима бивентрикулярной стимуляции в течение недели наблюдали как ухудшение самочувствия пациентов, так и увеличение объемов полостей и длительности митральной регургитации. Через 4 недели прогрессировало ухудшение состояния больных. Таким образом, данное исследование показало возможность обратного ремоделирования левого желудочка при проведении бивентрикулярной стимуляции. Предполагаемые механизмы включают улучшение синхронизации сокращения на уровне сегментов левого желудочка и межжелудочковой синхронизации, а также укорочение времени изоволюметрического сокращения.

Бивентрикулярная стимуляция – перспективы развития

Показания, методы стимуляции

Вопрос о возможности прогнозирования ответа на проведение ресинхронизационной терапии сердца требует дальнейшего изучения. Наиболее вероятно то, что качество ресинхронизации определяет конечный результат этой терапии. Сейчас становится ясно, что качество это не может быть оценено при использовании традиционных параметров. Скорее всего, диагностическое изучение возможностей миокарда, оценка исходной степени и локализации его асинхронии позволит не только прогнозировать ответ на ресинхронизационную терапию, но и послужит основанием для выбора места стимуляции и времени стимуляционных задержек.

На сегодняшний день доказана корреляция между электрическими (длительность QRS , направление электрической оси сердца) и механическими параметрами синхронной работы желудочков сердца. Современные исследователи в качестве

диагностических методик предлагают использовать эхокардиографию [36] и ангиосцинтиграфию [37, 38]. В то же время установлено, что один показатель длительности *QRS*-комплекса не дает достаточной информации относительно степени и характера асинхронии желудочков, а следовательно, не может служить предиктором эффективности ресинхронизационной терапии. Точная же оценка этой эффективности может быть произведена при помощи других альтернативных методов исследования, лучший из которых пока нам неизвестен.

Магнитно-резонансная томография позволяет быстро и подробно изучить общую и сегментарную сократительную способность миокарда [39]. С помощью трехмерной изотопной магнитно-резонансной томографии можно улавливать частотные колебания свободной стенки левого желудочка в трехмерном формате, а также рассчитывать во времени векторное значение асинхронности сокращений желудочков у больных с задержанным проведением. Однако данный метод не прижился в практике как предиктор эффективности ресинхронизационной терапии в основном потому, что после имплантации кардиостимулятора проведение магнитно-резонансной томографии противопоказано.

Таким образом, эхокардиография является наиболее широко используемым методом диагностики. И в данном случае делаются попытки с помощью различных методик установить количественные параметры механической асинхронии желудочков. Так, авторы одного из исследований [40] изучали вектор сегментарного смещения стенки левого желудочка в течение кардицикла у 34 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и бивентрикулярной стимуляцией сердца. В данной методике вначале генерируются кривые сегментарного смещения или фазовые отношения латеральной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Дихотомия фазовых смещений отражает вектор асинхронии и, как показало данное исследование, коррелирует с улучшением значения производной максимального давления в левом желудочке — ЛЖ dp/dt_{max} — при бивентрикулярном режиме стимуляции [40]. В более раннем исследовании [41] фазовые отношения между левым и правым желудочками изучались с применением скинтиграфии миокарда. Это исследование установило отсутствие какой-либо значимой корреляции между асинхронной работой желудочков и значением сократительной способности миокарда. Оба исследования, тем не менее, свидетельствовали о чрезвычайно высокой корреляции между длительностью комплекса *QRS* и степенью асинхронности в работе миокарда желудочков и показали, что значение длительности

комплекса *QRS* является наиболее значимым предиктором эффективного применения методов ресинхронизации сердца.

Небольшое исследование (20 пациентов) [42], проводимое с использованием тканевого доплера, продемонстрировало преимущество этой методики в плане предсказания улучшения гемодинамических параметров левого желудочка (фракция выброса ЛЖ, конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ) по сравнению с данными о длительности *QRS*. В этом исследовании, однако, несмотря на улучшение сократительной функции левого желудочка, клинического улучшения состояния и самочувствия пациентов не отмечено. Еще одно подобное исследование [43] включало 31 пациента с дилатационной кардиомиопатией. Ученым предстояло изучить при помощи тканевого доплера данные пациентов с положительным ответом на бивентрикулярную кардиостимуляцию. У этих больных наблюдали клиническое улучшение функционального класса сердечной недостаточности, увеличение расстояния, проходимого за 6 минут (6-min walk). Однако как предиктор этих улучшений тканевой доплер и в этом исследовании не превосходил значение показателя длительности комплекса *QRS*. Авторы, между тем, подчеркнули важность методики тканевого доплеровского исследования для определения места имплантации электрода для стимуляции, так как наибольший результат от стимуляции наблюдается в тех случаях, когда электрод устанавливается в месте максимальной задержки проведения возбуждения.

В настоящее время разрабатываются другие эхокардиографические критерии для оценки асинхронной работы желудочков сердца. Например, в исследовании CARE-HF изучаются такие параметры, как задержка аортального выброса более 140 мс, межжелудочковая задержка проведения более 40 мс на основании сравнения времени аортального выброса и выброса крови в легочную артерию, задержка движения заднелатеральной стенки левого желудочка вовнутрь, которая появляется в момент заполнения левого желудочка, что оценивается при помощи М-режима или данных тканевого доплера [44].

Имплантация электрода

Как показали данные последних исследований, проведение бивентрикулярной стимуляции значительно улучшает гемодинамику по сравнению с традиционной стимуляцией правого желудочка как в режиме VVIR, так и в двухкамерном режиме (DDD). Однако было также показано, что изолированная стимуляция левого желудочка, как правило, не менее эффективна, чем бивентрикулярная стимуляция. А в ряде исследований

обнаруживалось даже превосходство левожелудочковой стимуляции [22, 25, 26]. Таким образом, встает вопрос о необходимости использования правожелудочкового электрода. И если необходимость в его имплантации есть, то необходимо выяснить временные соотношения между сокращениями желудочков и влияние времени межжелудочковой задержки на сердечный выброс в целом.

С момента внедрения в практику метода ресинхронизации сердца внимание специалистов приковано к вопросу задержки электромеханической активации желудочков, обусловленной чаще всего блокадой левой ножки пучка Гиса. Изначально оптимальным для стимуляции считалось то место, где задержка межжелудочковой активации была максимальной. Впоследствии место стимуляции определялось эмпирически. Главное заключение, полученное из всех исследований по изучению метода ресинхронизации сердца, состоит в том, что максимальное улучшение гемодинамических и клинических показателей наблюдается при стимуляции боковых и заднебоковых отделов левого желудочка [22, 25, 26, 45].

Еще один дискуссионный вопрос относительно места расположения стимулирующего электрода родился при попытке перехода от эпикардиальных методов к трансвенозным процедурам имплантации таких устройств. Известно, что к боковым и заднебоковым эндокардиальным отделам ЛЖ удобно проникать через коронарный синус из правого предсердия. Однако существует немало вариантов анатомического строения и расположения венечного синуса, которые варьируют у разных пациентов. Проникновение в дистальные отделы венозной системы сердца в этих условиях требует различных технических приспособлений, хирургических находок и большого индивидуального опыта хирурга. Известны случаи, когда венозные ветви вообще отсутствуют в боковых или заднебоковых отделах левого желудочка, а если имеются, то отличаются необычайной тонкостью и извилистостью. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, место, где стимуляция может быть наиболее эффективна, оказывается вовлеченным в некротизированный или фиброзно измененный участок миокарда. Более того, даже когда место оптимальной стимуляции определено, осуществлять ее невозможно из-за близости к диафрагмальному нерву, стимуляция которого невыносима для больного. В таких случаях либо необходимо найти другое место для проведения стимуляции, либо энергия, подаваемая на электрод, должна быть минимальной, дабы не стимулировался диафрагмальный нерв.

Процесс проведения электрода, определения оптимального места стимуляции, а затем фиксации электрода является порой очень длительным.

За последние 10 лет было изобретено и внедрено довольно много методов, технологических разработок и устройств, облегчающих процедуру имплантации электродов для осуществления бивентрикулярной и многофокусной стимуляции сердца. Эти устройства помогают достичь места оптимальной стимуляции с минимальной затратой времени и несмотря на анатомические особенности. В тех же случаях, когда оптимальное место стимуляции не может быть достигнуто трансвенозно, рекомендуется использовать альтернативные хирургические доступы для имплантации эпикардиальной системы стимуляции [26].

Несомненно, имеет значение и то, в какой желудочек имплантируется электрод: в правый, левый или в оба. Показано [45], что отличия бивентрикулярной DDD-стимуляции и обычной DDD-стимуляции правых отделов сердца заключаются в незначительном приросте сердечного индекса (на 2,5%), уменьшении давления заклинивания в легочной артерии (на 9%) и V-волны (на 9%). В то же время, если сравнивать параметры гемодинамики при стимуляции в режиме DDD с исходными данными, показано, что при DDD-стимуляции из выводного отдела правого желудочка сердечный индекс возрастает на 18,5%, давление заклинивания в легочной артерии уменьшается на 11%, а V-волна — на 7%. При бивентрикулярной стимуляции сердечный индекс возрастает на 35%, давление заклинивания в легочной артерии уменьшается на 18,5% и V-волна — на 21%. В другом исследовании [46] было предложено использовать стимуляцию только левого желудочка, а не обоих желудочков вместе, поскольку после 6 мес наблюдения двух групп пациентов (группа 1 — стимуляция левого и правого желудочков, группа 2 — стимуляция левого желудочка) было установлено, что изучаемые параметры (конечный диастолический размер левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, площадь отверстия митрального клапана, пиковая скорость O_2 и дистанция 6-минутной прогулки) улучшились в обеих группах больных. Авторы отметили, однако, что в группе с бивентрикулярными стимуляторами улучшение конечного диастолического размера левого желудочка и фракции выброса левого желудочка было более значимым, в то время как другие параметры, особенно те, которые относятся к качеству жизни пациентов, улучшились одинаково. Таким образом, эти исследователи формировали свою гипотезу на том, что успех бивентрикулярной стимуляции основан на укорочении длительности комплекса *QRS*, а не на ресинхронизации сокращений обоих желудочков. Однако даже они отмечали, что изначально пациенты, подвергшиеся бивентрикулярной стимуляции,

имели более тяжелую клиническую картину, чем те, кому проводилась стимуляция только левого желудочка.

Результаты исследования RATH-CHF [30] свидетельствуют о том, что наилучший гемодинамический ответ наблюдается при имплантации электрода в среднелатеральную позицию. В другом исследовании показано преимущество имплантации электрода в среднепереднюю позицию по сравнению с базальными отделами [45]. Таким образом, в настоящее время возможности имплантации электрода ограничены техническими средствами, а также анатомией вен сердца. В связи с чем выбор оптимального места стимуляции все еще находится в стадии разработки.

Летальность и экономические аспекты

Клинические эффекты ресинхронизационной терапии сердца достаточно ясны. Однако улучшение толерантности к физической нагрузке не может служить предиктором выживаемости, и вопрос длительного эффекта ресинхронизации сердца на заболеваемость и смертность требует дальнейшего изучения. Такие клинические исследования, как CARE-HF [44] и COMPANION [47], могут помочь ответить на данные вопросы. Например, в исследовании CARE-HF примет участие 800 пациентов, имеющих синусовый ритм и длительность *QRS* более 150 мс. На сегодняшний день полностью в исследовании участвуют уже 560 больных. Все пациенты будут находиться в стабильно высоком функциональном классе сердечной недостаточности по NYHA (III–IV), при оптимально подобранной медикаментозной терапии, конечный диастолический размер ЛЖ составит более 60 мм по высоте и фракция выброса ЛЖ — менее 35%. В дополнение к этому у всех пациентов будут выявлять степень желудочковой асинхронии по данным ЭхоКГ по методике, описанной ранее в этой статье. Пациентов произвольно разделят на 2 группы: первая группа — с предсердно-желудочковой бивентрикулярной стимуляцией и вторая группа — без стимуляции. По прошествии минимального периода наблюдения — 18 мес — будет оцениваться общая смертность.

В исследовании COMPANION примут участие более 1500 пациентов. Оно будет остановлено, когда число больных составит 1600. Критериями включения являются: тяжелая сердечная недостаточность, длительность *QRS* более 120 мс, длительность *PR*-интервала более 150 мс, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA III–IV, фракция выброса ЛЖ менее 35%. Все пациенты при оптимально подобранной медикаментозной терапии произвольно распределяются по группам: 1-я — назначение дополнительной медикаментозной терапии, 2-я — имплантация

бивентрикулярного стимулятора, 3-я — имплантация бивентрикулярного стимулятора-дефибриллятора в соотношении 1:2:2. После окончания набора пациентов вначале будут оценены общая смертность и частота госпитализаций. Вторым этапом будут изучены такие показатели, как выживаемость, заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями, толерантность к физической нагрузке. Часть данных уже проанализирована. И надо отметить, что общая смертность уменьшилась в первой группе (то есть в группе без имплантированных устройств) на 19 %, во второй группе — с бивентрикулярными стимуляторами — на 15% и в группе с бивентрикулярными стимуляторами-дефибрилляторами на 11%. При комбинировании 2-й и 3-й групп общая смертность уменьшилась на 40%. Остается нерешенным вопрос о степени эффективности ресинхронизационной терапии у больных с нормальной длительностью *PR*-интервала.

Результаты таких исследований позволят также оценить экономическую эффективность применения подобных имплантированных устройств самостоятельно или в комбинации с медикаментозной терапией.

Заключение

Применение специфических методов стимуляции у больных с сердечной недостаточностью призвано нормализовать электромеханические нарушения, возникающие вследствие патологического распространения возбуждения по миокарду. Отмечена высокая эффективность применения двухкамерной стимуляции с короткой предсердно-желудочковой задержкой у больных с длинным *PR*-интервалом, коротким (менее 200 мс) временем наполнения левого желудочка и длительной (более 450 мс) митральной регургитацией. Однако неспецифическое использование данного режима стимуляции приводит к ухудшению состояния больных и другим нежелательным последствиям. Тем не менее, отсутствуют результаты длительных исследований о сохраняющемся клиническом улучшении и хорошей выживаемости таких пациентов.

Однако и сообщения о выживаемости и смертности при использовании бивентрикулярной стимуляции несколько преждевременны, так как они основываются на субъективных оценках самих пациентов, исходных параметрах эхокардиографического исследования и длительности *QRS*. Представления о клиническом улучшении должны быть на сегодняшний день более скромными, потому что мы все еще нуждаемся в более точных методиках оценки асинхронности работы камер сердца, а также предикторах эффективности

ресинхронизационной терапии. Для этих целей и проводятся сегодня крупные исследования, использующие М-режим ЭхоКГ, тканевой доплера, и др. Подчеркивается важность этих методов в выявлении временных критериев движения стенок желудочков (а не времени, потерянного на регургитацию в течение сердечного цикла) и, что еще более важно, в определении абсолютных значений амплитуды движения стенок желудочков.

В целом важно понимать, что различные методики кардиостимуляции не должны приниматься как конечная инстанция в лечении больных с сердечной недостаточностью. Они — лишь часть специфической терапии, направленной на устранение специфических нарушений, связанных с патологической активацией и проведением возбуждения по миокарду.

ЛИТЕРАТУРА

- Effects of Enalapril of mortality in severe heart failure. Results of the Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / CONSENSUS Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316, № 1. — P. 129–135.
- The effect of Enalapril on mortality patients with reduced left ventricular ejection function / SOLVD Investigators // *Ibid.* — 1992. — Vol. 327. — P. 685–691.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / MERIT-HF study group // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 2001–2007.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (OBIS II): A randomized trial / OBIS II Study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1429–1435.
- The effect with severe heart failure / RALES trial, Pitt B., Zannad F., Remme Wl. et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 709–717.
- Withdrawal of digoxin in patients with chronic heart failure related with angiotensin-converting enzyme inhibitor / RADIANCE study, Packer M., Gheoghiade M., Young J. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1–7.
- Gheorgh de M., Konstam Benetar O. et al. Pharmacotherapy or systolic dysfunction: a review of randomized clinical trials // *Amer. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80 (Suppl. SB). — P. 14H–27H.
- Flather M. D., Yusuf S., Kober L. et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1575–1581.
- Bristow M. R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 558–569.
- Hochteitner M., Hortaogl H., Ng O. K. et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiology.* — 1990. — Vol. 66. — P. 198–202.
- Hochteitner M., Hortaogl H., Hortaogl H. et al. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy // *Ibid.* — 1992. — Vol. 70. — P. 1320–1325.
- Ng K. S. K., Gibson D. G. Impairment of diastolic function by shortened filling period in severe left ventricular disease // *Brit. Heart J.* — 1989. — Vol. 62. — P. 246–252.
- Rocky R., Murphy D. J., Nielsen A. P. et al. Detection of diastolic atrioventricular valvular regurgitation by pulsed Doppler echocardiography and its association with complete heart block // *Amer. J. Cardiol.* — 1986. — Vol. 57. — P. 692–694.
- Panidis I. P., Ross J., Munley B. et al. Diastolic mitral regurgitation in patients with atrioventricular conduction abnormalities: a common finding by Doppler echocardiography // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1986. — Vol. 7. — P. 68–74.
- Capucci A., Romano S., Pugiisi M. et al. Dual chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure: a randomized study // *Europace.* — 1999. — Vol. 1, № 3. — P. 174–178.
- Brecker S. J., Gibson D. G. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? // *Eur. Heart. J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 819–824.
- Brecker S. J., Xiao H. B., Sparrow J. et al. Effect of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340. — P. 1303–1312.
- Mishimura R. A., Hayes D. L., Holmes D. R. Jr. et al. Mechanism of severe left ventricular dysfunction: An acute Doppler and catheterization haemodynamic study // *J. Amer. Coll. Card.* — 1995. — Vol. 25. — P. 281–288.
- Linde C., Galder F., Edner M. et al. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure // *Amer. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 919–923.
- Gold M. R., Feliciano Z., Gottlieb S. S. et al. Dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in congestive heart failure: A randomized study // *J. Amer. Coll. Card.* — 1995. — Vol. 26. — P. 967–973.
- Brecker S. J. D., Kelly P. A., Chua T. P. et al. Effects of permanent dual chamber pacing in end-stage dilated cardiomyopathy [abstr.] // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1–724.
- Blanc J. J., Etienne Y., Gilard M. et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with heart failure. Results of an acute haemodynamic study // *Ibid.* — 1997. — Vol. 96. — P. 3273–3277.
- Leclercq C., Cazeau S., Le Breton H. et al. Acute haemodynamic effects of biventricular DDD-pacing in patients with end-stage heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1998. — Vol. 32. — P. 1825–1831.
- Nelson G. S., Wyman B. T., Kramer A. et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 2703–2709.
- Kass D. A., Chen C. H., Curry C. et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and conduction delay // *Ibid.* — 1999. — Vol. 99. — P. 1567–1573.
- Auricchio A., Steilbrink C., Slock M. et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function in paced patients with congestive heart failure // *Ibid.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2993–3001.
- Nelson G. S., Berger R. D., Fetis B. J. et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 3053–3059.
- Henein M. Y., Gibson D. Normal long axis function // *Heart.* — 1999. — Vol. 81. — P. 111–113.
- Leclercq C., Cazeau S., Ritter P. et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure // *Amer. Heart. J.* — 2000. — Vol. 120. — P. 862–870.
- Auricchio A., Steilbrink C., Sack S. et al. Long term effect of therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 12. — P. 2026–2033.
- Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay / The MUSTIC study investigators, Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 873–880.
- Linde C., Leclercq C., Rex S. et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the Multisite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study // *JACC.* — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 111–118.
- Cardiac synchronization in chronic heart failure / MIRACLE investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 24. — P. 1853.
- Alonso C., Leclercq C., Victor F. et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with

- multisite biventricular pacing in advanced heart failure // Amer. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 84. — P. 1412–1427.
35. Yu C.-M., Chau E., Sanderson J. E. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchrony by simultaneously delaying regional contraction after Biv pacing therapy for heart failure // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 438–445.
36. Xiao H. B., Roy C., Gibson D. G. Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy: evidence for bilateral bundle branch block // Brit. Heart J. — 1994. — Vol. 72. — P. 167–174.
37. Cazeau S., Ritter P., Lazarus A. et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience // Pac. Clin. Electrophysiol. — 1996. — Vol. 19. — P. 1748–1757.
38. Rosenbush S. W., Ruggie N., Turner D. A. et al. Sequence and timing of ventricular wall motion in patients with bundle branch block. Assessment by radionuclide cineangiography // Circulation. — 1982. — Vol. 66. — P. 1113–1119.
39. Rajappan K., Bellenger N. G., Anderson L. et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in heart failure // Eur. J. Heart. Failure. — 2000. — Vol. 2. — P. 241–252.
40. Breithardt O. A., Stelbrink C., Kramer A. P. et al. Echocardiology and an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy // JACC. — 2002. — Vol. 40, № 3. — P. 536–545.
41. Kerwin W. F., Botvinick E. H., O'Connell J. W. et al. Ventricular conduction abnormalities in dilated cardiomyopathy: Effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35, № 5. — P. 1221–1227.
42. Sogaard P., Egeblad H., Kirm W. V. et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed resynchronization therapy // JACC. — 2002. — Vol. 40, № 41. — P. 723–730.
43. Ansalone G., Giannantoni P., Ricci R. et al. Doppler echocardiographic in patients receiving biventricular pacing // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 489–499.
45. Cleland J. G. F., Daubert E., Erdmann N. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure): rationale, design and end-points // Eur. J. Heart Failure. — 2001. — Vol. 3. — P. 481–489.
45. Auricchio A., Ding J., Kramer A. Comparison of left ventricular pacing sites for heart failure patients // Circulation. — 1998. — Vol. 98, № 1. — P. 302.
46. Leclercq C., Walker S., Linde C. et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2002. — Vol. 23. — P. 1780–1787.
47. Bristow M. R., Feldman A. M., Saxon L. A. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure [COMPANION] trial, COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators // J. Cardiac. Failure. — 2000. — Vol. 63. — P. 276–285.