

На правах рукописи

Вандер Марианна Александровна

ПРЕДИКТОРЫ ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И КЛИНИЧЕСКОГО  
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ  
ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ КАРДИОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

3.1.20 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России

**Научный руководитель:**

Михайлов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Никифоров Виктор Сергеевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, кафедра функциональной диагностики, профессор

**Баталов Роман Ефимович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России

Защита состоится «20» сентября 2021 г. в 13 – 15 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Акkuratова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Акkuratова, д.2,) и на сайте <http://www.almazovcentre.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04),  
доктор медицинских наук, профессор

  
Недошивин Александр Олегович

### Общая характеристика работы

#### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Активное развитие клинической фармакологии, кардиохирургии и интервенционной кардиологии на рубеже XX-XXI веков привело к значительному прогрессу в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, результаты современной терапии остаются недостаточными, продолжается поиск новых терапевтических и интервенционных подходов к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Большинство летальных исходов у больных ХСН происходят по сердечно-сосудистым причинам: вследствие внезапной сердечной смерти (ВСС) и ухудшения течения сердечной недостаточности. У больных с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) смертность выше по сравнению с больными ХСН с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Большинство клинических исследований, посвященных ХСН и опубликованных после 1990 г, были выполнены с участием пациентов с СНнФВ, и, соответственно, большинство терапевтических подходов были изучены у пациентов с СНнФВ. В Европейских и Национальных рекомендациях по лечению ХСН в настоящее время определены группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях; определены показания для имплантации кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с СНнФВ. Доказана эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в лечении больных с СНнФВ и электрической диссинхронией миокарда на фоне ПБЛНПГ с шириной QRS более 130 мс и пациентов с неспецифической внутрижелудочковой блокадой с шириной QRS более 150 мс. Однако большинство больных СНнФВ имеют QRS менее 130 мс и не могут рассматриваться как кандидаты на СРТ, а у больных с ПБЛНПГ и неспецифической внутрижелудочковой блокадой с  $QRS < 150$  мс положительный ответ на СРТ сомнителен. Более того, несмотря на четкие критерии отбора, не все пациенты отвечают на сердечную ресинхронизирующую терапию.

В связи с этим большой интерес представляет новый метод лечения пациентов с СНнФВ - модуляция сердечной сократимости (МСС) или кардиомодулирующая терапия. Принцип МСС заключается в стимуляции межжелудочковой перегородки (МЖП) импульсами высокой амплитуды и длительности во время абсолютного рефрактерного периода. Эти импульсы не вызывают собственного сокращения миокарда, но способствуют увеличению силы и длительности потенциала действия кардиомиоцитов, что в ряде случаев приводит к обратному ремоделированию и улучшению насосной функции сердца. Механизм действия стимуляции данного типа заключается во влиянии на активность ключевых регуляторных белков кальциевых ионных каналов, что приводит к нормализации перемещения кальция в кардиомиоцитах и усилению мышечного сокращения. Увеличение экспрессии генов кардиоспецифических белков в

миокарде, участвующих в транспорте ионов  $Ca^{2+}$ , и уменьшение экспрессии генов натрийуретических пептидов на фоне МСС, зарегистрированные в доклинических исследованиях, были подтверждены при анализе образцов эндомикардиальной биопсии у пациентов с СНнФВ на фоне МСС терапии. Кроме того, предполагается, что МСС оказывает воздействие на вегетативную нервную систему. Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов МЖП приводит к усилению афферентной симпатической иннервации, и как следствие, последующему уменьшению эфферентного симпатического тонуса и повышению активности парасимпатической нервной системы, что, как известно, прерывает порочный круг гиперактивации симпатической нервной системы, приводящей к прогрессированию ХСН.

Рандомизированные исследования МСС (FIX-HF-5 Pilot, FIX-CHF-4, FIX-HF-5, FIX-HF-5C) показали, что кардиомодулирующая терапия повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, пиковое потребление кислорода ( $PeakVO_2$ ) по данным кардиореспираторного теста (КРТ), улучшает качество жизни, снижает функциональный класс (ФК) ХСН у пациентов с синусовым ритмом и узким комплексом QRS. В Европейских рекомендациях 2016 г. по лечению пациентов с ХСН МСС рассматривается у определенной категории пациентов, однако до настоящего времени обсуждаются единые рекомендации для имплантации устройств МСС пациентам с СНнФВ, а данные по прогностическим факторам обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и вариантам клинического течения ХСН различной этиологии в виду ограниченного применения метода немногочисленны.

В связи с этим, актуально определение прогностических факторов обратного ремоделирования миокарда и клинического течения СНнФВ различной этиологии на фоне МСС терапии, а также актуальны подходы к повышению процента терапевтической стимуляции, необходимой для лучшего ответа на кардиомодулирующую терапию.

#### **Цель исследования**

Определить вероятность обратного ремоделирования миокарда, а также факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом (смерть, трансплантация сердца, госпитализации по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности, срабатывания кардиовертера-дефибриллятора по поводу жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца) у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне кардиомодулирующей терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Сравнить течение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией некоронарогенного генеза на фоне кардиомодулирующей терапии и без нее на протяжении 24 месяцев наблюдения.

2. Сравнить выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, получающих оптимальную медикаментозную терапию с кардиомодулирующей терапией и без нее.
3. Изучить частоту возникновения и особенности обратного ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне кардиомодулирующей терапии.
4. Определить клинические, инструментальные и электрофизиологические предикторы смерти, трансплантации сердца, госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, срабатываний кардиовертера-дефибриллятора на фоне кардиомодулирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка различного генеза.
5. Изучить экспрессию генов ионных каналов, участвующих в формировании потенциала действия и реализации электромеханического сопряжения, методом высокопроизводительного РНК-секвенирования образцов миокарда до и через 12 месяцев после имплантации устройств кардиомодулирующей терапии.

#### **Научная новизна**

1. Впервые определены предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов, получающих кардиомодулирующую терапию в течение 2-х лет наблюдения. Так, выявлено, что III ФК ХСН ассоциирован с неблагоприятными событиями: смерть, трансплантация сердца, госпитализация по поводу ХСН, срабатывание ИКД на желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков
2. Построена модель прогнозирования летального исхода, включающая ФК ХСН и уровень холестерина сыворотки крови, у пациентов, получающих кардиомодулирующую терапию.
3. Впервые показано, что улучшение сократимости миокарда левого желудочка через 12 месяцев после имплантации устройства кардиомодулирующей терапии ассоциируется с увеличением экспрессии генов калиевых каналов KCNK6 и KCNJ4.
4. Показано, что у пациентов с улучшением сократимости миокарда левого желудочка в ответ на кардиомодулирующую терапию, вынужденный переход на одноэлектродную стимуляцию из-за технических проблем со вторым электродом не сопровождается ухудшением течения сердечной недостаточности.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

1. В настоящем исследовании было показано, что III ФК ХСН является независимым предиктором неблагоприятного исхода и менее выраженного ответа на кардиомодулирующую терапию. В связи с этим, необходимо своевременное направление пациентов на имплантацию МСС, не дожидаясь прогрессирования СНнФВ до III ФК (NYHA)

и формирования необратимых фиброзных изменений миокарда, при которых терапия будет менее эффективной.

2. Предложенная прогностическая модель вероятности летального исхода в течение 24 месяцев у пациентов с СНнФВ и кардиомодулирующей терапией может быть использована в клинической практике.

#### **Методология и методы исследования**

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных СНнФВ кардиомодулирующая терапия на протяжении 24 месяцев ассоциирована с улучшением и стабилизацией клинического течения ХСН, снижением функционального класса сердечной недостаточности, уменьшением числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением эхокардиографических параметров левого желудочка и снижением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP).
2. На фоне кардиомодулирующей терапии обратное ремоделирование миокарда более выражено у больных с неишемической этиологией ХСН: более значительно уменьшаются объемы левого желудочка в первые 6 месяцев после имплантации устройства; фракция выброса левого желудочка выше к 12 и 24 месяцам наблюдения.
3. Функциональный класс сердечной недостаточности III (по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца) при имплантации устройства кардиомодулирующей терапии является прогностическим фактором любого из неблагоприятных событий: смерть, трансплантация сердца, срабатывание имплантированного ИКД по причине желудочковых тахикардий, госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы диссертации были представлены в виде докладов на национальных и международных конференциях: «Национальный медицинский инновационный форум», Санкт-Петербург, 2018 г («Опыт применения устройств для модуляции сердечной сократимости в лечении больных с систолической сердечной недостаточностью»); «Российский национальный конгресс кардиологов», Москва, 2018 г («Эффекты кардиомодулирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты одноцентрового 12-месячного наблюдения»); «VIII Всероссийский съезд аритмологов», Томск, 2019 г («Два года спустя: обобщенные результаты первой клинической апробации модуляции сердечной сократимости», «Кардиомодулирующая терапия у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий»); конференция «D-HF 2017» 2017 г, Берлин, Германия («First

experience in cardiac contractility modulation in patients with HFrEF»); конгресс Европейской ассоциации ритма сердца 2019 г – «EHRA 2019 congress», Лиссабон, Португалия («One-year follow-up results of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a single-center prospective observational study»); конгресс по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии 2019 г – «Heart Failure 2019», Афины, Греция («Two-years effect of cardiac contractility modulation on reverse left ventricular remodeling in patients with heart failure and sinus rhythm»).

По результатам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», из них 5 статей в изданиях, индексируемых в базах Web of Science и/или Scopus.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), 7-го клинического отделения (отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца) ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва), а также в образовательные программы кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

На основании результатов исследования в рамках клинической апробации 2016-19-16 Минздрава России кардиомодулирующая терапия внесена в перечень методов оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 14 таблиц и 26 рисунков. Указатель литературы включает 94 источников, из них – 21 отечественных и – 73 зарубежных.

#### **Материалы и методы исследования**

##### **Дизайн исследования**

Работа представляет собой проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование, включающее 2 группы пациентов с СНнФВ на синусовом ритме, которые исходно наблюдались в условиях амбулаторной клиники сердечной недостаточности и получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) в соответствии с текущими рекомендациями: пациенты с имплантацией устройства МСС и без имплантации устройства МСС.

Критерии включения: СНнФВ II и III ФК (NYHA), синусовый ритм, QRS <130 мс и QRS <150 мс на фоне неспецифической внутрижелудочковой блокады, ОМТ в течение не менее 3 мес. до включения в исследование.

Критерии невключения: постоянная форма фибрилляции предсердий; желудочковая экстрасистолия высоких градаций; 100% желудочковая стимуляция; механический протез трехстворчатого клапана сердца, перенесенный инфаркт миокарда менее 6 месяцев, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 месяцев до начала исследования; активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда; чрескожное коронарное вмешательство, или вальвулопластика, выполненные за 6 месяцев до включения в исследование.

Имплантация устройств МСС проводилась в рамках клинической апробации Министерства здравоохранения № 2016-19-16. Рандомизация для распределения в группы не проводилась.

После скрининга в исследование было включено 92 пациента.

В I группу (группа МСС) были включены 55 больных, которым в период с октября 2016 по сентябрь 2017 г были имплантированы устройства МСС (50 аппаратов Optimizer IV поколения и 5 аппаратов Optimizer Smart (Impulse Dynamics, Германия)), эндокардиальные электроды активной фиксации Tendril STS 2088TC (St. Jude Medical, США). На момент имплантации системы МСС у 12 больных ранее были имплантированы ИКД, остальные находились в листе ожидания имплантации для первичной профилактики ВСС

Во II группу (группа контроля) было включено 37 больных с СНнФВ, соответствующих критериям включения в клиническую апробацию по МСС, но им не была имплантирована система. У 23 пациентов группы контроля были имплантированы ИКД на момент включения в исследование, остальные находились в листе ожидания имплантации.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Поскольку группа контроля была меньшей по количеству участников, чем группа МСС, нельзя было исключить влияния различий в размерах групп на результаты оценки наблюдаемых параметров. Для исключения систематической ошибки, связанной с разным количеством участников, нами был проведен дополнительный анализ данных по принципу «случай-контроль». Для этого в обеих группах пациентов были выбраны пациенты, имеющие «двойников» по следующим параметрам: пол, возраст, этиология СНнФВ, ФК ХСН, эхокардиографические и гемодинамические показатели. Таким образом, в анализ «случай-контроль» было включено 50 пациентов: 25 больных из группы МСС терапии и 25 больных из группы контроля.

#### **Методы обследования и наблюдение**

Период наблюдения составил 2 года. Всем пациентам I группы до имплантации МСС устройств, а также каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в течение второго года наблюдения проводилось комплексное обследование: общий врачебный осмотр; ТШХ;



определение рутинных параметров клинического и биохимического анализа крови, концентрации NTproBNP в сыворотке крови; ЭКГ и СМЭКГ; кардиореспираторный тест (трэдмил, модель Oхусон Pro, Jaeger, Германия); эхокардиография и 2D speckle tracking эхокардиография (VIVID 9 GE, США, оба исследования выполнялись одним оператором). 2D speckle tracking ЭХОКГ проводили исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения. При отсутствии ранее имплантированных ИКД выполнялась МРТ. На момент включения в исследование у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM). Для каждого пациента оценивалось количество госпитализаций за 6 месяцев до имплантации; среднее количество госпитализаций для каждой контрольной точки рассчитывалось за предыдущий 6-месячный интервал времени.

Пациенты группы контроля наблюдались в течение 2-х лет амбулаторно. Визиты проводились исходно до включения в исследование, через 1 и 2 года после включения в исследование. При необходимости пациенты вызывались внепланово для коррекции терапии, при декомпенсации ХСН госпитализировались. В группе контроля не проводилась оценка уровня NTproBNP в сыворотке крови.

#### **Конечные точки исследования**

Первичная комбинированная конечная точка - смерть или трансплантация сердца (ТС).

Вторичные конечные точки: срабатывания имплантированного ИКД по причине пароксизмальных желудочковых тахикардий/фибрилляции желудочков, госпитализации по поводу ХСН, а также учитывалась комбинированная вторичная конечная точка, которая включала комбинирование следующих событий: смерть, ТС, срабатывания ИКД по причине пароксизмальных желудочковых тахикардий/фибрилляции желудочков, госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

Обратное ремоделирование миокарда определялось при сочетании следующих признаков: уменьшение КСО  $\geq 15\%$  или КДО  $\geq 15\%$  и увеличение ФВЛЖ на 5% и более.

#### **Методика имплантации системы МСС и эндомиокардиальная биопсия**

Имплантация устройств МСС проводилась в рентгеноперационной; предсердный электрод устанавливался в ушко правого предсердия; желудочковые электроды (ЖЭ) устанавливались в базальные и срединные отделы МЖП на расстоянии более 2 см друг от друга.

У 6 пациентов в группе МСС во время имплантации устройства была выполнена эндомиокардиальная биопсия из правого желудочка с целью проведения высокопроизводительного РНК-секвенирования образцов миокарда. Через  $10,6 \pm 2,6$  месяцев пациентам была выполнена повторная биопсия во время плановой имплантации кардиовертера-дефибриллятора с последующей повторной оценкой результатов РНК-секвенирования. Пациенты подписывали дополнительное информированное согласие на проведение биопсии.

### Электрофизиологические параметры стимуляции в группе МСС

Программирование устройств МСС осуществлялось сразу после имплантации, перед выпиской пациентов на 3-4 сутки, каждые 3 месяца в течение 1-го года и каждые 6 месяцев в течение 2-го года наблюдения. При программировании соблюдались необходимые рекомендации: достижение максимального процента терапевтической стимуляции (более 90%) и установка максимально переносимой амплитуды желудочковой стимуляции (7-7,5В по обоим желудочковым электродам) (рисунок 1). В случаях недостаточной терапевтической стимуляции (менее 90 %) время работы устройства увеличивалось с 7 до 10 часов в сутки.

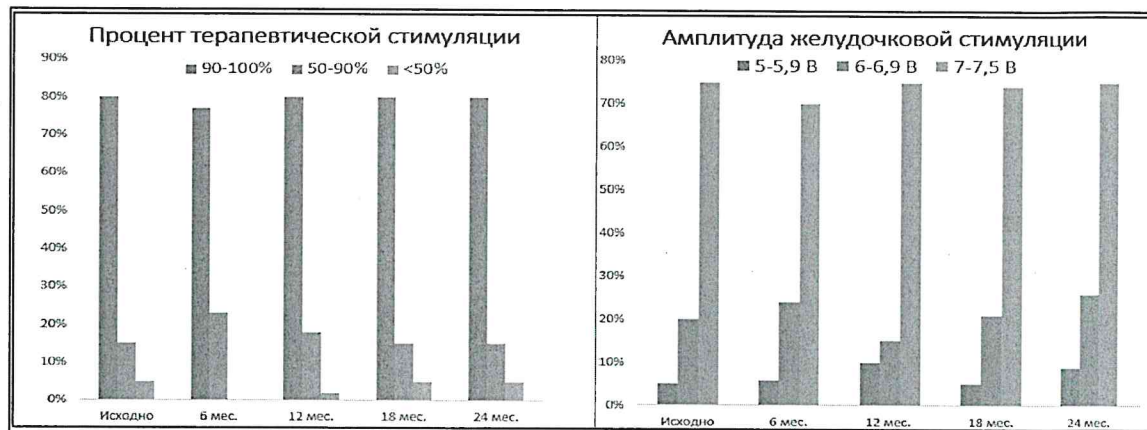


Рисунок 1 – Процент терапевтической стимуляции (левая панель) и амплитуда желудочковой стимуляции (правая панель) у пациентов с имплантированными МСС устройствами.

### Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ "IBM SPSS Statistics 23" и "STASTICA 10". Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. Количественные показатели проверялись на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные описаны в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения; медианы и 25% и 75% квартилей в случае ненормального распределения; минимума и максимума значений. С помощью критерия Вилкоксона (2 временные точки) и критерия Фридмана (3 и более временные точки) оценивалась динамика показателей с распределением, отличным от нормального. Для анализа количественных повторных показателей с нормальным распределением применялся дисперсионный анализ для зависимых выборок ANOVA Repeated. Для анализа различий показателей с распределением, отличным от нормального, применялись методы Манна-Уитни и Краскела-Уолиса, а для показателей с нормальным распределением t-критерий для независимых выборок. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплан-Майера. Для сравнительного анализа отдельных факторов, которые потенциально могли повлиять на выживаемость и время смерти, использовали лог-ранг тест и модели регрессии. Вероятность наступления первичной конечной точки, госпитализаций отдельно и вторичной комбинированной

конечной точки в течение 2-х лет наблюдения оценивали методом мультивариантного регрессионного анализа Кокса. Прогностическую оценку показателей и моделей проводили при помощи ROC-анализа. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равное 0,05.

### Клиническая характеристика групп пациентов

Исходная клиническая характеристика всех пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа МСС, N=55	Группа контроля, N=37	p-значение
Пол (мужчины), n (%)	46 (84 %)	30 (81 %)	p=0,84
Возраст, лет, среднее±СО	53±11	56±11	p=0,13
ЧСС в покое, уд/мин, среднее±СО	62±9	68±11	p=0,93
Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	40(73%)	28 (76 %)	p=0,81
Реваскуляризация миокарда, n (%)	30 (75 %)	23 (82 %)	p=0,52
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	15 (27 %)	9 (24 %)	p=0,81
Наличие ИКД исходно, n (%)	12 (22 %)	23 (62 %)	p<0,001
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	8 (14 %)	7 (19 %)	p=0,58
Сахарный диабет, n (%)	8 (14 %)	6 (16 %)	p=0,83
Количество пациентов, имевших госпитализацию в течение 6 мес. до включения, n (%)	38 (69 %)	16 (43 %)	p=0,02
Число госпитализаций за 6 месяцев до имплантации, медиана [Q1; Q3]; минимальное-максимальное число госпитализаций	1[0;1]; 0-4	0[0;1]; 0-6	p=0,10
Функциональный класс ХСН (NYHA), медиана[Q1;Q3]	2[2;3]	2[2;3]	p=0,35
Тест с шестиминутной ходьбой, дистанция, м, среднее±СО	383±98	392±93	p=0,70
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин, медиана[Q1;Q3]	16,4[12,4;18,2]	14,6[13,7; 17,7]	p=0,49
Фракция выброса левого желудочка, %, среднее±СО	26±6	28±6	p=0,10

Продолжение таблицы 1

Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, среднее±СО	257±58	242±68	p=0,18
Конечно-систолический объема левого желудочка, мл, среднее±СО	187±54	169±69	p=0,38
Объем ЛП/ППТ, мл/м2, среднее±СО	53±18	57±19	p=0,96
Систолическое движение кольца трехстворчатого клапана, TAPSE, мм, среднее±СО	18±4	16±5	p=0,68
Продолжительность QRS, мс, среднее±СО	112±16	115±19	p=0,25
Содержание NTproBNP, пг/мл, медиана[Q1;Q3]*	1094 [569; 1749]	Параметр не анализировался в группе	-
Содержание холестерина в сыворотке крови, ммоль/л, среднее±СО	4,3±0,9	4,7±1,25	p=0,10
<i>Медикаментозная терапия</i>			
β-адреноблокаторы, n (%)	55 (100%)	37 (100%)	p=1,0
Ингибиторы АПФ/ АРА**, n (%)	52 (96%)	32 (86%)	p=0,26
АМКР***, n (%)	51 (93%)	32 (86%)	p=0,48
Диуретики: петлевые, n (%)	53 (96%)	36 (97%)	p=1,0
Амиодарон, n (%)	7 (13%)	6 (16%)	p=0,76
Статины, n (%), Аторвастатин, n (%), медиана[Q1;Q3]	44 (80%) 36 (82%) 20[20; 20]	32 (86%) 32 (100%) 20 [20; 30]	p=0,05 - -
Розувастатин n (%), медиана[Q1;Q3]	9 (18%) 10 [10; 17,5]	0 0	- -

Примечания: данные представлены: 1) n- абсолютное число больных (%); 2) Q1 и Q3 – первый и третий квартили; 3) СО - стандартное отклонение. \*NTproBNP- N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида. \*\*АПФ- ангиотензинпревращающий фермент, АРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа, \*\*\*АМКР-антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

В I группе низкие критериальные значения КРТ ( $\text{peakVO}_2 < 13 \text{ мл/кг/мин}$ ) имели 15% пациентов с ХСН III ФК, но в силу возраста и сопутствующих заболеваний не рассматривались как кандидаты на трансплантацию сердца (ТС).

Не было выявлено различий в базовых показателях между группой МСС и группой контроля. Статистические различия были по исходному количеству больных с имплантированными ИКД и исходному количеству пациентов с госпитализациями до имплантации МСС.

### Результаты и обсуждение

#### Сравнительный анализ выживаемости и динамики показателей в группе МСС и группе контроля

Исходно ИКД имелся в наличии у 12 (22%) пациентов в группе МСС и 23 (63%) в группе контроля; в течение периода наблюдения ИКД были имплантированы еще у 24 (42%) пациентов в группе МСС и у 10 (27%) в группе контроля. Таким образом, ИКД имелись у 36 (65%) и 33 (90%) пациентов к концу наблюдения, соответственно ( $p=0,01$ ). В группе МСС срабатываний ИКД по поводу пароксизмальных желудочковых нарушений ритма не было. Отказались от имплантации ИКД 2 пациента, и еще двое в течение первых 6 мес. умерли внезапно до имплантации ИКД. В течение 2-х лет наблюдения 10 больных (18%) были выведены из листа ожидания ИКД в связи с достижением ФВ ЛЖ  $> 35\%$  (ФВ ЛЖ была 38% у 2-х больных и более 40% - у 8 больных), из них 1 больной умер внезапно на сроке 18 мес. (у него исходно ФВ ЛЖ составляла 35%, а на визите 12 мес. достигла 43%). В группе контроля у 4-х больных были зарегистрированы пароксизмы быстрой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков с эффективным восстановлением синусового ритма имплантированным ИКД (шоки).

#### Выживаемость

Выживаемость в группе МСС за 2-х летний период наблюдения составила 80% (44 пациента): 2 случая внезапной сердечной смерти (ВСС) и 1 летальный исход по причине декомпенсации ХСН в течение первого года наблюдения; 2 случая ВСС и 4 летальных исхода по причине декомпенсации ХСН, 1 трансплантация сердца, 1 летальный исход по причине декомпенсации онкологического заболевания, выявленного после имплантации устройства, в течение второго года наблюдения. При исключении больного с онкологическим заболеванием выживаемость в группе МСС составила 81%.

Выживаемость в группе контроля в течение 2 лет наблюдения составила 89%: 1 больному выполнена трансплантация сердца на 1 году наблюдения, 3 больных умерли в конце второго года наблюдения от декомпенсации ХСН.

Статистически значимых различий по выживаемости в двух группах не было,  $p = 0,22$  (рисунок 2).

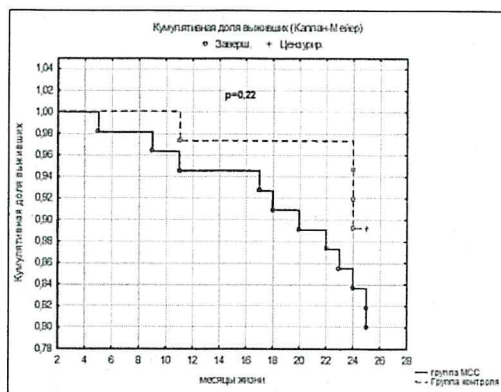


Рисунок 2 – Сравнительный анализ выживаемости в группе МСС и группе контроля

Таким образом, комбинированная первичная конечная точка (смерть или ТС) исследования была достигнута у 11 пациентов в группе МСС и у 4 пациентов в группе контроля, без статистически значимого различия ( $p=0,22$ ).

Анализ достижения комбинированной вторичной конечной точки в двух группах не показал значимых различий (смертность, трансплантация сердца, госпитализации, срабатывания ИКД по поводу быстрой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков),  $p=0,38$  (метод Каплана – Майера, лог-ранговый тест).

#### Сравнительный анализ исследованных параметров

В течение 2-х лет наблюдения в группе МСС отмечалось значимое улучшение следующих параметров: уменьшение ФК ХСН, сокращение числа госпитализаций из-за декомпенсации ХСН, значимое повышение  $\text{reakVO}_2$  при кардиореспираторном тесте, увеличение дистанции при тесте шестиминутной ходьбы, положительная динамика размеров, объемов и ФВ ЛЖ (рисунок 3), значимое уменьшение митральной регургитации. Достоверной динамики указанных параметров в группе контроля выявлено не было (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ динамики показателей в группе МСС и группе контроля в течение 2-х лет наблюдения

Параметр	Группа МСС	Группа контроля	$p$ -значение
<i>ФК ХСН, медиана[Q1;Q3], среднее±СО*</i>			
исходно	2[2; 2], 2,24±0,43	2[2; 3] 2,35±0,48	$p=0,35$
12 мес.	2[2; 2] 1,96±0,49	2[2; 3] 2,25±0,55	$p=0,05$
24 мес.	2[1; 2] 1,79±0,56	2[2; 3] 2,17±0,63	$p=0,02$
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	$p<0,001$	$p=0,37$	–
<i>Число госпитализаций из-за декомпенсации ХСН, среднее±СО*</i>			
исходно	1[0; 1] 0,98±0,87	0[0; 1] 0,83±1,28	$p=0,10$

Продолжение таблицы 2

12 мес.	0[0; 0] 0,11±0,38	0[0; 0] 0,32±0,62	p=0,22
24 мес.	0[0; 0] 0,19±0,67	0[0; 1] 0,42±0,70	p=0,14
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,07</i>	–
<i>Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин</i>			
Исходно	16,4[12,4; 18,2]	14,6[13,7;17,7]	p=0,49
12 мес.	18,1[14,9; 22,7]	15,1[13,0;17,0]	p=0,02
<i>Динамика показателя в течение 1-го года</i>	<i>p&lt;0,01</i>	<i>p=0,88</i>	–
<i>Тест с шестиминутной ходьбой, м</i>			
Исходно	385[346;450]	410[346;460]	p=0,70
12 мес.	450[400;520]	442[350;468]	p=0,08
24 мес.	462[400;540]	405[350;450]	p=0,01
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,18</i>	–
<i>КДО ЛЖ, мл</i>			
исходно	257±58	239± 65	p=0,18
12 мес.	233±65	232± 71	p=0,91
24 мес.	215±61	233±77	p=0,24
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,69</i>	–
<i>КСО ЛЖ, мл</i>			
Исходно	187±54	176±62	p=0,38
12 мес.	167±61	163±68	p=0,76
24 мес.	143±52	164±70	p=0,14
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,12</i>	–
<i>ФВ ЛЖ, %</i>			
Исходно	26±6	28±7	p=0,10
12 мес.	30±7	30±8	p=0,93
24 мес.	34±7	31±7	p=0,047
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,06</i>	–
<i>ТАРСЕ, мм</i>			
Исходно	17±5	17±3	p=0,68
12 мес.	18±5	17±4	p=0,52
24 мес.	19±4	16±5	p=0,006
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p=0,54</i>	<i>p=0,55</i>	–
<i>Митральная регургитация</i>			
Исходно	2[1; 2]	2[1; 2]	p=0,92

Продолжение таблицы 2

12 месяцев	2[1; 2]	2[1; 2]	p=0,21
24 месяцев	1[1; 2]	2[1; 2]	p=0,28
Динамика показателя внутри каждой группы за два года	p=0,02	p=0,35	—
<i>Трикуспидальная регургитация</i>			
Исходно	1[1; 1]	1[1; 1]	p=0,90
12 месяцев	1[1; 1]	1[1; 1]	p=0,90
24 месяцев	1[1; 1]	1[1; 2]	p=0,30
Динамика показателя внутри каждой группы за два года	p=0,50	p=0,24	—

Примечание: все данные в таблице представлены среднее±стандартное отклонение и медиана [Q1; Q3]. КДО ЛЖ- конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ- конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, TAPSE- систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, МР-митральная регургитация, ТР- трикуспидальная регургитация. \*Показатели ФК ХСН и госпитализации по причине декомпенсации ХСН имеют ненормальное распределение, но для наглядности динамики показателя представлены также в виде среднего значения±СО.

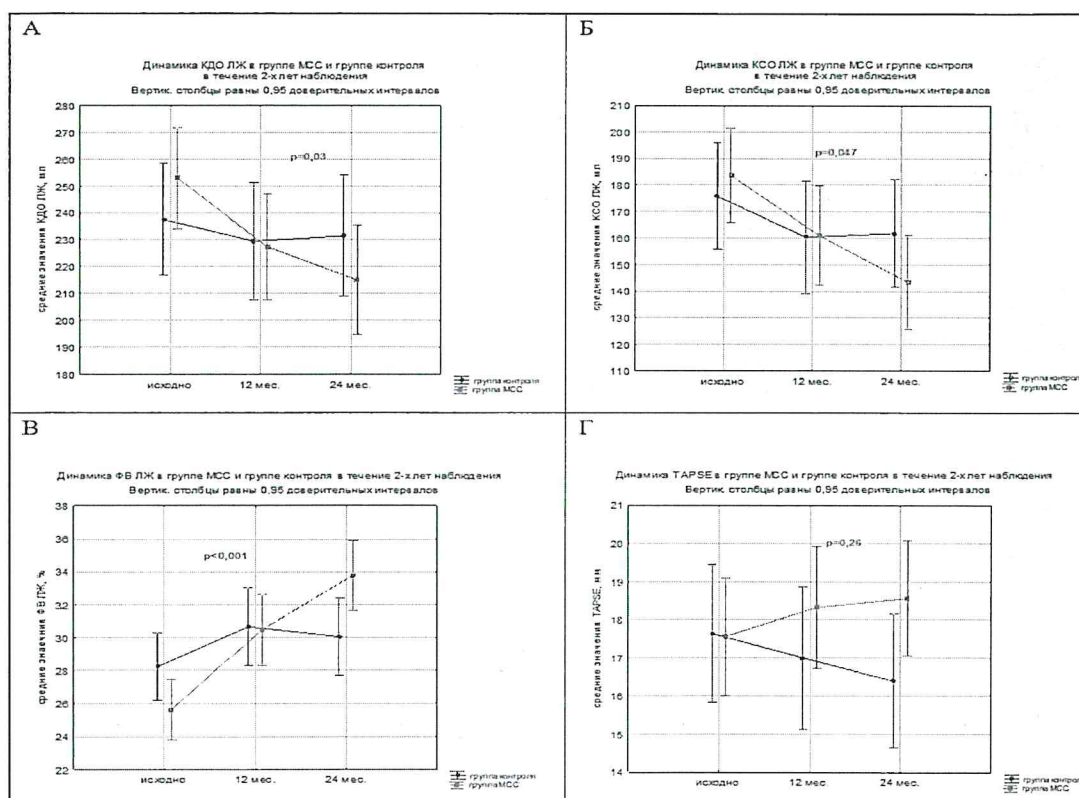


Рисунок 3 – Динамика КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, TAPSE в группе МСС и группе контроля в течение 2-х лет наблюдения



### Субанализ «случай-контроль»

Выживаемость в подгруппах «случай-контроль» была сопоставимой и составила 88% и 84%,  $p=0,34$ . Значения ФК ХСН существенно не отличались в трех временных точках, однако положительная динамика ФК ХСН наблюдалась в подгруппе МСС ( $p=0,001$ ) и отсутствовала в группе контроля в течение 2-х лет наблюдения ( $p=0,22$ ). Количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН уменьшилось в обеих группах в течение 2-х лет ( $p<0,001$  для группы МСС и  $p=0,003$  для группы контроля) без значимых различий в каждой точке ( $p>0,05$ ). Дистанция ходьбы была больше в группе МСС в конце второго года наблюдения,  $p=0,03$ . Значимое уменьшение объемов и увеличение ФВ ЛЖ было выявлено в подгруппе МСС,  $p<0,001$ , и не отмечалось в подгруппе контроля. Через 2 года наблюдения в подгруппе МСС значения КСО ЛЖ были значимо ниже,  $p=0,03$ , а ФВ ЛЖ значимо выше,  $p<0,001$ , по сравнению с подгруппой контроля. Сократимость правого желудочка, оцениваемая по систолическому движению кольца трехстворчатого клапана, не отличалась в обеих подгруппах,  $p=0,34$ , но в подгруппе МСС значения TAPSE постепенно увеличивались, а в подгруппе контроля уменьшались. Через 2 года показатель TAPSE в подгруппе МСС был значимо выше по сравнению с подгруппой контроля,  $p=0,006$ . В подгруппе МСС было выявлено уменьшение митральной регургитации на 2-м году наблюдения ( $p=0,02$ ).

#### Динамика исследованных показателей в группе МСС в зависимости от этиологии СНнФВ

Динамика исследуемых показателей оценивалась отдельно у больных, получающих МСС терапию с анамнезом ИБС и без анамнеза ИБС. Было показано, что в группе пациентов с анамнезом ИБС уровень NTproBNP был значимо выше по сравнению с пациентами с неишемической СНнФВ, через 6, 12 и 18 месяцев, соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Различия уровня NTproBNP у больных с анамнезом ИБС и без него (тест Манна–Уитни)

Параметр	п	п	NTproBNP	NTproBNP	р-значение
	нет ИБС	ИБС	нет ИБС	ИБС	
NTproBNP исходно	15	40	1029[316; 1446]	1049[687;1908]	$p=0,712$
NTproBNP 6 мес.	13	35	278[117; 543]	916[396; 2222]	$p=0,008$
NTproBNP 12 мес.	14	36	299[94; 689]	846[442; 1805]	$p=0,006$
NTproBNP 18 мес.	7	13	136,2[59; 268]	793 [478;1318]	$p=0,007$

Значения  $reakVO_2$  исходно и через 6 месяцев после имплантации МСС были ниже в подгруппе больных с ИБС. Уменьшение объемных показателей левого желудочка было более

выражено в подгруппе больных с некоронарогенной кардиомиопатией в первые 6 месяцев после имплантации МСС,  $p < 0,001$  для КДО ЛЖ и  $p < 0,001$  для КСО ЛЖ соответственно (рисунок 4).

Увеличение ФВ ЛЖ было в обеих группах, однако значения ФВЛЖ были достоверно выше в группе некоронарогенной кардиомиопатии через 12 и 24 месяцев после начала МСС терапии,  $p = 0,03$  и  $p = 0,01$  соответственно (рисунок 4).

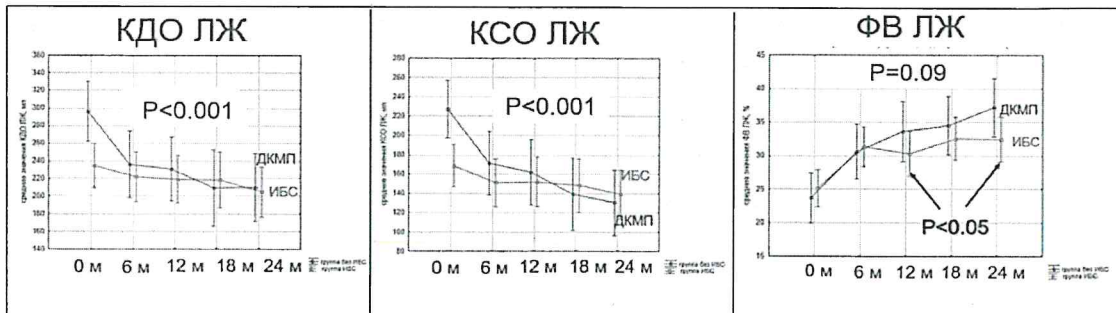


Рисунок 4 – Динамика КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ в течение 2-х лет в подгруппах с ИБС и без ИБС

Динамика исследуемых показателей оценивалась также у больных в подгруппах с исходным значением ФВЛЖ  $\geq 25\%$  и ФВЛЖ  $< 25\%$  на фоне МСС. Значимых различий в динамике показателей получено не было.

#### Анализ РНК-секвенирования образцов миокарда до и после имплантации МСС

Эндомиокардиальная биопсия была выполнена 6 пациентам с СНнФВ ишемической этиологии исходно во время имплантации МСС, а также через  $10,6 \pm 2,6$  месяцев во время имплантации ИКД. В образцах миокарда пациентов проведен анализ общих изменений транскрипции, связанных с МСС. А также проведен сравнительный анализ изменения транскрипции РНК в подгруппе с инверсией ремоделирования сердца (3 пациента) и в подгруппе с отсутствием инверсии ремоделирования (3 пациента) на фоне МСС.

После анализа дифференциальной экспрессии генов миокарда у пациентов респондеров были обнаружены 32 дифференциально экспрессирующихся гена с повышенной экспрессией, в том числе HSPB6, MYO18B, CDKN1A, GALNT17 и гены калиевых каналов KCNK6 и KCNJ4, а также гены с пониженной экспрессией, такие как и BTNL9 и MCF2L

#### Поиск предикторов неблагоприятного прогноза в группе МСС

При исследовании базы данных пациентов, включающей все исследуемые показатели в течение 2-х лет наблюдения, было выявлено, что неблагоприятный исход (смерть и/или ТС) был ассоциирован с исходно III ФК ХСН ( $p = 0,014$ ), более высоким содержанием NTproBNP ( $p = 0,026$ ) и холестерина ( $p = 0,006$ ), меньшим относительным содержанием лимфоцитов в крови ( $p = 0,009$ ), более высоким значением вентиляторного эквивалента  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ), полученным при КРТ ( $p = 0,002$ ). Характеристика пациентов, выживших и умерших в период наблюдения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – ФК ХСН, VE/VCO<sub>2</sub>, NTproBNP, холестерин и относительное содержание лимфоцитов сыворотки крови в подгруппах живых и умерших больных ХСН, получавших МСС терапию: 2 года наблюдения.

Показатель	Живые, n=44 (80 %)	Умершие, n=11 (20 %)
II ФК NYHA	37 (84,09 %)	5 (45,45 %)
III ФК NYHA	7 (15,91 %)	6 (54,55 %)
p=0,014		
NTproBNP, пг/мл		
медиана[Q1;Q3]	987,90[526,75; 1449,00]	1200,00[1094,00; 4670,00]
p=0,026		
VE/VCO <sub>2</sub>		
среднее±CO	32,7±6,7	41,5±10,7
p=0,002		
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л		
среднее±CO	4,2±0,9	5,0±0,8
p=0,006		
Относительное содержание лимфоцитов в крови, %		
среднее±CO	30,8±8,0	23,2±9,6
p=0,009		

Примечания: n- абсолютное число больных. ФК ХСН- функциональный класс ХСН, NTproBNP- N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, VE/VCO<sub>2</sub> – вентиляторный эквивалент CO<sub>2</sub>, CO – стандартное отклонение.

При сравнении выживаемости с применением лог-ранг теста было показано, что смерть была ассоциирована с исходным ФК ХСН (p=0,007). Худший прогноз имели пациенты с III ФК ХСН. За 2 года наблюдения среди лиц с ХСН II ФК и III ФК на момент включения, умерло 12 % и 46 % человек, соответственно (рисунок 5).

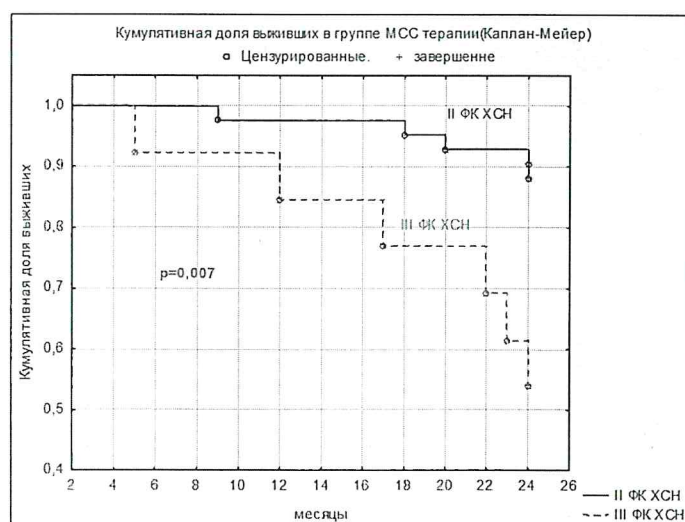


Рисунок 5 – Кривые выживаемости пациентов, рассчитанные по методу Каплана-Мейера для общей смертности и ТС в зависимости от ФК ХСН на момент включения

Для выявления предикторов наступления первичной и вторичной конечной точек исследования проводился унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ Кокса.

Унивариантный анализ выделил следующие факторы риска наступления первичной конечной точки: NTproBNP (ОР 1,003, 95% ДИ: 1,0001-1,0004,  $p < 0,001$ ), ФК ХСН (ОР 5,803, 95% ДИ: 1,633-20,618,  $p = 0,009$ ), относительное содержание лимфоцитов в крови (ОР 0,904, 95% ДИ: 0,838-0,976,  $p = 0,010$ ), уровень холестерина в крови (ОР 3,263, 95% ДИ: 1,515- 7,027,  $p = 0,003$ ) и VE/VCO<sub>2</sub> (ОР 1,079, 95% ДИ: 1,023-1,138,  $p = 0,005$ ). В ходе мультивариантного анализа выявлены 2 независимых предиктора наступления первичной конечной точки в течение 2-х лет наблюдения: ФК ХСН и уровень холестерина в сыворотке крови (таблица 5). Вычислена точка отсечения для холестерина, которая равна 4,6 ммоль/л, чувствительность и специфичность равны 72,7% (95% ДИ: 1,454-6,225). Таблица 5 – Результаты мультивариантного анализа Кокса для выявления предикторов наступления первичной конечной точки исследования

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ФК ХСН	7,881	2,001-31,042	0,003
Уровень холестерина в крови	4,683	1,698-12,914	0,003

Примечания: ФК ХСН- функциональный класс ХСН, ОР- относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Построены кривые выживаемости Каплан-Майера в зависимости от исходного значения уровня холестерина сыворотки крови и ФК ХСН (рисунок 6).

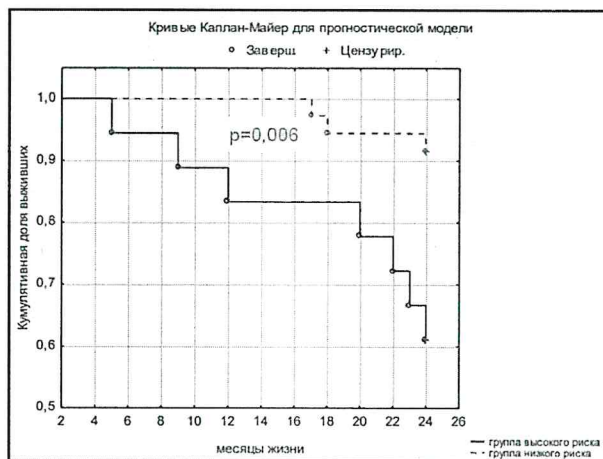


Рисунок 6 – Кривые выживаемости Каплан-Майера в зависимости от исходного значения уровня холестерина сыворотки крови и ФК ХСН

Для выявления факторов риска наступления госпитализации по поводу ХСН в течении 2-х лет выполнен регрессионный анализ Кокса. В ходе унивариантного анализа значимыми факторами оказались: КСО ЛЖ (ОР 1,013; 95% ДИ 1,001-1024,  $p = 0,032$ ), ФК ХСН (ОР 3,667; 95% ДИ 1,180-11,398,  $p = 0,025$ ). В ходе мультивариантного анализа было показано, что ФК ХСН

оказался независимым предиктором наступления госпитализации в течение 2-х лет. Относительный риск равен 3,667 (95% доверительный интервал: 1,18-11,398,  $p=0,025$ ).

Также был проведен регрессионный анализ Кокса для выявления предикторов наступления любого из неблагоприятных событий, то есть наступления вторичной комбинированной конечной точки исследования. В ходе унивариантного анализа 3 фактора оказались ассоциированными с наступлением вторичной комбинированной конечной точки: NTproBNP (ОР 1,0002; 95% ДИ: 1,00004-1,0003,  $p=0,008$ ), относительное содержание лимфоцитов в сыворотке крови (ОР 0,933; 95% ДИ 0,885-0,984,  $p=0,011$ ) и ФК ХСН (ОР 4,490; 95% ДИ 1,765-11,424,  $p=0,002$ ). Мультивариантный анализ показал, что ФК ХСН является независимым предиктором наступления вторичной комбинированной конечной точки. Относительный риск возникновения вторичной комбинированной конечной точки у больных III ФК ХСН был в 4,5 раза выше по сравнению с II ФК ХСН (95% доверительный интервал: 1,765-11,424,  $p=0,002$ ).

#### Анализ медикаментозной терапии СНиФВ в группе МСС

Анализ медикаментозной терапии показал значимое увеличение дозы иАПФ и АРА в течение первых 6 месяцев ( $p<0,001$ ) после имплантации МСС и отсутствие динамики доз препаратов при дальнейшем наблюдении ( $p<0,63$ ). Дозы БАБ также значимо были увеличены в первые 6 месяцев после имплантации ( $p<0,0001$ ) и не менялись в течение последующего периода наблюдения ( $p<0,20$ ). Динамика доз препаратов представлена на рисунке 7.

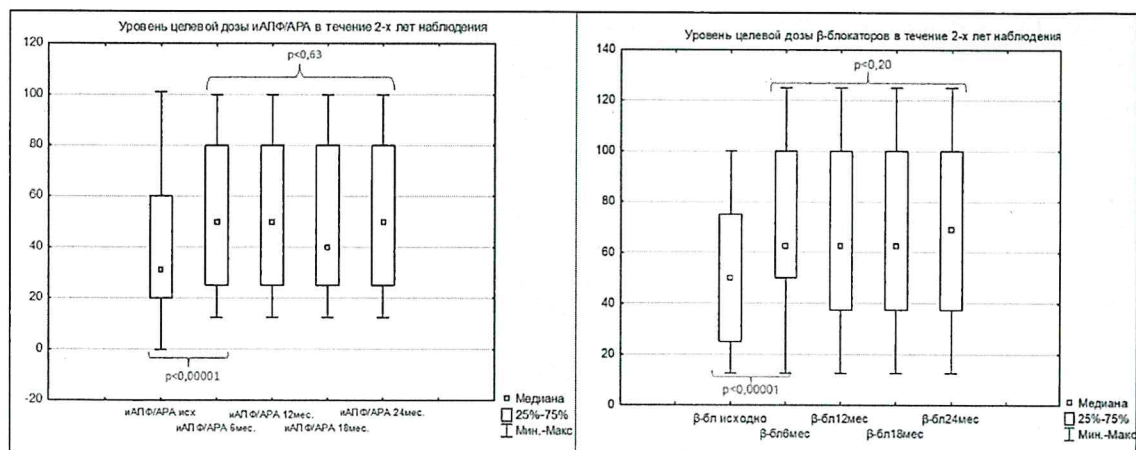


Рисунок 7 – Динамика дозы иАПФ/АРА (левая панель) и БАБ (правая панель) в течение 24 месяцев наблюдения

Примечание: БАБ- бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ антагонисты рецепторов ангиотензина I типа.

Дозы АМКР и петлевых диуретиков значимо не менялись,  $p>0,05$ . Доза петлевых диуретиков у 15 больных (27%) в течение 24 месяцев наблюдения уменьшилась на 25-50%.

### Анализ нежелательных событий в группе МСС и оценка электротерапии при одноэлектродной стимуляции

Интраоперационных осложнений при имплантации МСС не было выявлено. В раннем послеоперационном периоде у одного больного выявлено нагноение ложа МСС устройства, на 6-е сутки выполнена его деимплантация.

Через 3 месяца после имплантации были выявлены непрогнозируемые побочные явления в виде стимуляции ложа устройства МСС, связанные с нарушением изоляции желудочковых электродов. В течение 2-х лет наблюдения необходимость отключения одного ЖЭ возникла у 48 % пациентов. Для оценки влияния отключения одного ЖЭ на исследуемые показатели пациентов разделили на тех, у кого не было нарушений изоляции в течение всего периода наблюдения и тех, у кого отключали 1 электрод или выполняли замену обоих ЖЭ. Различий течения СНнФВ (выживаемость, ФК ХСН, госпитализации из-за декомпенсации ХСН, NTproBNP, peakVO<sub>2</sub>, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ), больных в обеих подгруппах не было выявлено,  $p > 0,05$ .

#### Выводы

1. Применение кардиомодулирующей терапии у больных с СНнФВ на фоне оптимальной медикаментозной терапии ассоциировано с улучшением и стабилизацией клинического течения ХСН, снижением ФК ХСН, числа госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением эхокардиографических параметров левого желудочка по сравнению с группой контроля, а также снижением уровня конечного предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в группе МСС на протяжении 24 месяцев. У пациентов с СНнФВ неишемического генеза на фоне кардиомодулирующей терапии отмечалось более выраженное уменьшение объемов и увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с пациентами с анамнезом ИБС, ПИКС.
2. Двухлетняя выживаемость пациентов с СНнФВ на фоне ОМТ с кардиомодулирующей терапией соответствует таковой у пациентов без имплантации кардиомодулирующей терапии (80% против 89%,  $p > 0,05$ ). Факторами, независимо ассоциированными с неблагоприятным исходом (смерть, трансплантация сердца), были III ФК ХСН и уровень холестерина в сыворотке крови.
3. В течение 2 лет наблюдения у большинства пациентов с СНнФВ на фоне кардиомодулирующей терапии отмечается обратное ремоделирование левого желудочка. Так, отмечается уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка на более чем 15% у 61% пациентов и снижение конечно-диастолического объема левого желудочка более чем на 15% у 45% пациентов. На фоне кардиомодулирующей терапии отмечается значимый прирост средней фракции выброса левого желудочка. В тоже время, не

выявляется значимой положительной динамикой объемных показателей и систолической функции левого желудочка в группе контроля.

4. Неишемическая этиология и ХСН II ФК (NYHA) являются факторами, ассоциированными с более эффективной МСС терапией. Функциональный класс сердечной недостаточности III (по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца) является прогностическим фактором любого из неблагоприятных событий: смерть, трансплантация сердца, срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по причине желудочковых тахикардий, госпитализации по причине декомпенсации ХСН.
5. Улучшение сократимости миокарда левого желудочка через 12 месяцев после инициации кардиомодулирующей терапии ассоциировано с увеличением экспрессии генов калиевых каналов KCNK6 и KCNJ4.

#### **Практические рекомендации**

1. При рассмотрении показаний к имплантации МСС у пациентов с СНнФВ важно отдавать предпочтение больным с II ФК ХСН, не дожидаясь прогрессирования СНнФВ. Высокие значения NTproBNP и VE/VCO<sub>2</sub>, высокие уровни холестерина и низкие уровни относительного содержания лимфоцитов в сыворотке крови на фоне оптимальной медикаментозной терапии являются важными факторами для прогнозирования результата и неблагоприятных событий. Пациенты с анамнезом ИБС, ПИКС, III ФК ХСН на фоне ОМТ и высокими значениями NTproBNP имеют менее выраженный ответ на МСС.
2. При традиционных показаниях к первичной профилактике ВСС целесообразно имплантировать ИКД, вне зависимости от эффективности МСС в отношении ФВ ЛЖ.
3. Определены неоптимальные стимулирующие электроды для использования в системе кардиомодуляции, применение которых ассоциировано с высокой частотой нарушения изоляции.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, М. Ю. Ситникова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Российский кардиологический журнал. - 2021. – №. 1. – С.17-28.
2. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения / М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, М. Ю. Ситникова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Российский кардиологический журнал. - 2020. — №. 7. — С. 57-65.
3. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной

- недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости/ М. А. Вандер, Е. А. Лясникова, М. Ю. Ситникова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Российский кардиологический журнал. - 2019. — №. 7. — С. 99-102.
4. Обратное ремоделирование сердца после катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка/ Н. З. Гасымова, Е. Н. Михайлов, В. С. Оршанская, А. В. Каменев, Р. Б. Татарский, М. Л. Абрамов, М. А. Наймушин, В. К. Лебедева, М. А. Вандер, С. В. Гарькина, К. А. Симонова, Д. С. Лебедев // Кардиология. - 2019. - №. 59(8S). - С. 37-43.
  5. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis / М. А. Vander, P. A. Fedotov, T. A. Lubimtseva, M. A. Bortsova, M. Yu. Sitnikova, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // J. Geriatr. Cardiol. - 2017. - 14(9). – P. 587-589.
  6. Электрическая стимуляция спинного мозга при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев, М. А. Вандер, П. А. Федотов, А. В. Пальцев, В. Ю. Черebilло, М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто // Трансляционная медицина. – 2015. - №. 5. – С. 104-112
  7. First experience in cardiac contractility modulation in patients with HFrEF / М. А. Vander, Е. А. Lyasnikova, М. А. Trukshina [et al.] // D-HF 2017 congress. – Berlin, 2017. – Abstract 49.
  8. One-year follow-up results of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a single-center prospective observational study / М. А. Vander, Е. А. Lyasnikova, М. А. Trukshina, V. L. Galenko, М. Yu. Sitnikova, Т. А. Lelyavina, I. M. Kim, К. А. Simonova, Е. N. Mikhaylov, D. S. Lebedev // EHRA congress, 2019. – Abstract P553.
  9. Two-years effect of cardiac contractility modulation on reverse left ventricular remodeling in patients with heart failure and sinus rhythm / М. А. Trukshina, Е. А. Lyasnikova, V. L. Galenko, М. Yu. Sitnikova, Т. А. Lelyavina, Е. N. Mikhaylov, М. L. Abramov, М. А. Vander, К. А. Simonova, D. S. Lebedev, I. M. Kim, Е. V. Shlyakhto // Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure. - Athens, 2019. – Abstract P378. - DOI: 10.13140/RG.2.2.33019.67368.
  10. Эффекты кардиомодулирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты одноцентрового 12-месячного наблюдения / Е. Н. Михайлов, М. А. Вандер, М. А. Трушкина, Е. А. Лясникова, В. Л. Галенко, Т. А. Лелявина, З. Р. Абакаров, М. Л. Абрамов, К. А. Симонова, О. Ф. Стовпюк, И. М. Ким, М. Ю. Ситникова, Д. С. Лебедев // Российский национальный конгресс кардиологов: Материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 333.