

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Е.Н. Михайлов

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1 Обзор литературы.....	11
Глава 2 Материалы и методы.....	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Методы обследования.....	35
2.3 Наблюдение	37
2.4 Анализ подгрупп «случай-контроль»	41
2.5 Методика имплантации устройств модуляции сердечной сократимости и эндомиокардиальная биопсия.....	41
2.6 Электрофизиологические параметры стимуляции в группе модуляции сердечной сократимости	42
2.7 Статистический анализ полученных данных	43
Глава 3 Собственные материалы	44
Клиническая характеристика пациентов	44
3.1 Сравнительный анализ выживаемости и динамики показателей в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля.....	48
3.2 Субанализ «случай-контроль».....	60
3.3 Субанализ динамики исследуемых показателей в группе модуляции сердечной сократимости	64
3.4 Анализ глобального продольного стрейна в группе модуляции сердечной сократимости	72
3.5 Анализ высокопроизводительного РНК -секвенирования в образцах миокарда пациентов до и после модуляции сердечной сократимости.....	74
3.6 Поиск предикторов неблагоприятного прогноза в группе модуляции сердечной сократимости.....	75

3.7 Анализ медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности в группе модуляции сердечной сократимости	85
3.8 Анализ нежелательных событий в группе модуляции сердечной сократимости и оценка результатов электротерапии при одноэлектродной стимуляции	86
Глава 4 Обсуждение полученных результатов	89
Выводы	100
Практические рекомендации	102
Список сокращений.....	103
Список литературы	105

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом врожденных или приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологических процессах в организме [8]. Бурное развитие фармакологии, кардиохирургии и интервенционной кардиологии на рубеже ХХ-ХХI вв. привело к значительному прогрессу в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, увеличению выживаемости и уменьшению количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, тем не менее, зачастую результаты современной терапии остаются неудовлетворительными, продолжается поиск новых терапевтических и интервенционных методов лечения. Большинство летальных исходов у больных ХСН происходят по сердечно-сосудистым причинам: вследствие внезапной сердечной смерти (ВСС) и ухудшения течения сердечной недостаточности. У больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНиФВ) смертность выше по сравнению с больными ХСН с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка [76]. В Европейских и Национальных рекомендациях по лечению ХСН в настоящее время определены показания к имплантации кардиовертеров дефибрилляторов (ИКД) для первичной профилактики внезапной сердечной смерти больным СНиФВ [8, 76]. Результаты крупных клинических исследований (MADIT, MADIT II, SCDHeFT) доказали значимое уменьшение смертности у данной категории больных при имплантации ИКД. Доказана эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в лечении пациентов с СНиФВ и электрической диссинхронией миокарда на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с шириной комплекса QRS более 130 мс и пациентов с неспецифической внутрижелудочковой блокадой с шириной QRS более 150 мс. Однако эти больные составляют лишь треть всех пациентов с СНиФВ. Более того,

несмотря на четкие критерии отбора, не все пациенты отвечают на сердечную ресинхронизирующую терапию [76].

В связи с этим большой интерес представляет новый метод лечения пациентов с СНиФВ - модуляция сердечной сократимости (МСС) или кардиомодулирующая терапия. При МСС происходит нанесение высокоамплитудных электрических импульсов, генерируемых имплантированным устройством, на миокард желудочков в абсолютном рефрактерном периоде, которые не вызывают собственного сокращения миокарда желудочков, не изменяют последовательность сокращения кардиомиоцитов во время систолы желудочков, но способствуют увеличению силы и длительности потенциала действия клеток рабочего миокарда. Механизм действия стимуляции данного типа заключается во влиянии на активность ключевых регуляторных белков кальциевых ионных каналов, что приводит к нормализации перемещения кальция в кардиомиоцитах, их доставку к актино-миозиновой АТФ-азе и усилию мышечного сокращения. Кроме того, предполагается, что МСС терапия оказывает воздействие на вегетативную нервную систему. Стимуляция β 1-адренорецепторов межжелудочковой перегородки приводит к усилию 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) [49, 23] показали, что кардиомодулирующая терапия повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, пиковое потребление кислорода 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 модуляция сердечной сократимости рассматривается у определенной категории пациентов, однако четкие позиции по применению данного вида

электрофизиологического лечения не сформулированы. В 2018 г. опубликованы данные рандомизированного клинического исследования (A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation (n=160)) [23], а в сентябре 2019 опубликованы данные Европейского регистра по кардиомодулирующей терапии (Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction (n=140)) [26], показавшие снижение количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН у пациентов на синусовом ритме и узким комплексом QRS. В марте 2018 устройство для модуляции сердечной сократимости получило одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). До настоящего времени обсуждаются единые рекомендации для имплантации устройств МСС пациентам с СНиФВ, 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 СНиФВ различной этиологии на фоне МСС, а также актуальны подходы к повышению процента терапевтической стимуляции, необходимой для лучшего ответа на МСС.

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 некоронарого 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 кардиовертер-дефибрилятора 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 функциональный класс хронической сердечной недостаточности 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 функциональный класс хронической сердечной недостаточности 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 функциональный класс хронической сердечной недостаточности является независимым предиктором неблагоприятного исхода и менее выраженного ответа на кардиомодулирующую терапию. В связи с этим, необходимо своевременно направлять пациентов на имплантацию устройств модуляции сердечной сократимости, не дожидаясь прогрессирования сердечной недостаточности до III функционального класса 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 сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка 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 большинства больных кардиомодулирующая терапия на протяжении 24 месяцев ассоциирована с улучшением и стабилизацией клинического течения хронической сердечной недостаточности, снижением функционального класса сердечной недостаточности, уменьшением числа госпитализаций по причине декомпенсации сердечной недостаточности, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением эхокардиографических параметров левого желудочка и снижением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP).
2. Анализ эхокардиографических показателей в течение 2-х лет наблюдения показал, что обратное ремоделирование миокарда на фоне кардиомодулирующей терапии было менее выражено в группе больных с анамнезом ишемической болезни сердца, постинфарктным кардиосклерозом. Положительная динамика объемов левого желудочка в первые 6 месяцев после имплантации устройства была более выражена в группе больных с неишемической этиологией хронической сердечной недостаточности. Значения фракции выброса левого желудочка были достоверно выше в этой же группе через 12 и 24 месяца.
3. Функциональный класс сердечной недостаточности III (по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца) на протяжении 2-х летнего периода наблюдения является прогностическим фактором любого из неблагоприятных событий: смерть, трансплантация сердца, срабатывание имплантированного

кардиовертера-дефибриллятора по причине желудочковых тахиаритмий, госпитализации из-за декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации были представлены в виде докладов на международных конференциях: 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). На национальных конгрессах и 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» и «Кардиомодулирующая терапия у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий»).

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, индексированных в базах Web of Science или Scopus.

Глава 1. Обзор литературы

По данным Европейского общества кардиологов, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет приблизительно 1-2% взрослого населения в развитых странах, увеличиваясь до 10% среди людей старше 70 лет [8, 64]. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА, в РФ ХСН диагностируется в 7-10% случаев, при этом критерии идентификации пациентов с ХСН значительно влияют на показатели распространенности [8]. Наблюдение за репрезентативной выборкой Европейской части РФ (ЭПОХА-ХСН) выявило значительное увеличение доли больных ХСН за последние 16 лет с 4,9 до 8,5%. При этом абсолютное число пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 г. более чем в 2 раза (с 7,18 до 12,35 млн. человек), а больных тяжелой ХСН III-IV функционального класса (ФК) по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) – с 1,8 до 3,1% (с 1,76 до 4,5 млн. человек) [1, 2, 12, 14 21].

Под хронической сердечной недостаточностью понимают синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) [8]. Диагностика ХСН обычно происходит на тех стадиях, при которых клинические симптомы очевидны, при этом в клинической практике большое количество бессимптомных пациентов уже имеют выраженные нарушения систолической и/или диастолической функции сердца. Выявление таких пациентов на ранних стадиях ремоделирования сердца и раннее начало лечения заболеваний,

приводящих к развитию ХСН, играет центральную роль в профилактике развития тяжелых и быстропрогрессирующих форм ХСН.

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ) - 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 69,7% и сахарный диабет (СД) - 15,9% [18]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН, при этом инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС) приводят к развитию ХСН у 15,3% [17]. Отмечается увеличение числа пациентов с пороками сердца (4,3%) с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана при снижении числа ревматических пороков. Менее распространными причинами формирования ХСН являются перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [19], токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятогенные (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и др.), анемии (12,3%) [9]. К числу частых причин ХСН также относится фибрилляция предсердий (ФП) (12,8%) [5] и старческий возраст.

Исторически ХСН классифицируют по разным признакам, но для выбора стратегии терапии важно их разделение в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). ФВ ЛЖ – основной показатель систолической функции ЛЖ [8], характеризующий долю объема крови в ЛЖ, выбрасываемого в аорту с каждым сокращением сердца. ФВ ЛЖ является одним из ключевых показателей гемодинамики при ХСН и в настоящее время определяет выбор стратегии терапии.

Выделяют ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ) (ФВ ЛЖ \geq 50%), сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) (<40%), а также с промежуточной ФВ ЛЖ, находящейся в диапазоне 40 - 49% (СНпФВ).

Большинство клинических исследований, посвященных ХСН и опубликованных после 1990 г, были выполнены с участием пациентов с СНнФВ, и соответственно большинство эффективных терапевтических подходов были продемонстрированы у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, в то время как доказательная база терапии СНсФВ и СНпФВ менее очевидна.

Важно понимать, что при соответствующем лечении пациенты могут не иметь симптомов сердечной недостаточности. Если сердечная недостаточность прослеживается на протяжении определенного времени, то ее обозначают как хроническую. Стабильным течение ХСН считается тогда, когда у больного в течение, по крайней мере, 1 месяца отсутствует прогрессирование заболевания. При усугублении симптомов ХСН говорят о ее декомпенсации [8]. Причина сердечной недостаточности может быть полностью устранима, например, при остром миокардите. В ряде других случаев, например, при идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) лишь изредка удается достичь полного восстановления систолической функции левого желудочка на фоне применения современной рекомендованной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ антагонисты рецепторов к ангиотензину II (иАПФ/АРА), β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) и сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) при наличии соответствующих показаний) [8].

В Российской Федерации принята классификация ХСН, включающая стадии болезни и выраженность симптомов сердечной недостаточности-функциональный класс в соответствии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Отражение в диагнозе стадии заболевания и ФК ХСН позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадийность болезни (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки) [8]. Помимо этого, ФК более подвержен динамике как при ухудшении, так и на фоне проводимой терапии.

В настоящее время четко определены группы фармакологических препаратов для лечения СНиФВ, эффективность которых в отношении прогноза была доказана в многочисленных многоцентровых рандомизированных исследованиях; это иАПФ/АРА, АРНИ, БАБ, АМКР [29, 34, 38, 39, 46, 51, 60, 68, 71-73, 73, 77, 86, 94].

Параллельно с появлением новых эффективных фармакологических препаратов для лечения ХСН в настоящее время разрабатываются высокотехнологичные электрофизиологические методы, направленные на улучшение систолической функции ЛЖ и инверсию ремоделирования миокарда. Доказана эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии в лечении пациентов с СНиФВ и электрической диссинхронией миокарда на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с шириной комплекса QRS > 130 мс и QRS > 150 мс на фоне неспецифической внутрижелудочковой блокады [24, 27, 55, 92]. Однако большинство пациентов с СНиФВ имеют QRS менее 130 мс и не могут рассматриваться как кандидаты для СРТ. Эффективность данного вида терапии у больных с ПБЛНПГ и неспецифической внутрижелудочковой блокадой с QRS < 150 мс сомнительна, что на сегодняшний день доказано многоцентровыми рандомизированными исследованиями [35, 81]. Поэтому именно эта группа пациентов представляет наибольший научный интерес с точки зрения поиска новых эффективных методов лечения систолической дисфункции.

В последние два десятилетия активно разрабатываются и исследуются различные виды электротерапии, целью которых является воздействие на симпатический и парасимпатический отделы вегетативной или автономной нервной системы (АНС) [22, 25, 75, 93]. Основными точками приложения являются рефлекторная активация тонуса парасимпатической нервной системы и подавление симпатического тонуса путем стимуляции афферентных нервных волокон (стимуляция спинного мозга и стимуляция зоны каротидного синуса), и эфферентная стимуляция парасимпатической нервной системы (шейная стимуляция блуждающего нерва и внутрисердечная стимуляция блуждающего нерва). Однако, несмотря на большие ожидания, разработанные методики воздействия на АНС не показали значимого положительного влияния на течение и исходы ХСН.

Один из немногих методов, разрешенных для применения в ряде стран к настоящему времени и активно внедряемых в клиническую практику- модуляция сердечной сократимости (МСС) или кардиомодулирующая терапия [76].

Механизм действия МСС комплексный, реализуется через изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция, модификацию фосфорилирования фосфоламбанов и других ключевых белков, участвующих в поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза, и изменение автономной нервной регуляции сердечной деятельности [11, 16].

Одним из важных патофизиологических механизмов формирования СНиФВ различной этиологии является уменьшение содержания кальция в кардиомиоцитах [42]. Ионы кальция играют основную роль в процессе сопряжения возбуждения-сокращения и в модуляции систолической и диастолической функции сердца [7]. Поступление ионов Ca^{2+} в цитоплазму, и элиминация их из цитоплазмы являются двумя основными факторами, определяющими скорость, интенсивность и продолжительность сокращения кардиомиоцитов [61]. Кальций- зависимый процесс возбуждения и сокращения состоит из четырех этапов. Исходно ток Ca^{2+} генерируется кальциевыми каналами L-типа, находящимися в Т-трубочках саркоплазматического ретикулума (СР), и инициируется деполяризацией мембранны. Затем, ионы Ca^{2+} диффундируют через узкую соединительную зону и активируют рианодин-чувствительные каналы (RyR), вызывая - Ca^{2+} индуцированное высвобождение Ca^{2+} из СР. Далее, Ca^{2+} , высвобождаясь из СР, диффундирует в цитоплазму для активирования сокращения кардиомиоцита путем связывания Ca^{2+} с тропонином-С. После завершения сокращения ионы Ca^{2+} транспортируются обратно в СР с помощью Ca^{2+} -активируемой АТФазы СР (SERCA) и из клетки через NCX (натрий-кальциевый ионнообменник). Сбой на уровне хотя бы одного из перечисленных этапов может вызвать дисфункцию миокарда. Внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в кардиомиоцитах регулируется процессами фосфорилирования и дефосфорилирования нескольких ключевых Ca^{2+} -связывающих белков, которые опосредованно контролируются состоянием общего гомеостаза кальция. Одной из важных регуляторных киназ является цАМФ-зависимая протеинкиназа (РКА), которая регулирует Ca^{2+} каналы L-типа, рианодиновые каналы (RyR) и фосфоламбан [85]. Считается, что активность РКА возрастает при

взаимодействии катехоламинов с $\beta 1$ -АР и $\beta 2$ –АР. Это приводит к увеличению проницаемости кальциевых каналов L-типа и увеличению активности Ca^{2+} насосов СР и плазматической мембранны. Другой важной регуляторной киназой является Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (СaМКII), которая также модулирует несколько внутриклеточных Ca^{2+} -связанных протеинов, таких как RyR, фосфоламбан, Ca^{2+} -каналы L-типа и каналы ионизированного натрия. СaМКII напрямую связана с RyR и модулирует их активность [59]. Фосфорилирование фосфоламбана через СaМКII или РКА усиливает поглощение Ca^{2+} СР за счет повышенной активности SERCA. Установлено, что активность СaМКII значительно возрастает в кардиомиоцитах при дисфункции миокарда и обратно пропорционально коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка [82].

Использование флуоресцентных красителей ионов Ca^{2+} позволило определить значение изменений транспорта ионов Ca^{2+} и их роль в формировании ХСН [62]. При дисфункции миокарда снижение амплитуды кальциевого тока подразумевает замедление высвобождения Ca^{2+} из СР и снижение сократительной способности миокарда. Замедление транспорта ионов Ca^{2+} связано с уменьшением сопряжения возбуждения-сокращения и снижением содержания Ca^{2+} в СР, а также- к замедлению удаления Ca^{2+} из цитоплазмы кардиомиоцита [80]. Замедление обратного захвата ионов Ca^{2+} СР и замедленный транспорт Ca^{2+} из клетки связаны с задержкой расслабления поврежденных кардиомиоцитов, что приводит к диастолической дисфункции.

В 1969 г. E.H. Wood и соавт. показали, что использование методов электротерапии, направленных на модуляцию амплитуды и длительности потенциала действия, могут увеличить поступление кальция внутрь клетки и сократительную способность в изолированной папиллярной мышце. [90].

В 2001 г. D. Burkhoff и соавт. впервые описали метод модуляции сердечной сократимости и эффекты, возникающие на фоне предложенной терапии [30]. Чтобы проверить гипотезу о том, что сократимость может модулироваться внеклеточной электрической стимуляцией, электрические импульсы наносились

во время рефрактерного периода на изолированные изометрически сокращающиеся папиллярные мышцы сердца кролика. Эти сигналы назвали сигналами модуляции сократимости сердца (МСС), потому что, как было показано, они влияли на силу изометрических сокращений.

Стимуляцию мышечных волокон осуществляли двумя электродами, контактирующими с основанием мышцы, с частотой 1 Гц, длительностью импульса 2 мс и амплитудой ~ 1 мА. Как показано на рисунке 1А, сила сокращения существенно увеличилась во время первого нанесения стимула и продолжала увеличиваться во время последующих 6-8 стимулов МСС, достигая устойчивого уровня. Это последовательное улучшение сократимости исчезало после прекращения стимуляции. Как показано на рисунке 1В, величина инотропного эффекта зависела от амплитуды сигнала (параметр M) и длительности сигнала (параметр Z).

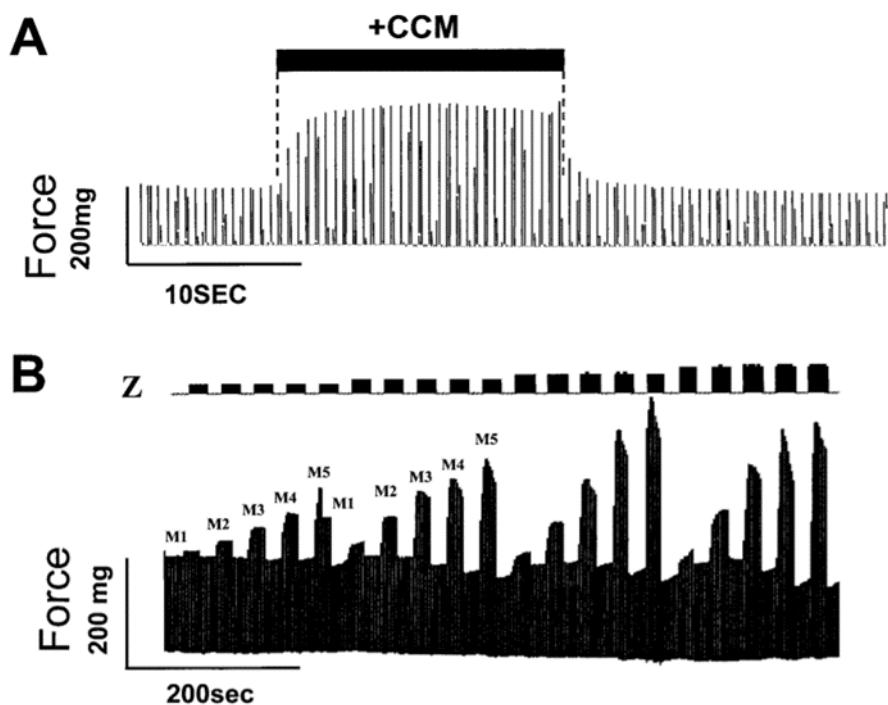


Рисунок 1 – Запись изометрического сокращения папиллярной мышцы кролика.

Примечание: На рисунке 1А происходит быстрое начало и прекращение инотропного эффекта на фоне МСС. На рисунке 1В показано, что величина инотропного эффекта модулируется длительностью (Z) и амплитудой (M) сигнала МСС [30].

Наряду с увеличением силы сокращения, записи внутриклеточных потенциалов показали, что стимулы МСС увеличивают длительность потенциала действия (рисунок 2). Предполагается, что это увеличение длительности потенциала действия, а также потенциальное влияние сигнала МСС на амплитуду потенциала действия является механизмом, с помощью которого МСС может способствовать поступлению кальция внутрь клетки.

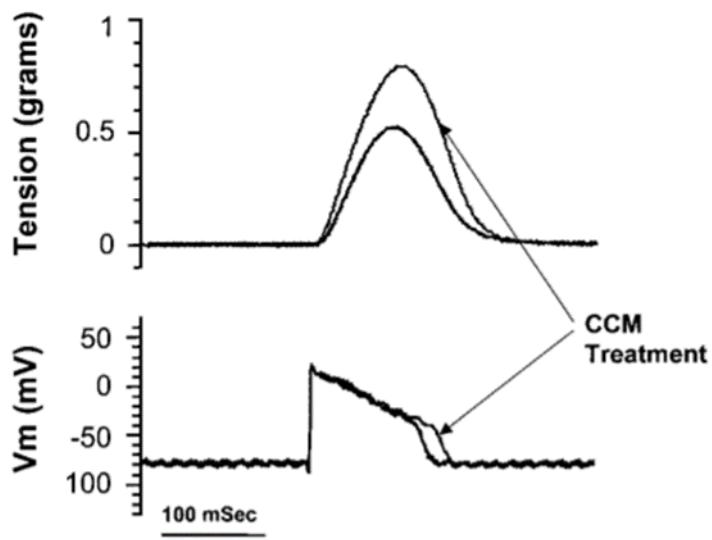


Рисунок 2 – Записи изометрического сокращения (вверху) и трансмембранныго потенциала действия (внизу) в покое и во время нанесения стимулов модуляции сердечной сократимости [30].

Примечание: Увеличение силы сокращения сопровождается увеличением длительности потенциала действия на фоне МСС. Электрический стимул МСС удален из записи потенциала действия [30].

Для подтверждения гипотезы, что МСС влияет на изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция, высокоамплитудные ($\pm 20\text{mA}$) двухфазные одиночные МСС стимулы наносили на изолированные изометрически сокращающиеся папиллярные мышцы хорьков. Далее по выраженности люминесцентного окрашивания ионов кальция проводили количественную оценку их содержания внутри клетки. Повышение внеклеточного уровня Ca^{2+} , вводимого с перфузатом, приводило к зависимому от дозы увеличению ионов Ca^{2+} внутри клетки во время МСС и повышению

изоволюмического давления. Поэтому было сделано предположение, что механизм, посредством которого МСС способствовала увеличению сократительной способности, включал увеличение доставки кальция к миофиламентам.

Поступление ионов кальция внутрь клетки происходит во время фазы «плато» потенциала действия через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа. Повышение содержания Ca^{2+} внутри клетки вызывает высвобождение больших количеств кальция из СР (кальций-индуцированное высвобождение ионов кальция). После завершения потенциала действия, кальций удаляется из цитоплазмы клетки АТФ-зависимыми насосами саркоплазматического ретикулума и натрий- кальциевым ионообменником. Для того, чтобы проверить роль СР в формировании инотропного эффекта МСС терапии использовали рианодин. Воздействие на кардиомиоциты рианодина приводило к уменьшению силы сокращения примерно на 50%. Во время нанесения первого стимула МСС отмечалось небольшое увеличение сократительной способности. Последующие стимулы не вызывали увеличение сократимости. Без рианодина сократительная способность изолированных трабекул на фоне МСС терапии может быть увеличена на ~ 50 -70%, а при воздействии рианодина – менее чем на 20%. На фоне введения БАБ (пропранолола) или блокатора кальциевых каналов (нифедипина) способность МСС увеличивать сократимость на 50 - 70% сохранялась. Таким образом, полученные данные позволили предположить, что СР участвует в формировании инотропного эффекта на фоне МСС терапии.

В исследованиях *ex vivo* оценивалось влияние высокоамплитудных, двухфазных импульсов на сократимость изолированных сердец кроликов, подвергнутых перфузии по методу Лангендорфа. Стимулы подавались через эпикардиальные электроды, измерялось внутриклеточное давление и длительность потенциала действия. Полученные результаты позволили предположить потенциальную роль активации сердечных симпатических нервов в опосредованном МСС положительном инотропном эффекте. В результате воздействия МСС наблюдался инотропный доза-зависимый эффект, который

сопровождался выбросом норадреналина из коронарного синуса. При нанесении стимулов в области базальных и срединных отделов левого желудочка со стороны эпикарда наблюдался значительно больший эффект по сравнению со стимуляцией апикальных отделов. Многие физиологические параметры в сердцах млекопитающих также постепенно уменьшались от основания к верхушке сердца, включая плотность симпатических нервных окончаний [37, 50]. Предварительное введение β -адреноблокатора метопролола ослабляло индуцированный МСС инотропный эффект. Полученные результаты позволили предположить участие симпатических нервов в реализации инотропного эффекта МСС, что противоречит предыдущему исследованию, в котором не было обнаружено эффекта от предварительного введения β -блокатора пропранолола. Такая разница в результатах возможно возникает из-за различий в экспериментальных моделях, так как *ex vivo* интактные сердца имеют повышенную плотность симпатических нервных окончаний, в отличие от препаратов папиллярных мышц. Кроме того, эпикардиальная стимуляция может повлиять на увеличение доли симпатического влияния, с учетом того, что симпатические нервные сплетения окружают сердце эпикардиально, прежде чем войти в более глубокие слои, по сравнению с прямой эндокардиальной стимуляцией папиллярных мышц [57].

Сегодня очевидно, что механизм действия МСС представляет собой комплекс воздействий и реализуется через изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция, модификацию фосфорилирования фосфоламбанов и изменение автономной нервной регуляции сердечной деятельности.

Клинический протокол МСС, который используется в настоящее время, был изучен на модели хронической сердечной недостаточности у собак, индуцированной серийной микроэмболизацией. Двухфазные высокоамплитудные стимулы наносились в зону межжелудочковой перегородки (МЖП) эндокардиально со стороны правого желудочка. Ранние эффекты МСС терапии возникали в течение 2 часов от начала терапии в виде уменьшения дилатации левого желудочка по данным вентрикулографии и увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с $26 \pm 1\%$ до $31 \pm 2\%$ [48]. Эти эффекты были

ассоциированы с фосфорилированием фосфоламбана локально в зоне стимуляции, прекращением ингибирования им SERCA2a и увеличением обратного захвата Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом во время диастолы. Этот эффект фосфорилирования фосфоламбана был ограничен локальной зоной, на которую наносилась стимуляция. В противоположной стимуляции зоне миокарда (задняя стенка ЛЖ) не было выявлено фосфорилирования фосфоламбана во время первых 2-х часов от начала МСС. Во время МСС оценивали потребление кислорода. Было показано, что положительный инотропный эффект не сопровождался увеличением потребления кислорода, как это бывает при введении агонистов адренергических рецепторов. Такие же результаты были получены в последующих клинических исследованиях, что позволило сделать вывод о том, что повышение активности SERCA2a, а не выброс норадреналина симпатическими нервными окончаниями играет решающую роль в формировании положительного инотропного эффекта при МСС [32].

При анализе эффективности МСС терапии возникают сложности экстраполяции результатов ранних доклинических исследований, в которых использовались различные протоколы МСС, на исследования с применением настоящего протокола МСС. В ранних исследованиях, проведенных на папиллярных мышцах *ex vivo*, использовали высокоамплитудные, одиночные двухфазные токи, тогда как низкоамплитудные импульсы не вызывали немедленного клинического эффекта в виде улучшения сократимости в сердцах больших млекопитающих. Однако все исследования МСС *in vivo* и *ex vivo* на интактных сердцах показали, что МСС вызывает быстрый положительный инотропный эффект, который продолжается до нескольких минут после прекращения воздействия МСС, независимо от используемого протокола. Одно из объяснений может заключаться в том, что Ca^{2+} зависимые изменения все же происходят и в большом сердце, но при низкой амплитуде стимуляции величина этих изменений небольшая и требуется больше времени для улучшения сократимости [57]. Другое объяснение положительного влияния МСС в больших

сердцах млекопитающих заключается в том, что кроме фосфорилирования фосфоламбана, МСС стимулы могут изменять баланс киназной и фосфатазной активности других ключевых белков, участвующих в сокращении (рианодиновые рецепторы, потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, ингибитор 1 тропонина I, $\beta 1$ -адренорецепторы), способствуя положительному инотропному эффекту, подобного тому, который происходит при фосфорилировании фосфоламбана.

Аппликация стимулов меньшей амплитуды также вызывает фосфорилирование фосфоламбана и усиление обратного транспорта ионов кальция в СР в зоне стимуляции сразу после воздействия. В отдаленном периоде продолжительная МСС у собак с ХСН приводила к уменьшению объемов и улучшению фракции выброса левого желудочка в отличие от собак, которым МСС терапия не проводилась [63]. На фоне МСС отмечалось снижение концентрации биомаркеров ХСН, уменьшение экспрессии генов, кодирующих предсердный и мозговой натрийуретический пептиды. Кроме того, экспрессия других генов, которая, как известно, нарушается при ХСН (ADRB1, MYH6, ATP2A2, RyR2, PLN, S100A1 и SRI (кодирующих $\beta 1$ -адренергический receptor, миозин-6, SERCA2a, рианодиновый receptor 2, фосфоламбан, S100A1, и сорцин соответственно) улучшалась на фоне продолжительной МСС [43]. Уровни белка соответствовали изменениям экспрессии генов, и фосфорилирование фосфоламбана также нормализовалось после МСС. Экспрессия и фосфорилирование натрий-кальциевого ионообменного канала также улучшались на фоне МСС терапии [83]. Изменения в миокарде экспрессии генов кардиоспецифических белков, участвующих в транспорте ионов Ca^{2+} , и натрийуретических пептидов на фоне МСС, зарегистрированные в доклинических исследованиях, были подтверждены при анализе образцов эндомиокардиальной биопсии у пациентов с СНиФВ на фоне МСС терапии [69]. Дополнительно был проведен сравнительный анализ МСС и терапии БАБ у собак с ХСН, который показал сопоставимое молекулярное и функциональное обратное ремоделирование миокарда при комбинированной и

монотерапии МСС [31]. Однако на сегодняшний день остается неизвестным влияние МСС на экспрессию и функцию калиевых каналов кардиомиоцитов.

Еще одним потенциальным механизмом действия МСС является способность ингибировать избыточную экспрессию миокардиальных матричных металлопротеиназ (ММП), которые активируются при сердечной недостаточности. МСС способствовала уменьшению активации ММП у собак с ХСН, что было ассоциировано с уменьшением зон фиброза миокарда и патологического ремоделирования внеклеточного матрикса [48, 31].

Полученные результаты доклинических исследований показали, что длительная МСС терапия с использованием двух двухфазных стимулов небольшой амплитуды, наносимых во время абсолютного рефрактерного периода, инициирует обратное ремоделирование сердца без увеличения потребления кислорода. Первоначальный эффект локального обратного ремоделирования распространяется в отдаленном периоде стимуляции и на отдаленные от электродов зоны, что способствует глобальному улучшению структурно-функциональных показателей миокарда [57].

Клинические исследования МСС были построены аналогично исследованиям эффективности СРТ у пациентов с широким QRS.

В первых клинических исследованиях проводили кратковременную модулирующую стимуляцию с помощью временных трансвенозных устройств. В первом клиническом исследовании МСС включались пациенты с СНиФВ различной этиологии, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которым проводились рутинные электрофизиологические вмешательства (либо имплантация какого-либо устройства, либо эндокардиальное электрофизиологическое исследование) [32, 70]. Для одновременной оценки давления в левом желудочке и аорте использовался двухсенсорный микроманометр, а для стимуляции правого предсердия и желудочка вводились четырехполюсные электроды. Устройство МСС распознавало собственное желудочковое событие (локальная активация), а двухфазные электрические стимулы амплитудой 14 мА и длительностью 40-60 мс наносились через 30-60 мс после обнаружения локальной желудочковой

активации. Стимуляция осуществлялась через восьмиполюсный катетер, введенный в коронарный синус, или через биполярный электрод, расположенный в правом желудочке, или через левожелудочковый электрод, имплантированный как при СРТ у пациентов с ПБЛНПГ. Через 2 часа от начала МСС сократимость миокарда левого желудочка увеличивалась на 10% (проводилось измерение давления в ЛЖ, dP/dt max). Статистически значимый прирост dP/dt max не зависел от продолжительности QRS комплекса, и у пациентов с ПБЛНПГ эффект от МСС был дополнительным по отношению к улучшению сократимости, достигнутой с помощью бивентрикулярной стимуляции. Количественные измерения давления во время ангиографии показали, что стимуляция не влияет на скорость коронарного кровотока и не вызывает увеличения потребления кислорода, повторяя результаты исследований острых гемодинамических эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии. Ультразвуковые исследования и тканевое картирование продемонстрировали улучшение региональной и глобальной сердечной сократимости. Несмотря на то, что двухкамерная стимуляция способствовала стандартизации базальной частоты сердечных сокращений и обеспечивала стабильную синхронизацию сигнала МСС, эта стимуляция оказывала негативный эффект на базовую гемодинамику (уменьшение dP/dt макс) [70].

Результаты экспериментальных и первых клинических исследований позволили реализовать гипотезу о коррекции систолической дисфункции методом электрической стимуляции в клинически применимом имплантируемом устройстве.

Были запланированы клинические исследования с имплантируемыми устройствами МСС (Optimizer; Impulse Dynamics, США). Устройство Optimizer состояло из генератора электрических импульсов без возможности стимуляции или дефибрилляции, предсердного электрода и двух желудочковых электродов активной фиксации, имплантированных в среднюю часть МЖП и верхушку сердца. В дополнение к флюороскопии исследователи измеряли dP/dt max при позиционировании желудочковых электродов. Значимым принималось

увеличение dP/dt_{max} на 5%, полученное при тестовой стимуляции, после чего имплантировалось устройство МСС [57]. Несмотря на отсутствие данных, свидетельствующих о том, что такой ранний гемодинамический ответ коррелирует с отсроченным улучшением сократительной способности или обратным ремоделированием желудочков, он давал некоторую уверенность в том, что выбранное место имплантации желудочковых электродов может благоприятно влиять на гемодинамику левого желудочка. Однако 5-10% пациентам устройство МСС не было имплантировано по причине того, что не достигался прирост dP / dt_{max} , составляющий 5%.

В устройствах Optimizer интегрированы алгоритмы безопасности, препятствующие нанесению стимулов во время периода относительной рефрактерности желудочков. Это проявляется, в частности, в ингибировании стимуляции при эктопических событиях или во время других аритмий. До недавнего времени в исследованиях не включались пациенты с фибрилляцией предсердий и частой желудочковой экстрасистолией. Также критериями невключения были недавний инфаркт миокарда и показания к имплантации сердечной ресинхронизирующей системы. В доклинических исследованиях был описан дозо-зависимый эффект МСС и увеличение ее эффективности при возрастании длительности стимуляции. Поэтому в ранних клинических исследованиях постепенно увеличивали продолжительность МСС, амплитуду и длительность модулирующих стимулов, что приводило к быстрому истощению батареи и необходимости частой замены первых версий устройства (~каждые 6–8 месяцев) [57]. Этот недостаток был преодолен путем внедрения подзаряжаемых батарей МСС.

Дальнейший клинический опыт МСС был описан в двух неконтролируемых исследованиях, объединенных в проекте FIX-HF-3 [28]. В этой работе изучали эффекты применения системы Optimizer II. Критериями включения в исследования были: СНнФВ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, ХСН III ФК NYHA, QRS <140 мс, конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДД ЛЖ) ≥ 55 мм, пиковое потребление кислорода (PeakVO₂) ≥ 11 мл/кг/мин, ≥ 3 месяцев оптимальной

медикаментозной терапии СНиФВ. МСС проводилась 3 часа в сутки. Через 8 недель МСС у 19 из 25 пациентов отмечалось значимое улучшение ФК ХСН, увеличение ФВ ЛЖ и показателя качества жизни по миннесотскому опроснику.

После первичного 8-недельного периода МСС, в подгруппе из 13 пациентов терапия продолжалась в течение последующих 16 недель, проводилась стимуляция в виде семи равных интервалов по 1 часу МСС в сутки. В течение суток достигался необходимый процент терапевтической стимуляции, равный или превышающий 70% в сутки. ФВ ЛЖ у этих пациентов улучшилась с $22,7 \pm 7\%$ до $28 \pm 7\%$ к концу первого периода наблюдения и до $37 \pm 13\%$ к концу второго периода наблюдения ($p=0,004$). PeakVO₂ увеличилось с $13,7 \pm 1,1$ мл/кг/мин до $14,9 \pm 1,9$ мл/кг/мин на первом этапе и до $16,2 \pm 2,4$ мл/кг/мин на втором этапе ($p=0,037$). Тolerантность к физической нагрузке, измеренная по дистанции ТШХ, увеличилась на 14%. Средний функциональный класс NYHA практически улучшился в 2 раза, с 3,0 до $1,5 \pm 0,7$ ($p<0,001$).

В исследовании FIX-HF-3 также проводилась оценка проаритмогенного эффекта МСС по данным суточного мониторирования ЭКГ. В течение периода наблюдения не было выявлено значимого увеличения предсердных и желудочковых нарушений ритма. Из нежелательных эффектов были зарегистрированы 2 ВСС у пациентов с ишемической СНиФВ, не имевших имплантированных ИКД, 1 случай инфицирования ложа устройства для проведения МСС, 1 случай стимуляции ложа устройства, потребовавший уменьшение амплитуды стимуляции. Всем пациентам, участвовавшим в исследовании FIX-HF-3, была выполнена реимплантация устройства в течение первого года (в среднем, 7 ± 3 мес.) в связи с истощением имплантированного МСС устройства.

Протоколы последующих рандомизированных исследований МСС были смоделированы наподобие исследований, посвященных СРТ [24, 33, 45]. Поскольку на первых этапах изучения методики предполагалось более значимое влияние длительности стимуляции («дозы» электротерапии), в этих исследованиях использовались более длительные периоды МСС.

В очередном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании оценки безопасности и эффективности МСС в течение 6 месяцев [67] было включено 52 пациента с имплантированными ИКД, СНиФВ III–IV ФК (NYHA), получавших оптимальную медикаментозную терапию. Пациенты с показаниями для имплантации СРТ не включались в исследование. Также были исключены пациенты с исходным $\text{PeakVO}_2 < 11 \text{ мл/кг/мин}$, недавно перенесенным инфарктом миокарда, частой желудочковой экстрасистолией и фибрилляцией желудочков. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: МСС с пятью 1-часовыми периодами стимуляции или в группу контроля с имплантированным, но инактивированным устройством. Слепая оценка результатов проводилась через 3 и 6 месяцев по следующим параметрам: ФВЛЖ, PeakVO_2 и анаэробный дыхательный порог (ventilator anaerobic threshold, VAT). Устройство МСС было имплантировано 52 пациентам, 49 из которых завершили этапы проекта. Базовые характеристики отличались в этих двух группах: ФВЛЖ, PeakVO_2 и VAT были значительно ниже, а конечно-диастолический диаметр значительно выше в группе больных, которым проводили МСС.

Терапия в целом хорошо переносилась, а побочные эффекты были минимальными. Неблагоприятные побочные эффекты включали дислокацию электрода, выпот в перикарде, одно немотивированное срабатывание ИКД, и два случая инфицирования ложа устройства. Холтеровское мониторирование не показало значимых патологических нарушений ритма сердца. Через 6 месяцев определялась тенденция к уменьшению числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН (выживаемость вне госпитализаций была 62% в контрольной группе и 84% в группе МСС). Клинически значимые улучшения в виде уменьшения ФК ХСН, улучшения показателей качества жизни по Миннесотскому опроснику были выявлены в обеих группах исследования, что свидетельствует о значимом эффекте плацебо. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по дистанции ТШХ, PeakVO_2 , VAT, ФВЛЖ; но была тенденция к улучшению этих показателей в группе МСС. Дизайн этого исследования был аналогичен дизайну исследования MIRACLE CRT, которое

продемонстрировало похожие результаты и эффективность в отношении ТШХ и выживаемости без госпитализаций из-за ХСН на фоне СРТ. Причинами нейтрального эффекта МСС в этом исследовании могли быть малый размер выборки, небольшой период наблюдения и исходные различия между больными в разных группах.

В двух других масштабных проспективных рандомизированных клинических исследованиях изучалось влияние МСС на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с СНиФВ. Так, в протоколе FIX-HF-4 использовалась схема двойного слепого перекрестного исследования, смоделированная по аналогии с исследованием СРТ MUSTIC [28]. После рандомизации всем 164 пациентам была выполнена имплантация устройства для МСС. В течение 12 недель в одной группе МСС была активирована, а в другой – инактивирована. В течение следующих 12 недель группы менялись местами. Через 24 недели в обеих группах МСС была активирована и проводилась 7 часов в сутки.

Четыре пациента умерли в течение первых 24 недель исследования, и еще девять пациентов закончили участие по причине инфицирования ложа устройства или трансплантации сердца. Один пациент был исключен после рандомизации по причине наличия показаний к СРТ. Первичными конечными точками эффективности исследования были изменение PeakVO₂ и показателей качества жизни, оцениваемых по миннесотскому опроснику. Через 12 недель идентичные улучшения в PeakVO₂ наблюдались и в контрольной, и в лечебной группах. В целом, все первичные клинические конечные точки показали одинаковое улучшение в группах лечения и контроля через 12 недель, что вновь указывало на наличие эффекта плацебо. Однако во время второй 12-недельной слепой фазы показатель PeakVO₂ продолжал увеличиваться у пациентов, перешедших в группу активного лечения, и уменьшался у пациентов контрольной группы. Однако изменения PeakVO₂ были менее значимыми по сравнению с изменениями, которые наблюдались через 3 месяца в исследованиях эффектов СРТ, включая MUSTIC. Показатели качества жизни улучшились в группе МСС и в группе

плацебо, но большее улучшение было отмечено у больных, получавших МСС терапию. Вторичные конечные точки, такие как ТШХ, ФК ХСН по NYHA также улучшились в обеих группах. Потенциальным ограничением FIX-HF-4 была короткая продолжительность исследования, составившая 3 месяца, что могло быть недостаточно для проявления эффективности МСС терапии.

Основное исследование МСС - FIX-HF-5 стало самым крупным исследованием по МСС: это было многоцентровое исследование на территории США, в котором оценивалась отдаленная безопасность и эффективность новой системы для проведения МСС - Optimizer III, представлявшей собой имплантируемое подзаряжаемое устройство, в котором были решены основные технические ограничения предыдущих поколений [49]. Исследование FIX-HF-5 включало 428 пациентов с СНиФВ $\leq 35\%$, III и IV ФК, несмотря на ОМТ. У всех пациентов был синусовый ритм, и не было показаний к СРТ. Первичной конечной точкой исследования был уровень дыхательного анаэробного порога (VAT). FIX-HF-5 в отличие от предыдущих клинических исследований МСС, не было двойным, слепым, перекрестным клиническим исследованием, поскольку необходимость еженедельной зарядки устройства Optimizer III сочли препятствием для эффективного ослепления, а имплантация нефункционирующего устройства считалась непрактичной и неэтичной. Пациенты были рандомизированы в группу МСС и продолжения оптимальной медикаментозной терапии в соотношении 1:1. Оценка дыхательного анаэробного порога проводилось двумя независимыми наблюдателями, которые не знали, к какой группе относятся пациенты. Пациенты, у которых дыхательный анаэробный порог через 24 недели наблюдения повысился более чем на 20%, были определены как респондеры.

Помимо VAT исследовался показатель VE/VCO_2 (вентиляторный эквивалент CO_2), который продемонстрировал аналогичную показателю Peak VO_2 значимость при прогнозировании заболеваемости и смертности, связанных с сердечной недостаточностью, при этом, VE/VCO_2 в меньшей степени зависит от физических усилий [74]. Однако этот показатель до сих пор не применялся в

качестве суррогатной конечной точки эффективности лечения ХСН в предшествующих клинических исследованиях. Несмотря на ощутимые преимущества VAT, прецедента его использования в качестве конечной суррогатной точки эффективности в исследованиях по сердечной недостаточности не существовало.

Безопасность FIX-HF-5 оценивалась по показателю смертности от всех причин и госпитализации от всех причин в течение 50 недель наблюдения. В группе медикаментозной терапии эта конечная точка была достигнута в 48,4% случаях по сравнению с 52,1% в группе МСС, что указывало на то, что МСС не имеет существенных неблагоприятных последствий у пациентов с СНиФВ в сравнении с традиционной медикаментозной терапией ($p = 0,03$). Хотя в исследовании не было показано значимого различия в достижении первичной конечной точки эффективности по величине VAT между группами, отмечалось значимое улучшение показателей PeakVO₂ (на 0,7 мл/кг/мин, $p = 0,024$), и качества жизни по миннесотскому опроснику, $p < 0,0001$, в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией. Таким образом, исследование FIX-HF-5 показало, что применение МСС оказалось безопасным, но не имело статистически значимой эффективности через 1 год наблюдения в сравнении с группой контроля. Мета-анализ данных трех описанных выше рандомизированных клинических исследований, который включал данные в общей сложности 641 пациента, был опубликован в 2012 году [53]. Объединенный анализ снова не смог продемонстрировать существенного улучшения по смертности от всех причин (ОР 1,19, 95% ДИ 0,50–2,86) и по госпитализациям по всем причинам (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,08). Отдельно был проведен анализ подгрупп с ФВЛЖ $\geq 25\%$ и ФВЛЖ $< 25\%$ из FIX-HF-5, который показал, что у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью (ФВЛЖ $\geq 25\%$ и III ФК NYHA) были значительные улучшения как по VAT, так и по PeakVO₂.

В октябре 2018 г. было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование (A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation), в которое была включена подгруппа пациентов

из FIX-HF-5 с ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ (112 больных включены в группу контроля и 117 -в группу МСС терапии) и вновь набранные пациенты (FIX-HF-5C) с ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и $\leq 45\%$ [23]. Целью этого исследования было подтверждение результатов анализа подгруппы предыдущего исследования FIX-HF-5, который показал, что МСС улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов с ФВ от 25 до 45%. Таким образом, исследование FIX-HF-5C включало 160 пациентов III и IV ФК NYHA с длительностью QRS <130 мс и ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и $\leq 45\%$. Больные были рандомизированы в группу контроля (n=86), которые продолжали получать рекомендованную медикаментозную терапию, и группу МСС (n=74) в течение 24 недель. Оценка PeakVO₂ (первичная конечная точка), баллов качества жизни по миннесотскому опроснику, ФК ХСН, ТШХ проводилась исходно, через 12 и 24 недель. Для анализа первичных конечных точек применяли Байесовский метод. Безопасность оценивалась по проценту пациентов, у которых не было нежелательных явлений, связанных с устройством. В результате исследования было показано, что разница в PeakVO₂ между группами составила 0,84 мл О₂/кг/мин (95% байесовский доверительный интервал: от 0,123 до 1,552 мл О₂/кг/мин), что соответствовало достижению первичной конечной точки. Количество баллов по миннесотскому опроснику (p<0,001), ФК ХСН (p<0,001), ТШХ (p=0,02) также были значимо лучше в группе МСС терапии. Было зарегистрировано 7 нежелательных побочных явлений, связанных с устройством, что не превышало нижней границы 80% пациентов без событий, что соответствовало конечной точке безопасности. Общий показатель сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из –за ХСН составил 10,8% и 2,9% в группе контроля и группе МСС соответственно (p=0,048).

В 2019 г были опубликованы данные Европейского регистра по кардиомодулирующей терапии (Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction, CCM-REG), целью которого была оценка эффективности МСС в отдаленном периоде, оценка частоты смертности и госпитализаций по причине декомпенсации ХСН у пациентов с ХСН III и IV ФК NYHA, QRS <130 мс, ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и $\leq 45\%$ [26]. В

исследование было включено 140 больных, получающих МСС терапию. Оценивали сердечно-сосудистую смертность и госпитализации по причине декомпенсации ХСН в течение 3-х лет, качество жизни по Миннесотскому опроснику и ФК ХСН в течение 2-х лет наблюдения. Смертность в течение 3 –х лет наблюдения сравнивали с прогнозируемой смертностью по шкале SHFM (Сиэтлская модель прогнозирования выживаемости у пациентов с ХСН). Проводился анализ исследуемых показателей в группах пациентов с $25\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 35\%$ и $35\% \leq \text{ФВ ЛЖ} \leq 45\%$. Было показано, что количество госпитализаций значительно снизилось в течение 2-х лет ($p < 0,0001$) одинаково в группах с ФВ ЛЖ 25-45%, ФВ ЛЖ 25-34% и ФВ ЛЖ 35-45%. Качество жизни и ФК ХСН также улучшились во всех группах. Трехлетняя выживаемость в группе больных с ФВ ЛЖ 25-45% составила 82,8%, а в группе с ФВ ЛЖ 25-34% - 79,4%, что соответствовало прогнозируемой выживаемости по шкале SHFM (76,7%, $p=0,16$, и 78%, $p=0,81$, соответственно), и была лучше, чем прогнозируемая выживаемость в группе больных с ФВ ЛЖ 35-45% (88% против 74,7%, $p=0,046$).

В марте 2018 устройство для модуляции сердечной сократимости получило одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). Однако до настоящего времени нет единых показаний для имплантации устройств МСС пациентам с СНиФВ, и накоплено недостаточно данных по прогностическим факторам обратного ремоделирования миокарда ЛЖ и вариантам клинического течения ХСН различной этиологии из-за ограниченного применения метода.

В связи с этим актуален поиск прогностических факторов обратного ремоделирования миокарда и клинического течения СНиФВ различной этиологии, а также подходов к повышению процента терапевтической стимуляции, необходимой для лучшего ответа на МСС терапию.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

Тип исследования: проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование, включающее 2 группы пациентов с СНиФВ на синусовом ритме и получавших оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с текущими рекомендациями: пациенты с имплантацией устройства МСС и пациенты без имплантации устройства МСС.

Все пациенты, включенные в исследование, исходно наблюдались амбулаторно специалистами по лечению сердечной недостаточности научно-исследовательского отдела хронической сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Критерии включения:

- Стабильная СНиФВ II и III ФК (NYHA)
- Синусовый ритм
- QRS <130 мс или QRS <150 мс на фоне неспецифической внутрижелудочковой блокады
- Оптимальная медикаментозная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями в течение не менее 3-х месяцев до включения в исследование
- Наблюдение специалистом по сердечной недостаточности на протяжении не менее 6 предшествующих месяцев
- Подписанное информированное согласие на имплантацию устройства МСС для группы МСС терапии

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
- Чреспокожное коронарное вмешательство, или вальвулопластика, выполненные менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование

Критерии выбывания:

- Проживание в отдаленных регионах и отсутствие возможности приезжать на запланированные визиты для группы МСС
- Отказ от участия в исследовании.

Включение в группы происходило на основании доступности устройства МСС в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период проведения исследования. Имплантация устройств проводилась в рамках клинической аprobации Министерства здравоохранения № 2016-19-16. Рандомизация для распределения в группы не проводилась.

После скрининга 100 пациентов, в исследование было включено 92 пациента.

I группа: в группу проспективного наблюдения пациентов, получавших МСС, были последовательно 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, США), эндокардиальные электроды активной фиксации St. Jude Medical Tendril STS 2088TC. На момент имплантации системы МСС у 12 больных ранее были

имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, остальные больные находились в листе ожидания имплантации этих устройств с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

II группа (группа контроля): в проспективную группу контроля было включено 37 больных с СНиФВ. Пациенты соответствовали критериям включения в клиническую аprobацию МСС, но им не была имплантирована система.

У 23 пациентов группы контроля также были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы на момент включения в исследование, или они находились в листе ожидания имплантации этих устройств для первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие.

2.2 Методы обследования

1. Оценка объективного статуса; исследования, входящие в стандарт обследования для определения этиологии ХСН.
2. Определение N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP) в сыворотке крови больных в группе МСС; электрохемилюминисцентный иммунотест ECLIA, набор реагентов Elecsys proBNP II REF 04842464 190, анализатор Cobas e 411, производитель Roshe HITACHI, Германия, Япония.
3. ЭКГ, СМ-ЭКГ (наличие ФП, желудочковых нарушений ритма сердца, частота сердечных сокращений); электрокардиограф MAC 1200 ST, GE Healthcare, США; Холтер-монитор ЭКГ «Кардиотехника -07», ИНКАРТ, Россия.
4. ЭХО-КГ; 2D speckle tracking эхокардиография (STE) в группе МСС; аппарат VIVID 9 GE, США.
5. Кардиореспираторный тест (КРТ); трэдмил, модель Oxycon Pro, Jaeger, Германия. Ступенчатый (ramp) протокол.

6. Нагрузочная проба: тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ).
7. Программирование системы МСС; программатор OMNI II, Impulse Dynamics, США.
8. Программирование ИКД (у пациентов с имплантированными ИКД).
9. По показаниям: коронарография, рентгенография органов грудной клетки, МРТ, ПЭТ с целью оценки жизнеспособности миокарда.
10. Эндомиокардильная биопсия во время имплантации МСС и через 10,6±2,6 месяцев во время имплантации ИКД у 6 больных в группе МСС терапии. Анализ экспрессии генов ионных каналов, участвующих в формировании потенциала действия и реализации электромеханического сопряжения методом высокопроизводительного РНК-секвенирования в образцах миокарда пациентов. Исследование проводилось для выявления генов, изменение транскрипции которых на фоне МСС ассоциировано с инверсией ремоделирования сердца в ответ на МСС.

Тотальная РНК выделялась с помощью реагента Trizol (Sigma, США) из образцов эндокардиальной биопсии миокарда. Общее количество и качество РНК оценивалось с использованием набора Bioanalyser 2100 (Agilent Technologies, Пало-Альто, Калифорния) RNA Nano kit, показатель RIN для всех образцов РНК находился в диапазоне >9. Библиотеки для секвенирования РНК готовили с использованием набора TruSeq Stranded mRNA (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование с одноконцевым прочтением выполняли на приборе Illumina HiSeq 2500 с использованием TruSeq SR Cluster Kit v3 cBot, HS и TruSeq SBS Kit v3. Файлы Bcl были преобразованы в файлы fastq с использованием программы преобразования bcl2fastq версии 1.8.4 (Illumina).

Для получения информации о дифференциально-экспрессирующихся генах использовали программу DeSeq2. Для анализа дифференциально экспрессирующихся сигнальных путей и генов использовался пакет fgsea

(bioRxiv. 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/060012>). В качестве достоверных рангов для fgsea использовали log2-кратное изменение, кластеры генов в привязке к клеточным процессам выбирались на основе информации, присутствующей в базе Gene Ontology. Программа Phantasus (doi: 10.18129/B9.bioc.phantasus) использовалась для создания карт дифференциальной экспрессии (heatmap) интересующих наборов генов.

2.3 Наблюдение

Период наблюдения составил 2 года. Все больные наблюдались специалистом по ведению пациентов с имплантированными электронными устройствами и специалистами по лечению сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова».

После подписания информированного согласия на участие в исследовании всем пациентам I группы проводилось комплексное обследование: общий врачебный осмотр; ТШХ; определение рутинных параметров клинического и биохимического анализа крови, концентрации NTproBNP в сыворотке крови; ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ; кардиореспираторный тест; эхокардиография, 2D speckle tracking эхокардиография. При отсутствии ранее имплантированных ИКД выполнялась магнитная резонансная томография. На момент включения в исследование у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM).

В группе МСС контрольные визиты в клинику проводились каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в течение второго года наблюдения. Во время каждого визита оценивался клинический статус, проводилась коррекция текущей терапии, определение ФК ХСН, ТШХ, ЭКГ, СМЭКГ, контроль работы и настройка устройств МСС. Каждые 6 месяцев в течение полугода определяли концентрацию NTproBNP в сыворотке крови, в течение одного года проводили КРТ, и в течение 2-х лет ЭХОКГ по стандартной методике одним оператором на аппарате VIVID 9 GE. 2D speckle tracking ЭХОКГ

проводили исходно, через 6 и 12 мес. наблюдения. 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. Все имели постоянный контакт со специалистом по лечению СН. Визиты проводились исходно до включения в исследование, через 1 и 2 года после включения в исследование. При появлении жалоб пациенты обращались внепланово для коррекции терапии, при декомпенсации ХСН госпитализировались в клинику. Всем пациентам на визитах проводился общий осмотр, определение ФК ХСН, оценка числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, анализ и коррекция медикаментозной терапии. Тест с шестиминутной ходьбой был выполнен у 18 больных группы контроля исходно, через 1 и 2 года наблюдения, кардиореспираторный тест был выполнен также у 16 больных- исходно и через 1 год наблюдения в данном исследовании. У всех больных была выполнена эхокардиография по стандартной методике исходно, через 1 и 2 года наблюдения. Проверка работы ИКД выполнялась 1 раз в год у всех больных с имплантированными ИКД. Не проводилась оценка уровня NTproBNP в сыворотке крови.

Блок-схема исследования представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Блок-схема исследования.

Конечные точки исследования

Первичная комбинированная конечная точка была определена как смерть или трансплантация сердца.

Вторичными конечными точками были следующие события: срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по причине пароксизмальных желудочковых тахикардий/фибрилляции желудочков, госпитализации по причине декомпенсации ХСН, а также учитывалась комбинированная вторичная конечная точка, которая включала комбинирование следующих событий: смерть, трансплантация сердца (ТС), срабатывания имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по причине пароксизмальных желудочковых тахикардий/фибрилляции желудочков, госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

Дополнительные исследуемые параметры

В ходе наблюдения во всех группах был проведен анализ динамики исследуемых показателей: ФК ХСН, NTproBNP (в группе МСС), пикового потребления кислорода, дистанции ходьбы во время ТШХ, конечно-sistолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ соответственно), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), измеренной по методу Симпсон, предсердных и желудочных нарушений ритма сердца по результатам СМЭКГ и данным статистики имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), анализ конечных точек исследования.

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

В группе МСС проводился анализ глобального продольного стрейна при эхокардиографии (аппарат VIVID 9 GE, США). Оценка продольной деформации левого желудочка (longitudinal strain, %) отражает деформацию миокарда, направленную от основания к верхушке левого желудочка. Значения продольной деформации миокарда ЛЖ отрицательные за счет укорочения продольных волокон ЛЖ во время систолы желудочков. Для анализа продольной деформации получали и обрабатывали изображения из апикального доступа в 4-х, 2-х и 3-х камерной позициях. В сохраненных изображениях ставили метки у основания створок митрального клапана, папиллярных мышц и в области верхушки левого желудочка. В результате получали автоматически значения продольной деформации левого желудочка для каждого сегмента миокарда ЛЖ в каждой позиции. Значения глобальной продольной деформации получали автоматически после оценки продольной деформации в каждой позиции.

В группе МСС был проведен анализ предикторов неблагоприятного прогноза. В случае смерти данные о пациентах были получены из медицинской документации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и документации, предоставленной родственниками больных.

2.4 Анализ подгрупп «случай-контроль»

Поскольку группа контроля была меньшей по количеству участников, чем группа больных, получавших МСС, нельзя было исключить влияния различия 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 СНиФВ, 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.

2.5 Методика имплантации устройств модуляции сердечной сократимости и эндомиокардиальная биопсия

Имплантация устройств МСС проводилась в рентгеноперационной; разрез кожи осуществлялся в правой подключичной области под местной анестезией раствором анестетика; пункция подключичной вены и/или венесекции плечеголовной вены, введение электродов: предсердный электрод устанавливался в ушко правого предсердия, желудочковые электроды (ЖЭ)-в базальные и срединные отделы МЖП на расстоянии более 2 см друг от друга. В исследованиях на животных было показано, что стимуляция базальных и срединных отделов МЖП является предпочтительной [87], что связывают с расположением в этих зонах β 1-адренорецепторов [44], стимуляция которых приводит к активации медленных кальциевых каналов, и запуску кальций-опосредованных внутриклеточных механизмов, приводящих к улучшению сократимости миокарда. У 15 больных ЖЭ были имплантированы в срединном и базальном отделах МЖП, у 33-в среднем отделе, и только у 7 пациентов с ишемической СНиФВ один из ЖЭ был имплантирован в нижнюю треть МЖП, что было связано с большой

зоной постинфарктных рубцовых изменений и невозможностью добиться оптимальных параметров стимуляции и чувствительности. С помощью наружного анализатора тестировалось сопротивление на электродах, чувствительность к предсердному и желудочковому сигналу, пороги стимуляции. При удовлетворительных результатах тестирования электроды подключались к соответствующим портам стимулирующего устройства, оценивались ощущения пациента во время нанесения МСС стимулов. Отдельно формировали ложе для электродов и устройства под подкожной жировой клетчаткой. Проводили послойное ушивание раны.

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.

2.6 Электрофизиологические параметры стимуляции в группе модуляции

сердечной сократимости

Программирование устройств МСС осуществлялось сразу после имплантации, перед выпиской пациентов на 3-4 сутки, далее - 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 (7-7,5 В по обоим желудочковым электродам). Рекомендованная амплитуда и длительность желудочковой стимуляции при МСС составляют 5-7,5 В и 5,14 мс соответственно. В случаях недостаточной терапевтической стимуляции (менее 90 %) время работы устройства увеличивалось с 7 до 10 часов в сутки.

2.7 Статистический анализ полученных данных

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.

Для сравнения параметров умерших и выживших пациентов по количественным данным применяли t-критерий для независимых выборок (в случае нормально распределенных показателей) или непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана-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.

Глава 3. Собственные материалы

Клиническая характеристика 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
<i>Общие данные</i>			
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
<i>Исходная патология</i>			
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
<i>Госпитализации</i>			

Продолжение таблицы 1

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
<i>Данные обследования</i>			
Функциональный класс XCH (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
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, среднее±СО	257±58	242±68	p=0,18
Конечно-sistолический объема левого желудочка, мл, среднее±СО	187±54	169±69	p=0,38
Объем ЛП/ППТ, мл/м ² , 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

Продолжение таблицы 1

<i>Лабораторные данные</i>			
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	

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. Значение p>0.05 при сравнении всех показателей между группами.

Исследуемая I группа (группа МСС) была представлена 46 мужчинами (84 %) и 9 женщинами (16 %) в возрасте от 27 до 73 лет. ФВ ЛЖ (Simpson) составила от 14 до 38 %, СН II ФК и III ФК была диагностирована в 76 % и 24 % случаев, соответственно. Большинство пациентов имели ишемическую этиологию СН. В группе пациентов с ИБС у 30 % была стенокардия напряжения II ФК, у 75 % ранее была выполнена реваскуляризация миокарда. У всех пациентов была выполнена максимально достижимая реваскуляризация миокарда до момента включения в исследование. Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор исходно имели 22 % больных, остальные пациенты имели показания и находились в листе ожидания имплантации ИКД для первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: 96 % – иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина 1 типа, 100 % – β -адреноблокаторы, 93 % – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 100 % – диуретические препараты, 80% – статины. Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в данной группе пациентов не применялась ввиду недоступности данного вида лечения на момент инициации исследования. Низкие критериальные значения КРТ (PeakVO₂ <13мл/кг/мин) имели 15% пациентов с ХСН III ФК, но в силу возраста и сопутствующих заболеваний они не рассматривались как кандидаты на трансплантацию сердца (ТС).

Группа II (группа контроля) была представлена 30 мужчинами (81%) и 7 женщинами (19%) в возрасте от 27 до 72 лет. ФВ ЛЖ (Simpson) исходно составила 14-39%, СН II ФК и III ФК была у 65% и 35% пациентов соответственно. У 76% больных была ишемическая этиология СНиФВ, ПИКС. Реваскуляризация миокарда была выполнена в более 82% случаев. Все пациенты принимали БАБ, 86% -ингибиторы АПФ/АРА, 97%- петлевые диуретики, 86% – АМКР и 86% – статины. Средний QRS в группе составил 115±19 мс. Исходно III ФК ХСН имели 13 (35%) больных, II ФК ХСН - 24 (65%) больных. Подробная сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Не было

выявлено различий в базовых показателях между группой МСС и группой контроля.

В группе МСС в течение 2-х лет достигался и удерживался необходимый процент терапевтической стимуляции в течение суток (более 90 %) и устанавливалась максимально переносимая амплитуда желудочковой стимуляции (7-7,5В по обоим ЖЭ) (рисунок 4).

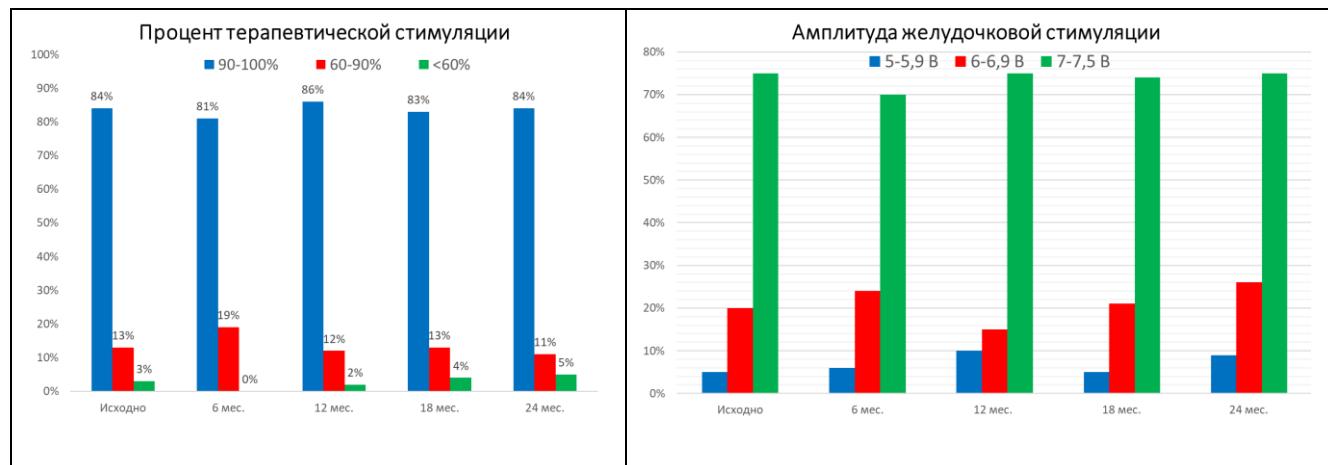


Рисунок 4 – Процент терапевтической стимуляции (левая панель) и амплитуда желудочковой стимуляции (правая панель) у пациентов с имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости.

3.1 Сравнительный анализ выживаемости и динамики показателей в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля

Анализ нарушений ритма сердца и показаний для имплантации ИКД

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%) 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%). Прекращение МСС терапии произошло у одного пациента через 18 месяцев после имплантации устройства в связи с переходом фибрилляции предсердий в постоянную форму. Дважды ему была выполнена электроимпульсная терапия с восстановлением и удержанием синусового ритма не более одного месяца. Катетерная абляция аритмии не была выполнена ввиду прогнозируемой низкой эффективности.

В группе контроля у 4-х больных были зарегистрированы пароксизмы быстрой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков с эффективным восстановлением синусового ритма имплантированным ИКД (шоки). У 1 больного развился амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, приведший к прогрессированию СН, возникновению пароксизмов быстрой желудочковой тахикардии в зоне фибрилляции желудочков, многократных срабатываний ИКД.

Анализ выживаемости

Выживаемость в группе МСС за 2-х летний период наблюдения составила 80 % (44 пациента): в течение первого года наблюдения было 2 случая внезапной сердечной смерти (ВСС) и 1 летальный исход по причине декомпенсации ХСН; в течение второго 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. При исключении больного с онкологическим заболеванием, диагностированным после имплантации устройства, 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 5)

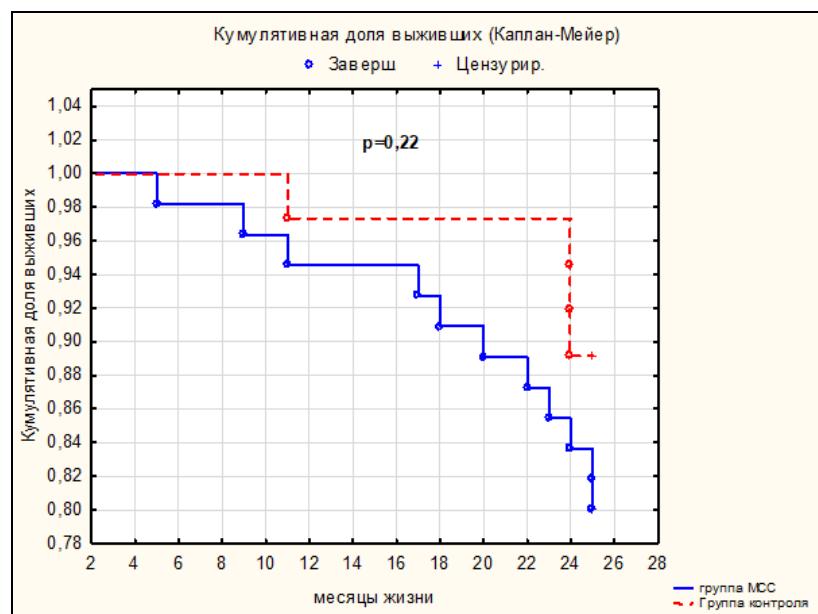


Рисунок 5 – Сравнительный анализ выживаемости в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля.

Таким образом, первичная комбинированная конечная точка (смерть и 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 вторичной комбинированной конечной точки в двух группах не показал значимых различий (смерть, трансплантация сердца, госпитализации, срабатывания ИКД по поводу быстрой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков), $p=0,38$ (метод Каплана –Майера, лог-ранговый тест, рисунок 6).

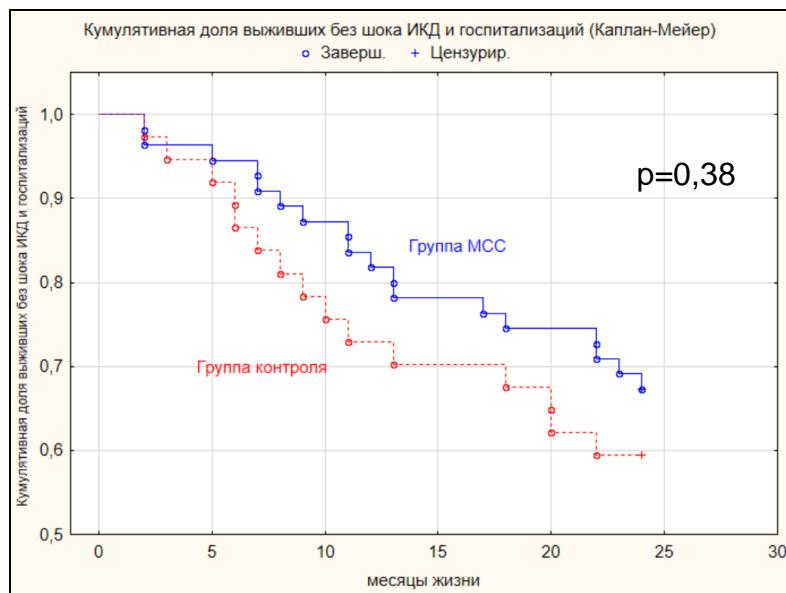


Рисунок 6 – Кумулятивная доля выживших больных без шока ИКД и госпитализаций в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля.

Динамика функционального класса ХСН

Исходно группы значимо не отличались по ФК ХСН, $p=0,35$ (таблица 2). В группе МСС II ФК и III ФК имели 42(76%) и 13(24%) больных, а в группе контроля 24(65%) и 13(35%) соответственно. В течение 2-х лет наблюдения значимое уменьшение ФК ХСН отмечалось в группе МСС и не отмечалось в группе контроля. Значения ФК ХСН были ниже в группе МСС через 2 года от начала исследования.

Таблица 2 – Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля в течение 2-х лет наблюдения

	Группа МСС	Группа контроля	p -значение
Исходно			
II ФК NYHA	42 (76%)	24 (65%)	$p=0,35$
III ФК NYHA	13 (24%)	13 (35%)	
12 месяцев			
I ФК NYHA	7 (14%)	2 (5%)	$p=0,05$

Продолжение таблицы 2

II ФК NYHA	39 (76%)	23 (62%)	
III ФК NYHA	5 (10%)	12 (32%)	
24 месяцев			
I ФК NYHA	12 (28%)	4(12%)	p=0,02
II ФК NYHA	28(65%)	20 (59%)	
III ФК NYHA	3 (7%)	10 (29%)	
Динамика показателя внутри каждой группы (критерий Фридмана)	p<0,001	p=0,22	—

Число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН

Значимое сокращение числа госпитализаций из-за декомпенсации ХСН было выявлено в группе МСС и не наблюдалось в группе контроля в течение 2-х лет (рисунок 7). Однако значимых различий между группами в каждой временной точке не было, $p>0,05$ (таблица 3).

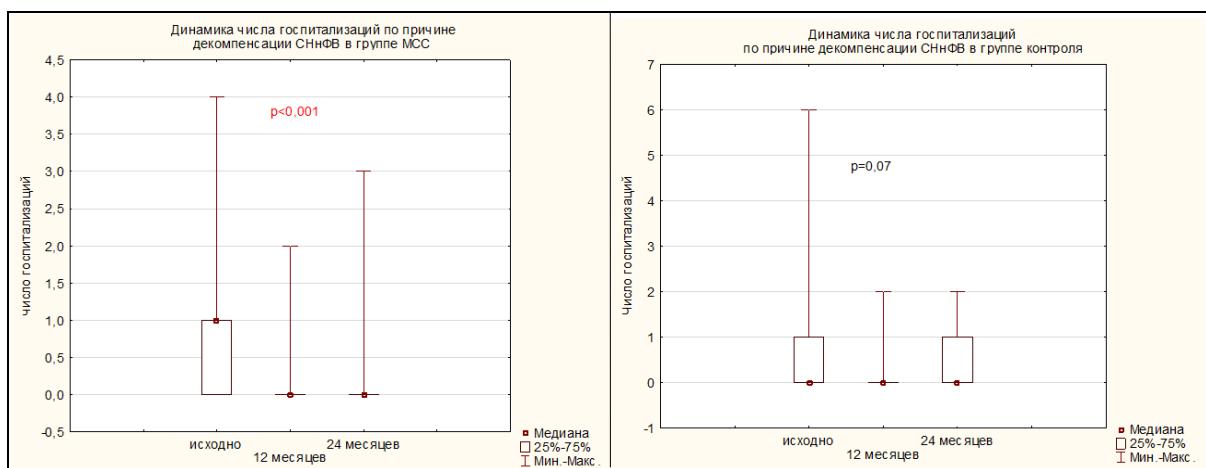


Рисунок 7 – Динамика числа госпитализаций в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля.

Кардиореспираторный тест

Повторные кардиореспираторные тесты были выполнены у 52 пациентов группы МСС и у 16 больных группы контроля. В группе МСС отмечалось значимое повышение PeakVO₂ ($p<0,01$) через год после имплантации устройств для МСС (таблица 3). В группе контроля динамики PeakVO₂ через год от начала наблюдения не было выявлено, $p=0,88$.

Тест шестиминутной ходьбы

Результаты ТШХ были лучше в группе МСС. Значимая положительная динамика дистанции ходьбы отмечалась в течение 2-х лет наблюдения в группе МСС и не наблюдалась в группе контроля. Значения дистанции ходьбы были значимо выше в группе МСС через 2 года наблюдения (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ динамики показателей в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля в течение 2-х лет наблюдения

Параметр	Группа МСС	Группа контроля	<i>p</i> -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 месяцев	2[2; 2] 1,96±0,49	2[2; 3] 2,25±0,55	$p=0,05$
24 месяцев	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>	$p<0,001$	$p=0,37$	–

Продолжение таблицы 3

<i>Число госпитализаций из-за декомпенсации ХЧН, среднее±CO*</i>			
исходно	1[0; 1] 0,98±0,87	0[0; 1] 0,83±1,28	p=0,10
12 месяцев	0[0; 0] 0,11±0,38	0[0; 0] 0,32±0,62	p=0,22
24 месяцев	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<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 месяцев	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<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 месяцев	450[400;520]	442[350;468]	p=0,08
24 месяцев	462[400;540]	405[350;450]	p=0,01
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,18</i>	—

Продолжение таблицы 3

<i>КДО ЛЖ, мл</i>			
исходно	257±58	239± 65	p=0,18
12 месяцев	233±65	232± 71	p=0,91
24 месяцев	215±61	233±77	p=0,24
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,69</i>	—
<i>КСО ЛЖ, мл</i>			
исходно	187±54	176±62	p=0,38
12 месяцев	167±61	163±68	p=0,76
24 месяцев	143±52	164±70	p=0,14
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,12</i>	—
<i>ФВ ЛЖ, %</i>			
исходно	26±6	28±7	p=0,10
12 месяцев	30±7	30±8	p=0,93
24 месяцев	34±7	31±7	p=0,047
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,06</i>	—

Продолжение таблицы 3

<i>TAPSE, мм</i>			
исходно	17±5	17±3	p=0,68
12 месяцев	18±5	17±4	p=0,52
24 месяцев	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, степень</i>			
Исходно	2[1; 2]	2[1; 2]	p=0,92
12 месяцев	2[1; 2]	2[1; 2]	p=0,21
24 месяцев	1[1; 2]	2[1; 2]	p=0,28
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p=0,02</i>	<i>p=0,35</i>	—
<i>Трикуспидальная регургитация, степень</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
<i>Динамика показателя внутри каждой группы за два года</i>	<i>p=0,50</i>	<i>p=0,24</i>	—

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, ТАРСЕ- систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана. Показатели ФК ХСН и госпитализации по причине декомпенсации ХСН имеют ненормальное распределение, но для наглядности динамики показателя представлены также в виде среднего значения \pm СО.

Эхокардиографические показатели

В течение двух лет наблюдения была выявлена отчетливая положительная динамика размеров, объемов и ФВ ЛЖ в группе МСС. В группе контроля динамики эхокардиографических показателей не было (таблица 3).

Сократимость правого желудочка оценивалась по систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана и существенно не менялась в течение 2-х лет наблюдения в обеих группах. Однако в группе МСС прослеживалась тенденция к увеличению ТАРСЕ, а в группе контроля – к снижению, что отражает ухудшение функции правого желудочка. Значения ТАРСЕ были выше в группе МСС по сравнению с группой контроля через 24 мес., $p=0,006$ (таблица 3, рисунок 8).

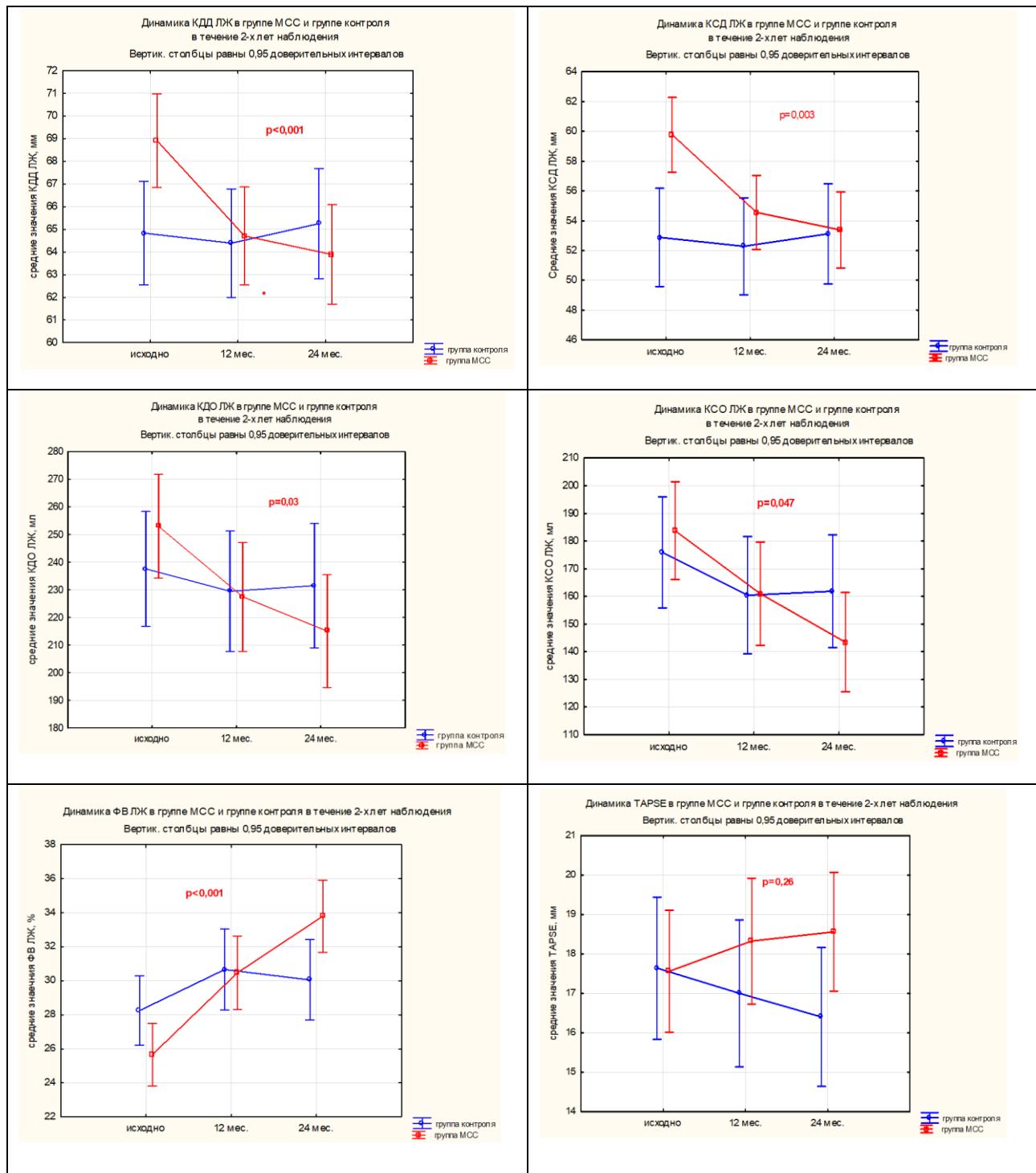


Рисунок 8 – Динамика размеров, объемов, фракции выброса левого желудочка и систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля в течение 2-х лет наблюдения.

Примечание: КДД ЛЖ- конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КСД ЛЖ- конечно-систолический диаметр левого желудочка, КДО ЛЖ- конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ- конечно-систолический

объем левого желудочка, ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка, ТАРСЕ – sistолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

При оценке гемодинамических показателей было выявлено статистически-значимое уменьшение митральной регургитации в группе МСС и отсутствие динамики митральной регургитации в группе контроля (рисунок 9).

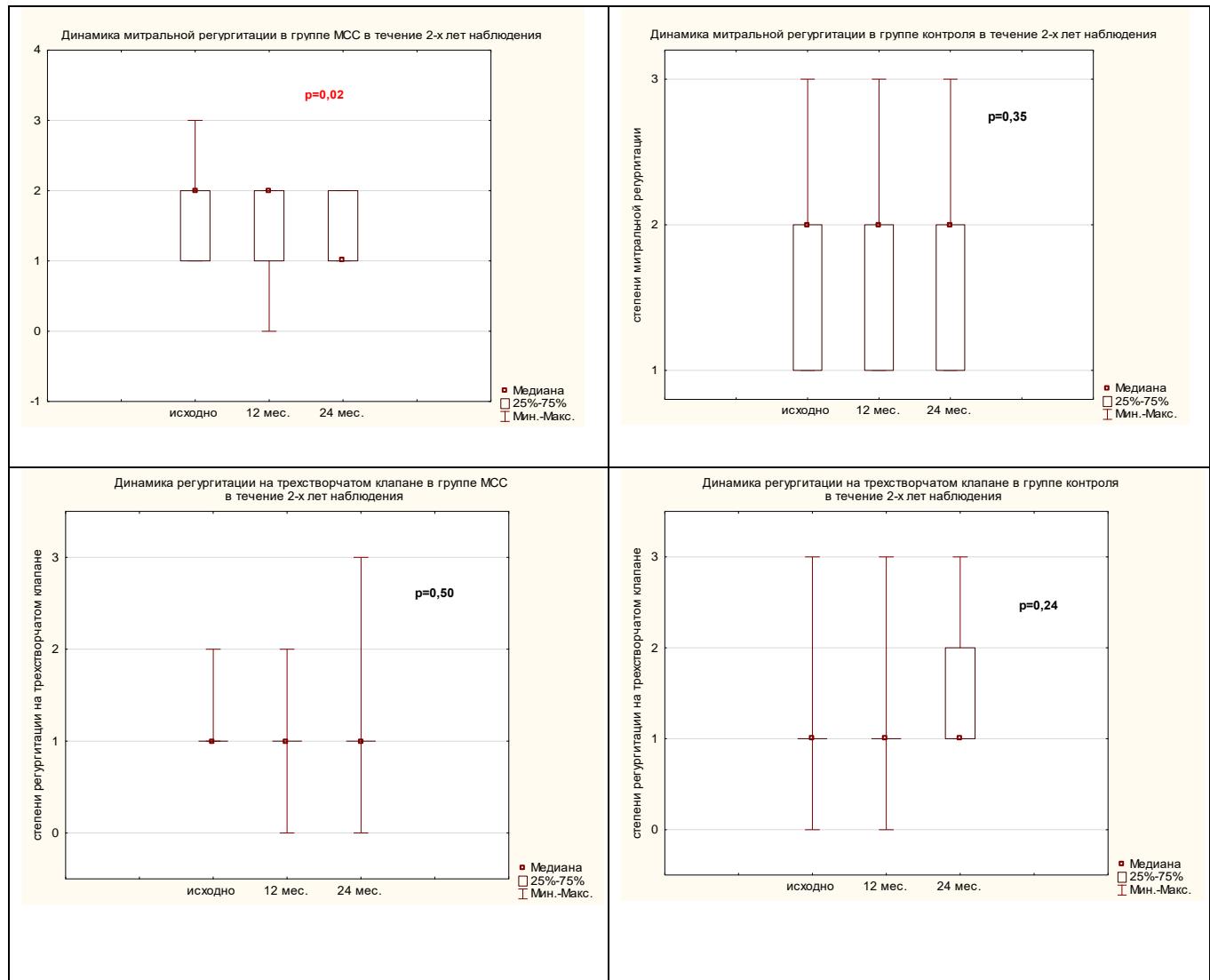


Рисунок 9 – Динамика митральной и триkuspidальной регургитации в группе модуляции сердечной сократимости и группе контроля.

В группе МСС были выявлены различия динамики объемов и ФВ ЛЖ у больных с ишемической и некоронарогенной этиологией СНиФВ. В связи с этим, в группе контроля также был выполнен анализ различий динамики эхокардиографических показателей в зависимости от этиологии СНиФВ.

Статистически-значимых различий показателей у больных с ишемической и некоронарогенной СНиФВ в группе контроля не было выявлено, $p>0,05$.

3.2 Субанализ «случай-контроль»

В субанализ «случай-контроль» были включены пациенты, имеющие «двойников» по следующим параметрам: полу (19 (76%) мужчин), возрасту ($53,2\pm10$ в группе МСС и $53,5\pm11$ в группе контроля), этиологии СНиФВ (18 (72%) больных с ИБС, ПИКС и 7 (28%) больных с некоронарогенной дилатационной кардиомиопатией), ФК ХСН (в группе МСС ХСН II и III ФК 76 и 24%, в группе контроля – 72% и 28% соответственно, $p>0,05$), эхокардиографическим и гемодинамическим показателям.

Выживаемость в течение 2-х лет 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 и отсутствовала в группе контроля в течение 2-х лет наблюдения. Количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН значимо не отличалось в обеих подгруппах в течение 2-х лет, $p>0,05$ (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение динамики показателей при субанализе «случай-контроль»

ФК ХСН			
Период	Группа МСС	Группа контроля	p -значение
Исходно	2[2; 2]	2[2; 3]	$p=0,81$
12 месяцев	2[2; 2]	2[2; 2]	$p=0,18$
24 месяцев	2[1; 2]	2[2; 2]	$p=0,29$
<i>Сравнение ФК ХСН внутри каждой группы, p-значение</i>	$p=0,001$	$p=0,22$	–

Продолжение таблицы 4

<i>Число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН</i>			
Исходно	1[0; 1]	1[0; 1]	p=0,77
12 месяцев	0[0; 0]	0[0; 0]	p=0,35
24 месяцев	0[0; 0]	0[0; 0,5]	p=0,37
<i>Сравнение числа госпитализаций внутри каждой группы, p-значение</i>	p<0,001	p=0,003	—
<i>Дистанция ходьбы во время ТШХ, м</i>			
Исходно	368±93	378±89	p=0,78
12 месяцев	443±93	405±84	p=0,25
24 месяцев	473±90	397±87	p=0,03
<i>Сравнение ТШХ внутри каждой группы, p-значение</i>	p=0,005	p=0,02	—

Примечание: ФК ХСН-функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ТШХ- тест с шестиминутной ходьбой.

Дистанция ходьбы в обеих группах увеличилась за время наблюдения. Значения дистанции ходьбы исходно и через 12 месяцев наблюдения не отличались в подгруппах МСС и контроля. В подгруппе МСС на втором году наблюдения значения дистанции ходьбы были больше, по сравнению с группой контроля, p=0,03.

Пиковое потребление кислорода не оценивалось из-за небольшого количества наблюдений в этих выборках.

В течение 2-х лет наблюдения была выявлена отчетливая положительная динамика объемов и фракции выброса левого желудочка в подгруппе МСС, p<0,001 (рисунок 10). В подгруппе контроля значимой динамики объемов и фракции выброса ЛЖ не было, p>0,05. К концу 2-го года наблюдения значения КСО ЛЖ были значимо ниже в подгруппе МСС терапии по сравнению с группой

контроля, $p=0,03$, а ФВ ЛЖ была значимо выше в подгруппе МСС по сравнению с подгруппой контроля, $p<0,001$.

Сократимость правого желудочка, оцениваемая по систолическому движению кольца трехстворчатого клапана, не отличалась в обеих подгруппах, $p=0,34$, однако в подгруппе МСС значения ТАРСЕ постепенно увеличивались, а в подгруппе контроля уменьшались. Через 2 года от начала наблюдения показатель ТАРСЕ в подгруппе МСС был значимо выше по сравнению с подгруппой контроля, $p=0,006$ (рисунок 10).

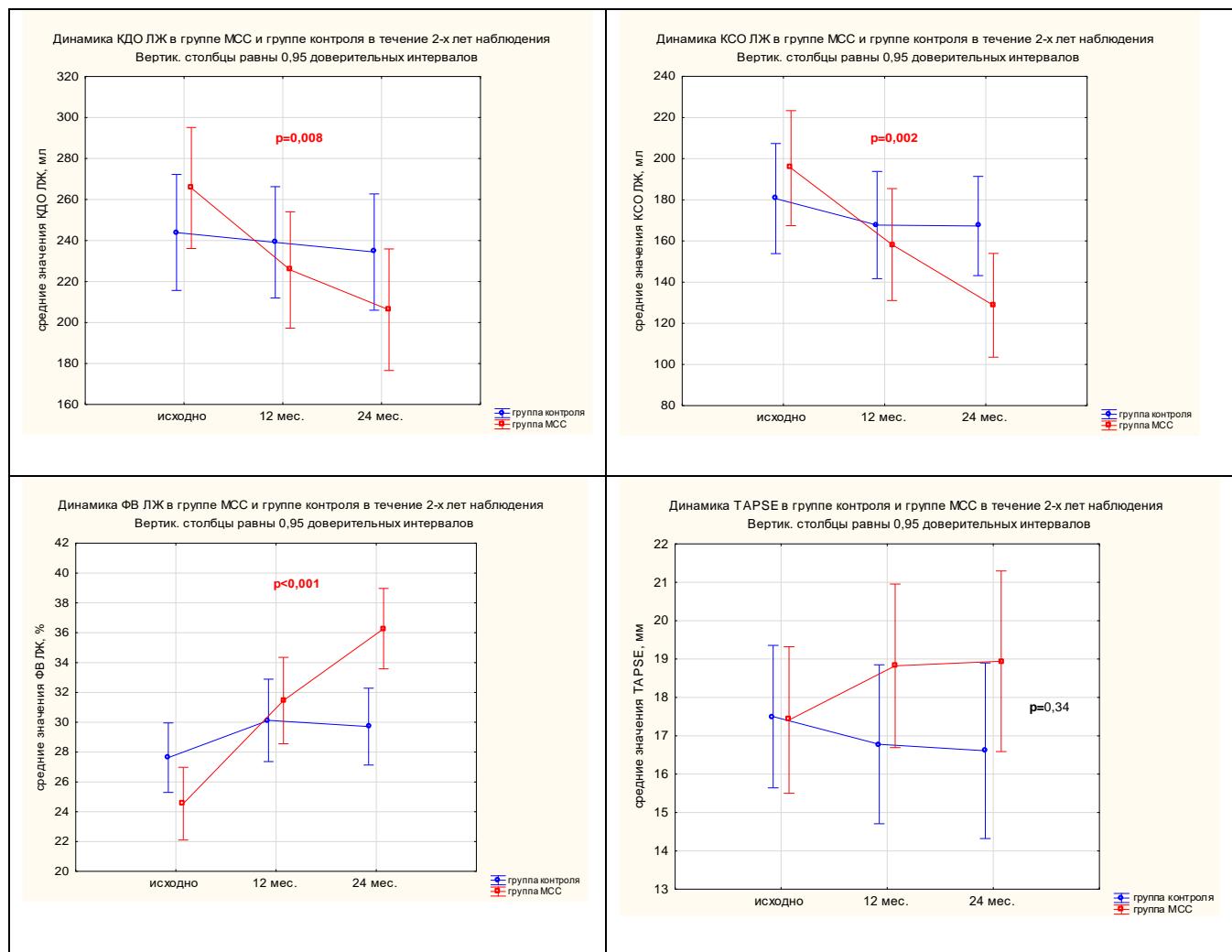


Рисунок 10 – Сравнение динамики объемов левого желудочка, фракции выброса левого желудочка и систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (ТАРСЕ) при субанализе «случай-контроль» в течение 2-х лет наблюдения.

Статически-значимых различий индекса объема ЛП между подгруппами в каждой временной точке не было выявлено ($p>0,05$).

Митральная регургитация и триkuspidальная регургитация не отличались исходно и в течение 2-х лет наблюдения. В подгруппе МСС было выявлено значимое уменьшение степени митральной регургитации к концу 2-го года наблюдения (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика митральной и триkuspidальной регургитации при субанализе «случай-контроль» в течение 2-х лет наблюдения

<i>митральная регургитация, степень</i>			
Период	Группа МСС	Группа контроля	<i>p</i> -значение
Исходно	2[1; 2]	2[1; 2]	$p=0,94$
12 месяцев	2[1; 2]	2[1; 2]	$p=0,14$
24 месяцев	1[1; 2]	2[1; 2]	$p=0,06$
<i>Динамика митральной регургитации внутри каждой группы, p-значение</i>	$p=0,02$	$p=0,74$	–
<i>триkuspidальная регургитация, степень</i>			
Исходно	1[1; 1]	1[1; 1]	$p=1,00$
12 месяцев	1[1; 1]	1[1; 1]	$p=0,74$
24 месяца	1[1; 1]	1[1; 1,5]	$p=0,16$
<i>Динамика триkuspidальной регургитации внутри каждой группы, p-значение</i>	$p=0,72$	$p=0,74$	–

3.3 Субанализ динамики исследуемых показателей в группе модуляции сердечной сократимости

Поскольку в группе терапии МСС имелись особенности ведения пациентов, а именно: частота визитов, анализ NT-проБНР, программирование параметров стимуляции, частота проведения кардиореисраторного теста, оценка качества жизни, а также были выявлены осложнения со стороны стимулирующих электродов (описаны ниже в специальном подразделе), представлен более подробный анализ динамики исследуемых показателей для этой группы.

Функциональный класс ХСН

Наиболее выраженная динамика ФК ХСН отмечалась через 6 месяцев по сравнению с исходными значениями ФК, $p < 0,001$ ($n=53$), однако, в период с 6 по 24 месяц наблюдения дальнейшей динамики этого показателя не было выявлено, $p=0,43$. При этом снижение ФК ХСН в течение 2-х лет наблюдалось у 15 пациентов (27%) группы МСС.

Концентрация NTproBNP в крови

Уровень NTproBNP был исследован в первые 18 месяцев наблюдения. Отмечалась положительная динамика за весь период наблюдения, $p=0,018$, $n=20$ (рисунок 11).

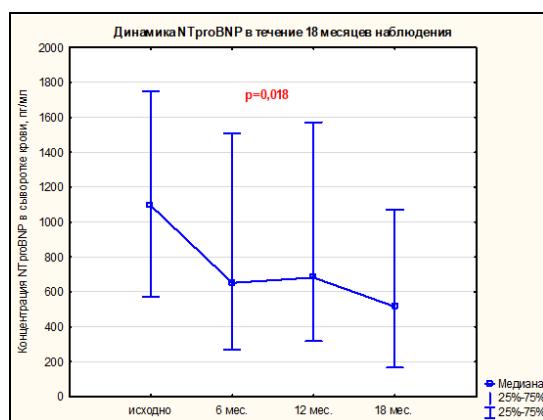


Рисунок 11 – Динамика NTproBNP в течение 18 месяцев наблюдения.

Примечание: NTproBNP- концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Снижение уровня NTproBNP по сравнению с исходным значением наблюдалось через 6 месяцев ($p<0,001$, $n=48$), 12 мес. ($p= 0,018$, $n=50$) и 18 месяцев ($p=0,027$, $n=20$). Снижение уровня NTproBNP в течение 1 года отмечалось у 30 (55%) больных, повышение- у 11 (20%) больных, без изменений- у 13 (24%). Через 18 месяцев после имплантации МСС устройств уровень NTproBNP исследовался у 20 больных. Снижение NTproBNP по сравнению с исходным значением было у 14 (70%), повышение –у 5 (25%), без изменений у 1 (5%) больного.

Пиковое потребление кислорода

Значение PeakVO₂ возросло в течение первого года в среднем на $21\pm31\%$ у 35 (64 %) больных, $p=0,006$. Динамика PeakVO₂ по трем временным точкам представлена на рисунке 12.

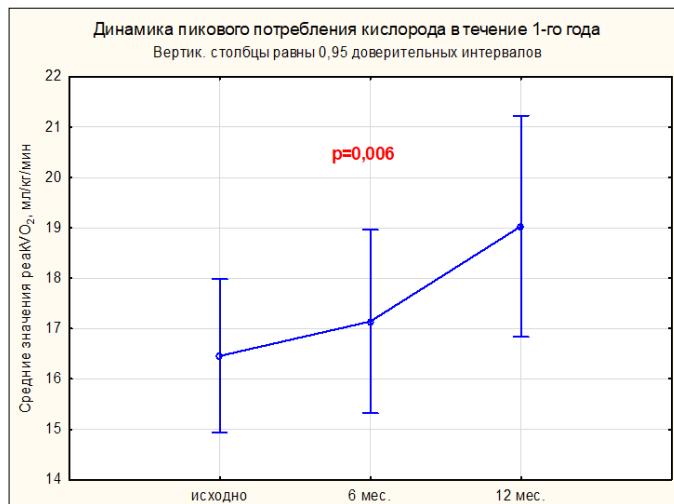


Рисунок 12 – Динамика пикового потребления кислорода в течение 1 года.

Эхокардиографические данные

Через 6 месяцев после имплантации МСС устройств уменьшение КСО ЛЖ на 15 % по сравнению с исходным значением было выявлено у 20 из 55 больных (36 %), через 12 мес. - у 19 из 52 больных (37 %), через 24 мес. - у 27 из 44

больных (61 %). Уменьшение КСО ЛЖ на 20 % по сравнению с исходным значением наблюдалось у 13 (24%) больных через 6 месяцев после имплантации, у 16 из 52 больных (31%) и у 22 из 44 больных (50%) через 1 и 2 года после имплантации МСС устройств. Увеличение КСО ЛЖ более 5% по сравнению с исходным значением наблюдалось у 6 (11 %) в течение 2-х лет наблюдения.

Уменьшений КДО ЛЖ на 15% было выявлено у 19 из 52 больных (36%) и у 20 из 44 больных (45%) больных через 1 и 2 года после имплантации МСС.

ФВ ЛЖ увеличилась в среднем на $7,3 \pm 9$ % к концу второго года наблюдения. Увеличение ФВ ЛЖ на 5% по сравнению с исходной было выявлено у 23 (42%) из 52 больных к концу 1 года наблюдения и у 30 (68%) из 44 больных к концу второго года наблюдения. Увеличение ФВ ЛЖ более чем на 10 % по сравнению с исходной было выявлено у 13 из 52 больных (25 %) и у 16 из 44 (36 %) больных - через 12 мес. и 24 мес. соответственно после имплантации устройств для МСС.

Динамика средних величин этих показателей представлена на рисунке 13.

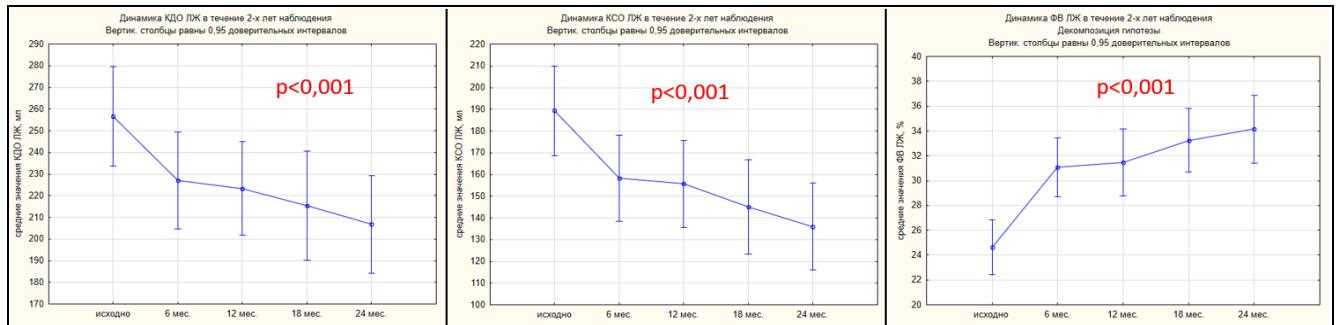


Рисунок 13 – Динамика структурно-функциональных показателей сердца в течение 2-х лет наблюдения.

Примечание: КДО ЛЖ-конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ-конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка.

Анализ диастолической функции левого желудочка проводился в соответствии с Европейскими рекомендациями 2016 г. [66]. Исходно диастолическая дисфункция была зарегистрирована у 48 из 55 больных (87%): у

14 (25%) больных была диастолическая дисфункция 1 степени, у 18 (33%) – 2 степени, у 16 (29%) -3 степени. Через 1 год после имплантации МСС у 8 больных не было диастолической дисфункции, у 19 из 52 больных (37%) была диастолическая дисфункция 1 степени, у 16 (31%) – 2 степени, у 11 (21%) больных- 3 степени. Через 2 года после имплантации МСС у пятерых больных диастолическая дисфункция не была зарегистрирован, у 19 из 44 больных (43%) была диастолическая дисфункция 1 степени, у 14 (32%)- 2 степени, у 7 (16%) -3 степени. Однако статистически значимого улучшения диастолической функции левого желудочка в течение 2-х лет наблюдения не было получено (рисунок 14).

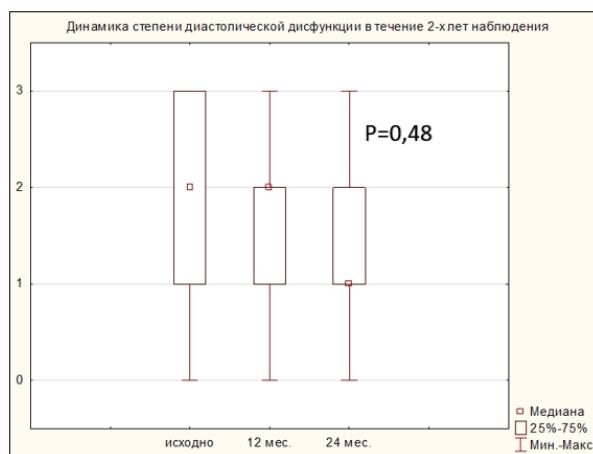


Рисунок 14 – Динамика выраженности диастолической дисфункции левого желудочка в течение 2-х лет наблюдения.

Динамика исследованных показателей в зависимости от этиологии СНиФВ в группе МСС

Динамика ФК ХСН в подгруппах пациентов с ИБС (92,5 % пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС)) и без ИБС не различалась в течение первого года, 2 [2; 2] и 2[1; 2] соответственно, $p=0,22$, и второго года наблюдения, 2[2; 2] и 2[1; 2] соответственно, $p=0,25$. Также не было выявлено различий динамики по количеству госпитализаций по причине декомпенсации ХСН ($0,1\pm0,3$ и $0,3\pm0,8$ в течение первого и второго года для больных без ИБС; $0,1\pm0,4$ и $0,1\pm0,6$ в течение первого и второго года для больных с ИБС), $p>0,05$ во всех временных точках.

Анализ динамики уровня NTproBNP в подгруппах с ИБС и без ИБС показал, что исходно уровень NTproBNP не различался (таблица 6).

Таблица 6 – Различия уровня NTproBNP у больных с анамнезом ИБС и без него (тест Манна–Уитни)

Параметр	n	n	NTproBNP	NTproBNP	p-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[59; 268]	793 [478;1318]	p=0,007
Динамика NTproBNP в течение 12 месяцев, p-значение (критерий Фридмана)			p=0,02	p=0,01	–

Примечание: NTproBNP- концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида

Однако через 6, 12 и 18 мес. после имплантации устройства уровень NTproBNP в крови был значимо выше у больных с ИБС (таблица 6). Отмечалась значимая положительная динамика показателя внутри каждой подгруппы в течение первого года наблюдения (таблица 6).

Значения PeakVO₂ исходно и через 6 месяцев после имплантации МСС были ниже в подгруппе больных с ИБС (таблица 7).

Таблица 7. Различия уровня PeakVO₂ у больных с анамнезом ИБС и без него (тест Манна–Уитни)

Параметр, Me [Q1; Q3]	n	n	PeakVO ₂ , мл/кг/мин	PeakVO ₂ , мл/кг/мин	p-значение
	нет ИБС	ИБС	нет ИБС	ИБС	
PeakVO ₂ исходно	15	39	20,8[13,0; 21,8]	16,0[12,4; 18,2]	p=0,007
PeakVO ₂ 6 мес.	12	31	21,2[14,5; 23,8]	16,2[12,3;19,1]	p=0,05
PeakVO ₂ 12 мес.	15	37	18,1[15,9; 28,2]	17,3[14,5; 22,5]	p=0,24
Динамика PeakVO ₂ в течение 1-го года, p-значение (критерий Фридмана)			p=0,56	p=0,03	—

Примечание: PeakVO₂- пиковое потребление кислорода.

Уменьшение объемов ЛЖ 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 15).

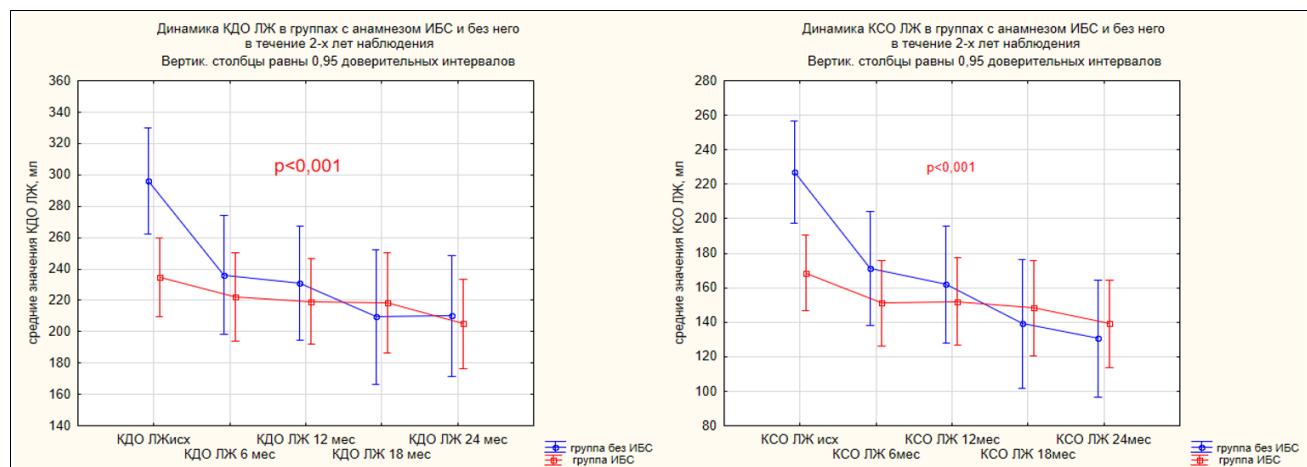


Рисунок 15 – Динамика КДО ЛЖ и КСО ЛЖ в течение 2-х лет в подгруппах с ИБС и без ИБС.

Примечание: КДО ЛЖ-конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ-конечно-систолический объем левого желудочка.

При исключении исходных средних значений КДО и КСО ЛЖ динамика в 2-х подгруппах была не значимой: $p=0,39$ для КДО ЛЖ и $p=0,25$ для КСО ЛЖ. Уменьшение объемных показателей было более выражено в подгруппе больных с некоронарогенной кардиомиопатией.

Увеличение ФВ ЛЖ отмечалось в обеих группах ($p=0,09$), однако значения ФВЛЖ были достоверно выше в группе некоронарогенной кардиомиопатии через 12 и 24 месяца после начала МСС терапии, $p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно (рисунок 16).

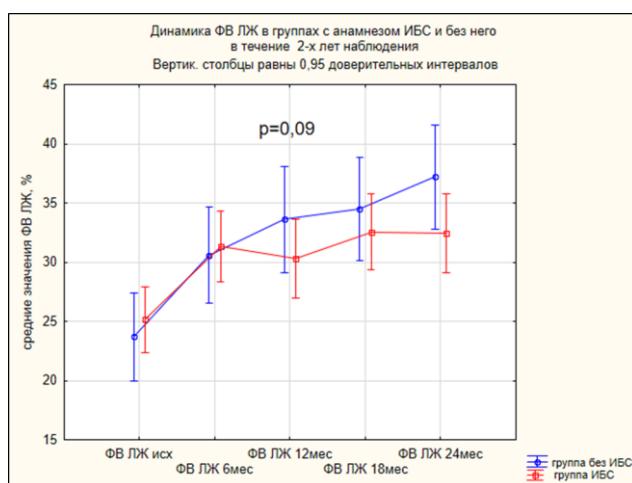


Рисунок 16 – Динамика ФВ ЛЖ в подгруппах с ИБС и без ИБС в течение 2-х лет наблюдения.

Примечание: ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка.

Динамика исследуемых показателей у больных в подгруппах с исходным значением ФВЛЖ $\geq 25\%$ и ФВЛЖ $<25\%$ на фоне МСС

Динамика ФК ХСН, числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, peakVO₂ не различалась в подгруппах ФВЛЖ $\geq 25\%$ и ФВЛЖ $<25\%$ в течение 2-х лет наблюдения, $p>0,05$.

Абсолютные значения NTproBNP исходно были выше в подгруппе с ФВЛЖ $<25\%$. При дальнейшем наблюдении значимых различий NTproBNP в подгруппах не было (таблица 8).

Таблица 8 – Различия показателя NTproBNP в подгруппах с исходным значением ФВЛЖ $\geq 25\%$ и ФВЛЖ $\leq 25\%$ в течение 18 месяцев наблюдения (тест Манна–Уитни)

Параметр	n	n	NTproBNP	NTproBNP	p-значение
	ФВ $\geq 25\%$	ФВ $<25\%$	ФВ $\geq 25\%$	ФВ $<25\%$	
NTproBNP исходно	29	26	866[511; 1094]	1300[1137; 1777]	p=0,006
NTproBNP 6 мес.	25	23	547[205; 942]	936[416; 2230]	p=0,07
NTproBNP 12 мес.	27	23	533[222; 849]	1099[375; 2152]	p=0,06
NTproBNP 18 мес.	10	10	763[190; 1318]	407[136; 824]	p=0,5
Динамика NTproBNP в течение 12 месяцев, p-значение (критерий Фридмана)			p=0,07	p=0,005	–

Примечание: NTproBNP- концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка.

Анализ эхокардиографических показателей выявил закономерные значимые различия объемов ЛЖ в подгруппах с ФВЛЖ $\geq 25\%$ и ФВЛЖ $<25\%$. При этом динамика объемов в обеих подгруппах была идентичной (рисунок 17).

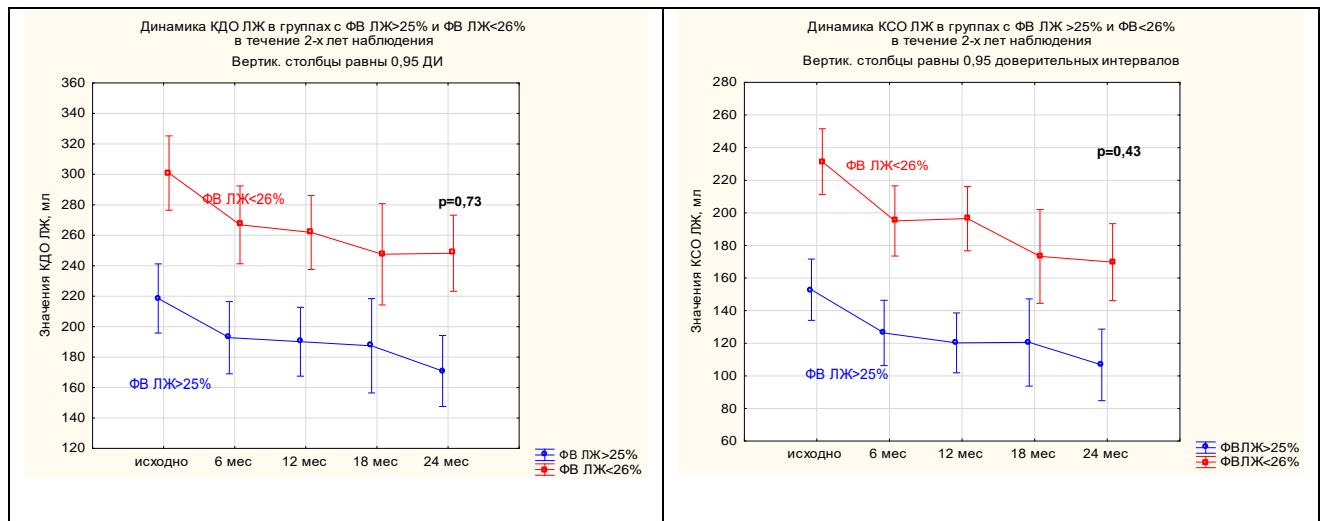


Рисунок 17 – Динамика объемов левого желудочка в подгруппах с исходным значением фракции выброса левого желудочка более и менее 25% в течение 2-х лет наблюдения.

Примечание: КДО ЛЖ-конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ-конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка.

3.4 Анализ глобального продольного стрейна в группе модуляции сердечной сократимости

Оценка глобальной продольной деформации была выполнена у 34 пациентов больных исходно и через год после имплантации устройств МСС.

Исходно у 85% больных среднее значение глобальной продольной деформации было менее 12%, что указывает на неблагоприятный долгосрочный прогноз [56].

В таблице 9 отражены значения продольной деформации левого желудочка из апикального доступа в 4-х, 2-х и 3-х камерной позициях, а также глобальной продольной деформации по сумме 17 сегментов ЛЖ. Среднее значение глобальной продольной деформации по сумме 17 сегментов (GLS avg) было $-8,3 \pm 3\%$. Увеличение среднего значения глобальной продольной деформации по сумме 17 сегментов ЛЖ отмечалось у 16 (47%) из 34 больных в среднем на 1%.

Достоверное увеличение продольной глобальной деформации левого желудочка было выявлено в 3-х камерной апикальной позиции ($p=0,007$) и в 4-х камерной позиции ($p=0,04$). Значимого увеличения продольной деформации в 2-х камерной позиции и среднего значения продольной деформации по сумме 17 сегментов выявлено не было, $p=0,26$ и $p=0,07$ соответственно.

Таблица 9 – Динамика продольной деформации левого желудочка в 2-х, 3-х и 4-х камерной позициях и глобальной деформации левого желудочка по 17 сегментам.

2D STE: 12 мес. наблюдения

GLPS, %	Исходно Среднее±СО, медиана[Q1; Q3]	12 месяцев Среднее±СО, медиана[Q1; Q3]	р-значение
GLPS LAX, %	7,3±3 6,8[5,2; 9,5]	9,0±4,1 8,5[5,9; 11,8]	$p=0,007$
GLPS A4C, %	8,2±3 8,1[6,0; 9,8]	9,4±4 9,8 [6,6; 11,7]	$p=0,04$
GLPS A2C, %	8,8±4 8,0[6,8; 11,6]	10±3 10,1[7,6; 11,9]	$p=0,26$
GLPS Avg, %	8,3±3 7,7[6,3; 10,8]	9,4±4 9,6[6,6; 11,9]	$p=0,07$

Примечание: Значения максимального (пикового) продольного стрейна (GLPS) представлены в виде среднего и стандартного отклонения, медианой и квартилями (среднее±СО и медиана [Q1; Q3]): LAX- апикальная 3-х камерная позиция, A4C- 4-х камерная позиция, GPS A2C- 2-х камерная позиция ЛЖ, Avg- среднее значение продольной деформации ЛЖ по сумме 17 сегментов.

3.5 Анализ высокопроизводительного РНК-секвенирования в образцах миокарда пациентов до и после модуляции сердечной сократимости

Эндомиокардиальная биопсия была выполнена 6 пациентам с СНиФВ 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 BTNL9 и MCF2L (рисунок 18).

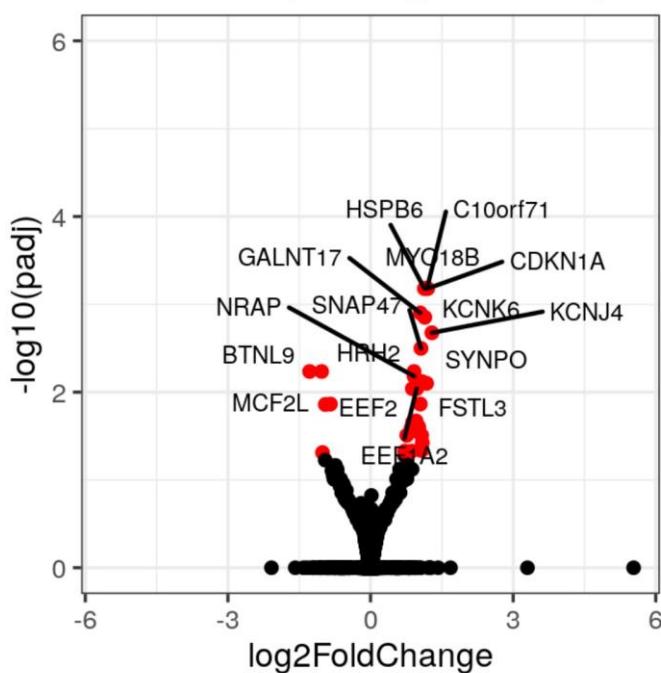


Рисунок 18 – Изменение экспрессии генов РНК на фоне модуляции сердечной сократимости.

3.6 Поиск предикторов неблагоприятного прогноза в группе модуляции сердечной сократимости

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 со следующими исходными показателями: 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 больных, выживших и умерших в период наблюдения представлена в таблице 10.

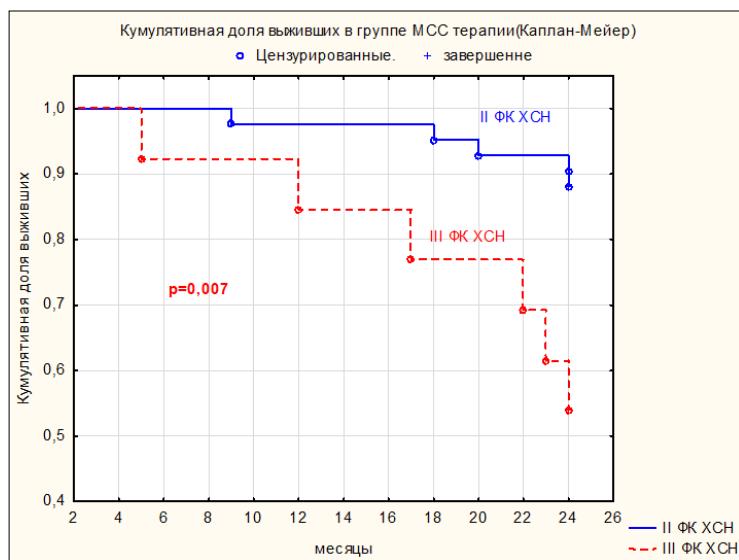
Таблица 10 – ФК ХСН, VE/VCO_2 , NTproBNP, холестерин и относительное содержание лимфоцитов сыворотки крови в подгруппах живых и умерших больных ХСН, получавших МСС терапию: 2 года наблюдения.

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 %)
$p=0,014$		
Содержание NTproBNP, пг/мл		
медиана[Q1;Q3]	987,90[526,75; 1449,00]	1200,00[1094,00; 4670,00]
$p=0,026$		
VE/VCO_2		
среднее \pm СО	32,7 \pm 6,7	41,5 \pm 10,7
$p=0,002$		
Содержание холестерина в сыворотке крови, ммоль/л		
среднее \pm СО	4,2 \pm 0,9	5,0 \pm 0,8
$p=0,006$		
Относительное содержание лимфоцитов в крови, %		
среднее \pm СО	30,8 \pm 8,0	23,2 \pm 9,6
$p=0,009$		

Примечания: n- абсолютное число больных. ФК ХСН- функциональный класс ХСН, NTproBNP- N-концевой предшественник мозгового

натрийуретического пептида, VE/VCO₂ – вентиляторный эквивалент CO₂, CO – стандартное отклонение.

При сравнении выживаемости с применением лог-ранг теста было показано, что пациенты различались в зависимости от исходного значения 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 19).



Количество пациентов с риском достижения первичной конечной точки

Группа пациентов	Срок наблюдения	Дни наблюдения								
		100	200	300	400	500	600	700	800	900
II ФК NYHA (n)	42	42	41	41	41	40	39	37	37	
III ФК NYHA (n)	13	11	11	10	10	8	7	6	6	

Рисунок 19 – Кривые выживаемости пациентов, рассчитанные по методу Каплан-Майера для общей смертности и ТС в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности на момент включения.

Примечание: ФК ХСН- функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Для выявления предикторов наступления первичной и вторичной конечной точек исследования проводился унивариантный и мульвариантный регрессионный

анализ Кокса. Результаты унивариантного регрессионного анализа Кокса для клинических показателей представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты унивариантного анализа Кокса для выявления факторов риска наступления первичной конечной точки исследования

Показатель	Унивариантный анализ		
	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,042	0,981-1,107	0,178
Пол	1,972	0,252-15,404	0,518
Индекс массы тела	1,022	0,913-1,144	0,706
Сахарный диабет	1,709	0,369-7,926	0,493
Курение	1,245	0,330-4,692	0,746
ХОБЛ	2,507	0,541-11,607	0,240
Ишемическая болезнь сердца	4,488	0,574-35,066	0,152
Постмиокардитический кардиосклероз	0,566	0,072-4,424	0,588
Гипергомоцистеинемия	1,486	0,321-6,878	0,613
Фибрилляция предсердий	0,507	0,065-3,963	0,518
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	0,044	0,000-658,671	0,524
Наличие ИКД исходно	1,435	0,380-5,413	0,594
КДО ЛЖ	1,005	0,995-1,015	0,359
КСО ЛЖ	1,005	0,994-1,016	0,389

Продолжение таблицы 11

ФВ ЛЖ	1,002	0,905-1,108	0,974
ФВЛЖ<25% и ФВЛЖ≥25%	1,004	0,306-3,292	0,984
PeakVO ₂	0,910	0,793-1,044	0,177
VE/VCO ₂	1,079	1,023-1,138	0,005
Тест с шестиминутной ходьбой	0,998	0,991-1,005	0,593
Исходное количество госпитализаций из-за декомпенсации ХСН	0,893	0,446-1,787	0,749
NTproBNP	1,0003	1,0001-1,0004	<0,001
ФК ХСН	5,803	1,633-20,618	0,009
Длительность QRS	1,025	0,991-1,061	0,147
Относительное содержание лимфоцитов в крови	0,904	0,838-0,976	0,010
Уровень холестерина в крови	3,263	1,515-7,027	0,003
Уровень натрия в крови	1,082	0,878-1,334	0,460
Локализация электродов в МЖП при имплантации	1,209	0,470-3,109	0,693
Титрация БАБ	1,008	0,218-4,662	0,991
Титрация иАПФ/АРА	1,111	0,339-3,641	0,862

Примечания: ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких, ИКД- имплантированный кардиовертер дефибриллятор, КДО ЛЖ- конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ- конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, PeakVO₂- пиковое потребление кислорода, VE/CO₂- вентиляторный эквивалент CO₂,

NTproBNP- N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, МЖП- межжелудочковая перегородка, БАБ- бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина 1 типа.

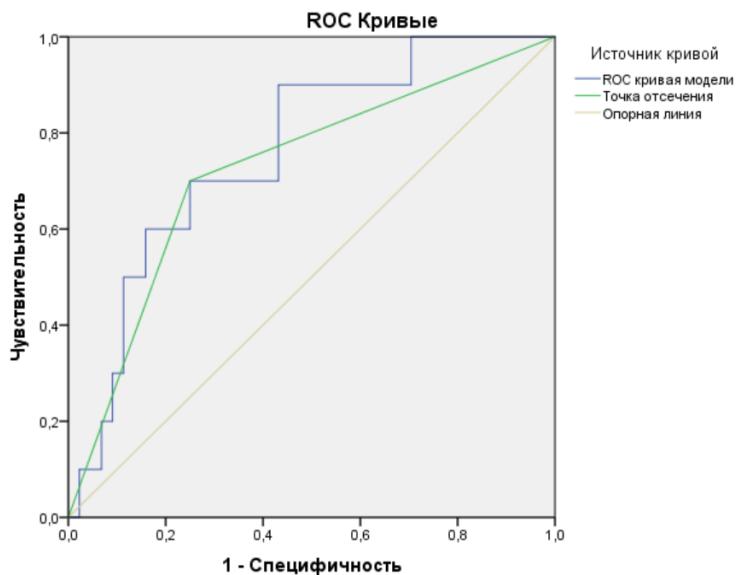
В ходе мультивариантного анализа выявлены 2 независимых предиктора наступления первичной конечной точки в течение 2-х лет наблюдения: исходный ФК ХСН и исходный уровень холестерина в сыворотке крови. Вычислена точка отсечения для холестерина, которая равна 4,6 ммоль/л, чувствительность равна 72,7% и специфичность равна 72,7% [ДИ 1,454-6,225]. Результат мультивариантного анализа представлен в таблице 12.

Таблица 12 – 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	5,102	1,698-12,914	0,003

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

Для оценки прогностической значимости показателей исходного значения ФК ХСН и холестерина сыворотки крови выполнен ROC анализ (рисунок 20).



Площадь под кривой

Переменные	Площадь под кривой	Р-значение	95% ДИ
ФК ХСН и холестерин	0,761	0,010	0,608-0,914
Точка отсечения	0,725	0,027	0,543-0,907

Рисунок 20 – ROC- кривая и площадь под кривой для показателей исходного значения функционального класса хронической сердечной недостаточности и уровня холестерина в сыворотке крови и выбранной точки отсечения.

В ходе ROC анализа установлено, что площадь под ROC-кривой для исследуемой прогностической модели равна 0,761 (95% ДИ: 0,608-0,914, $p=0,010$), что говорит о «хорошем» качестве полученной модели на экспертной шкале AUC [15]. В соответствии с требованиями максимальной суммы чувствительности и специфичности теста ($\max (Se+Sp)$) и минимальной разницы между чувствительностью и специфичностью теста ($\min (Se-Sp)$) была выбрана точка отсечения, для которой построена ROC –кривая. Площадь под кривой равна 0,725 (95% ДИ: 0,543-0,907, $p=0,027$). Чувствительность равна 70%, специфичность равна 75%. Построены кривые Каплана-Майера для прогностической модели (рисунок 21).

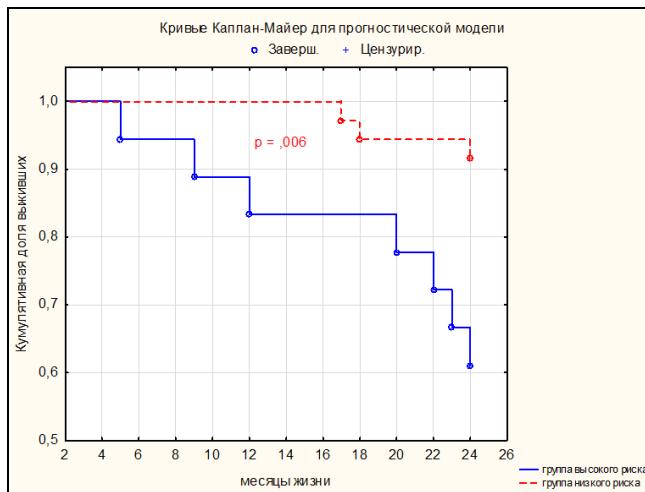


Рисунок 21 – Кривые выживаемости Каплан-Майера в зависимости от исходного значения уровня холестерина сыворотки крови и функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Наступление первичной конечной точки (смертность и ТС) у пациентов, получавших МСС, не зависело от таких часто используемых в различных прогностических моделях параметров, как: пол ($p=0,67$), возраст ($p=0,14$), этиология заболевания ($p=0,25$), фракция выброса левого желудочка ($p=0,91$). Так, выживаемость не различались в подгруппах пациентов, имевших на момент имплантации устройства $\text{ФВ ЛЖ} > 25\%$ и $\text{ФВ ЛЖ} \leq 25\%$ ($p=0,99$). Отключение одного из желудочковых электродов также не повлияло на смертность и/или госпитализации в течение двухлетнего периода наблюдения ($p=0,31$ и $p=0,44$, 12 и 24 месяцев, соответственно).

Вторичной комбинированной конечной точки в течение 24 месяцев наблюдения достигли 18 (33%) пациентов. Госпитализации по причине декомпенсации ХСН в первые 6 месяцев после имплантации устройств были зарегистрированы у 5 (9 %) пациентов по сравнению с 38 (69 %) пациентами до имплантации МСС устройств ($p <0,001$), данный эффект сохранялся в течение 2-х лет наблюдения. Каждые последующие 6 месяцев количество госпитализированных пациентов по причине декомпенсации ХСН не увеличивалось и составило 8 %, 10 % и 9 % на период 12,18 и 24 мес. наблюдения, соответственно (рисунок 22, таблица 13).

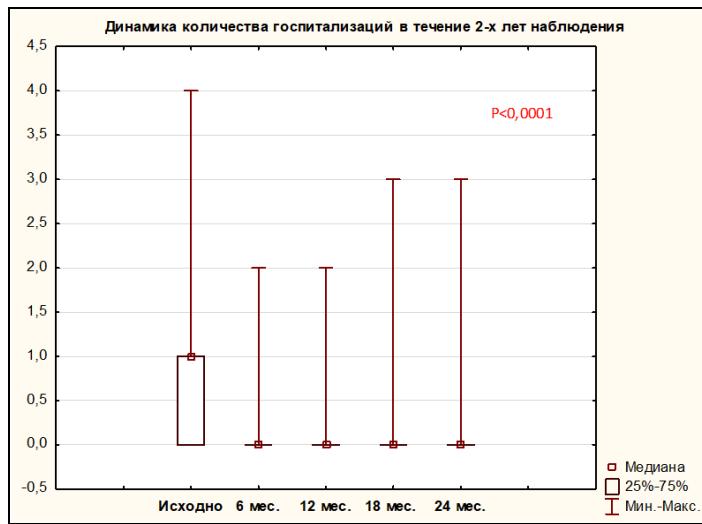


Рисунок 22 – Динамика количества госпитализаций в течение 2-х летнего периода наблюдения.

Таблица 13 – Госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от исходного ФК ХСН: 2 года наблюдения у пациентов, получавших модуляцию сердечной сократимости

Показатель	До имплантации	Наблюдение			
		(-) 6мес	6мес	12мес	18мес
II ФК NYHA					
Количество госпитализаций, n	32	4	2	2	5
Количество госпитализированных пациентов, % (n)	64% (27)	7% (3)	5% (2)	5% (2)	8% (3)
III ФК NYHA					
Количество госпитализаций, n	19	2	2	7	3
Количество госпитализированных пациентов, % (n)	100% (11)	18% (2)	20% (2)	38% (3)	16% (1)

Примечание: ФК ХСН- функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Для выявления факторов риска наступления госпитализации по причине декомпенсации ХСН в течении 2-х лет выполнен регрессионный анализ Кокса. В ходе унивариантного анализа значимыми факторами риска госпитализации 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 исходный ФК ХСН оказался независимым предиктором наступления госпитализации в течение 2-х лет. Относительный риск равен 3,667 (95% доверительный интервал: 1,18-11,398, $p=0,025$). Построены кривые наступления госпитализации (Каплан-Майера) в зависимости от исходного ФК ХСН (рисунок 23).

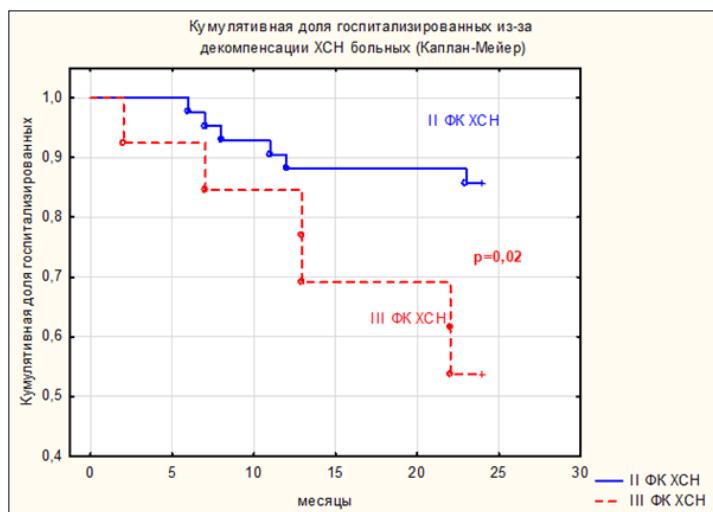


Рисунок 23 – Кривые наступления госпитализации из-за декомпенсации ХСН Каплан-Майера в зависимости от исходного функционального класса хронической сердечной недостаточности.

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: содержание NTproBNP в крови (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 более высокий 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, $p=0,002$). Построены кривые Каплан-Майера наступления вторичной комбинированной конечной точки в зависимости от ФК ХСН (рисунок 24).

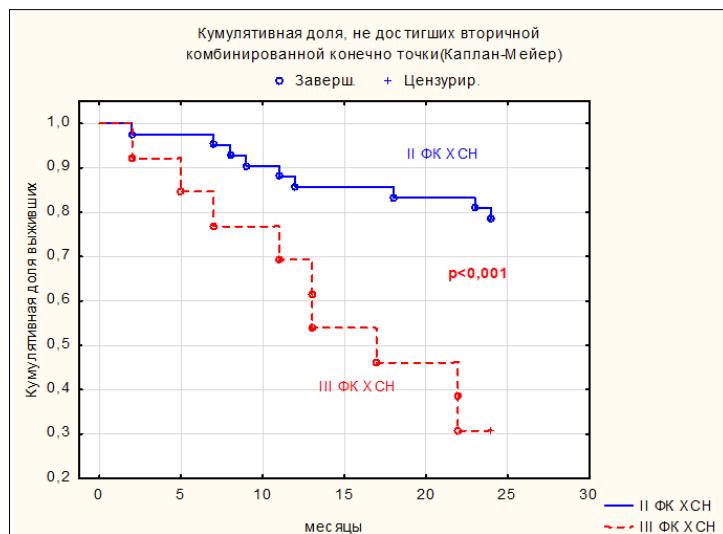


Рисунок 24 – Кривые наступления вторичной комбинированной конечной точки Каплан-Майера в зависимости от исходного функционального класса хронической сердечной недостаточности.

До имплантации устройств для МСС у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM). Средняя годичная и 2-х годичная выживаемость по шкале SHFM составила 97,7 % \pm 1,2 и 93,8 % \pm 11,9, соответственно. Реальная выживаемость в течение 1-го года и 2-х лет в группе исследуемых пациентов составила 94,5 % и 81,8%, соответственно (при исключении пациента, умершего от онкологического заболевания). Сиэтлская модель прогнозирования завышала выживаемость на 3,2 % и 13,8 % в исследуемых точках, соответственно.

3.7 Анализ медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности в группе модуляции сердечной сократимости

Величина дозы (процент от рекомендованной целевой) β -адреноблокаторов (БАБ) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина 1 типа (иАПФ/АРА) и титрация доз этих препаратов представлены на рисунке 25.

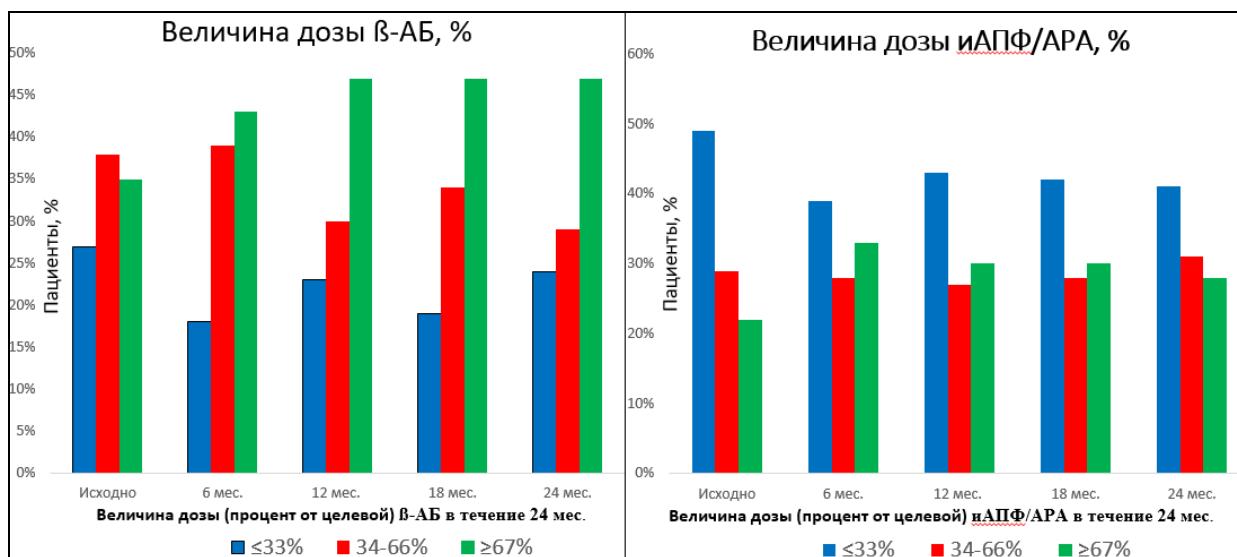


Рисунок 25 – Величина доз препаратов (процент от рекомендованной целевой) БАБ (левая панель) иАПФ/АРА (правая панель) в течение 24 месяцев наблюдения.

Примечание: БАБ- бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ антагонисты рецепторов ангиотензина 1 типа.

Анализ медикаментозной терапии показал значимое увеличение дозы иАПФ и АРА в течение первых 6 месяцев ($p<0,001$) после имплантации устройства 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 26.

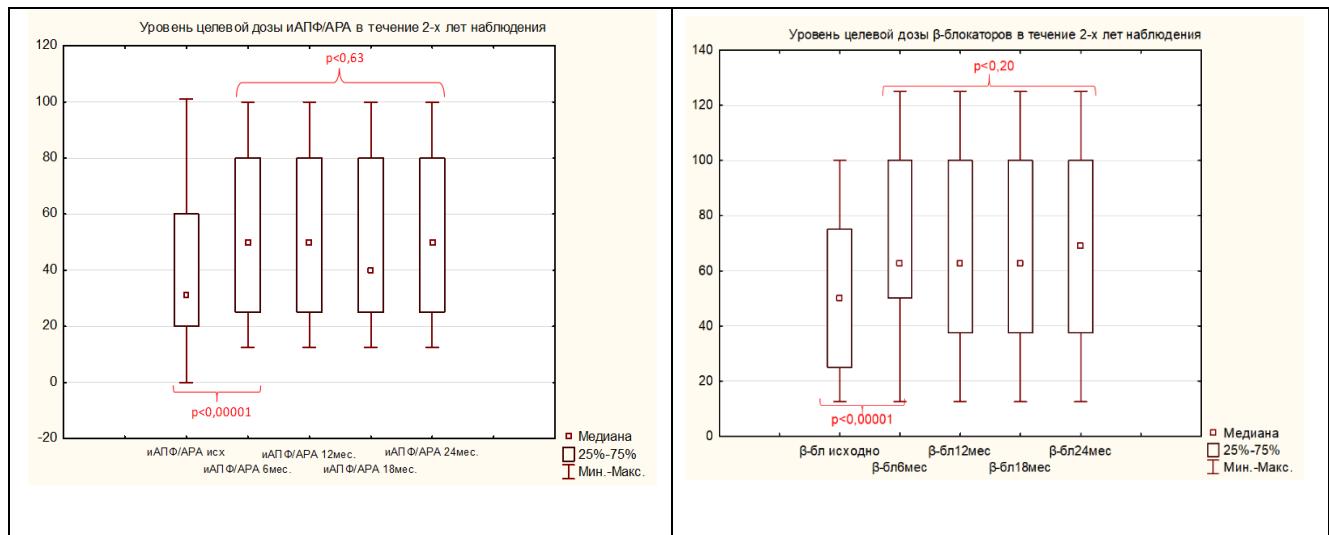


Рисунок 26 – Динамика дозы иАПФ/АРА (левая панель) и БАБ (правая панель) в течение 24 месяцев наблюдения.

Примечание: БАБ- бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ антагонисты рецепторов ангиотензина 1 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%.

3.8 Анализ нежелательных событий в группе модуляции сердечной сократимости и оценка электротерапии при одноэлектродной стимуляции

Интраоперационных осложнений при имплантации МСС не было выявлено. В раннем послеоперационном периоде у одного больного развилось нагноение ложа устройства для МСС, и 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 по этой причине возникла у 48 % пациентов. После отключения желудочкового электрода устанавливали максимальную амплитуду стимуляции с единственного ЖЭ и увеличивали длительность стимуляции до 9-10 часов в сутки. Ревизия системы МСС и замена

обоих ЖЭ на электроды фирмы Biotronik модели Solia S и Safio S была выполнена у 10 пациентов в течение двух лет. У всех пациентов при ревизии были выявлены нарушения изоляции ЖЭ в нескольких местах и обугливание в области дефектов изоляции. После замены электродов подобных нарушений впоследствии не было выявлено.

Для оценки влияния отключения одного ЖЭ на исследуемые показатели пациенты были разделены на группы с работающими одним или двумя ЖЭ. Отдельно были проанализированы первый год наблюдения и 2 года наблюдения; 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 СНиФВ у больных в обеих группах не было выявлено, $p>0,05$ (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика исследуемых показателей у пациентов со стимуляцией одним и двумя желудочковыми электродами

Период	Без отключения электродов	Отключение одного электрода
<i>Функциональный класс XCH, медиана[Q1, Q3]</i>		
Исходно	2 [2; 3]	2[2; 2]
12 мес	2[2; 2]	2[2; 2]
24 мес.	2[2; 2]	2[1; 2]
<i>Концентрация NTproBNP, пг/мл, медиана[Q1, Q3]</i>		
Исходно	1137[542;1749]	1066[728; 1452]
12 мес	446[317; 1326]	748[438; 1571]
18 мес.	551[268; 1653]	478[136; 800]

Продолжение таблицы 14

<i>Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин, среднее±СО</i>		
Исходно	16,9[12,4; 18,2]	16,5[13,4; 21,4]
12 мес	17,2[14,6; 22,9]	20,7[15,9; 24,3]
<i>Конечно-диастолический объем, мл, среднее±СО</i>		
Исходно	264±19	253±14
12 мес	239±17	215±13
24 мес.	223±18	198±14
<i>Конечно-систолический объем, мл, среднее±СО</i>		
Исходно	193±17	188±13
12 мес	167±16	150±12
24 мес.	153±16	127±12
<i>Фракция выброса, %, среднее±СО</i>		
Исходно	23±2	25±1
12 мес	31±2	32±2
24 мес.	31±2	36±2
<i>Число госпитализаций по причине декомпенсации ХЧН, медиана[Q1, Q3]</i>		
Исходно	1[0; 1]	1[0; 2]
12 мес	0[0; 0]	0[0; 0]
24 мес.	0[0; 0]	0[0; 0]

Примечание: СО – стандартное отклонение

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

В настоящее время очевидно, что несмотря на многокомпонентную базовую медикаментозную терапию пациенты с сердечной недостаточностью имеют весьма неблагоприятный прогноз. Именно поэтому идет поиск способов повышения систолической функции и улучшения диастолической составляющей при сердечной недостаточности. МСС представляет собой метод, влияющий на отдельные маркеры прогноза и тяжести сердечной недостаточности, однако его влияние на выживаемость пациентов с СНиФВ не была доказана [65]. Метод постоянно эволюционирует и представляет большой интерес с позиций повышения потенциала воздействия в отдельных подгруппах больных и повышения числа респондеров по таким показателям как госпитализации из-за ХСН, качество жизни, инверсия ремоделирования сердца и выраженность ХСН. Метод сегодня является аддитивным, и может рассматриваться только в совокупности с уже доказанными подходами, позитивно влияющими на прогноз, а именно - с полноразмерной медикаментозной терапией и имплантацией ИКД. Определенный скептицизм вызывало наличие большого количества электродов в полости правого желудочка, возрастающие на этом фоне риски тромбоза ПЖ и развития тяжелой недостаточности трехстворчатого клапана. Все это послужило основанием изучить эффективность и безопасность МСС в ходе ее двухлетнего применения на выборке пациентов с СНиФВ, курируемых специалистами по сердечной недостаточности. Последнее обстоятельство позволило удерживать медикаментозную терапию на должном уровне и своевременно определять показания к иным вмешательствам, продлевающим жизнь пациентам в этой подгруппе.

Данное исследование показало, что применение МСС у большинства больных с СНиФВ II и III ФК было ассоциировано с улучшением и стабилизацией клинического течения ХСН, снижением ФК ХСН, числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, повышением толерантности к физической

нагрузке, улучшением эхокардиографических параметров левого желудочка и маркера миокардиального стресса NTproBNP.

Любой новый метод терапии должен применяться максимально целенаправленно, поэтому в нашей работе был предпринят поиск «идеального» респондера на кардиомодулирующую терапию. С нашей точки зрения, следовало изучить ассоциацию наиболее известных факторов риска течения СНиФВ с исходами МСС в течение двух лет. В связи с этим мы проанализировали такие факторы как этиология, сопутствующие состояния, терапия СНиФВ, выраженность СН и снижения толерантности к физической нагрузке.

Анализ исследуемых параметров в группе МСС в зависимости от этиологии СНиФВ показал, что у больных с анамнезом ИБС, ПИКС были значимо большие значения NTproBNP спустя 6, 12 и 18 месяцев, и меньшие значения peakVO₂ исходно и через 6 месяцев после имплантации МСС устройств. Полученные данные не были отмечены ранее в публикациях, касающихся кардиомодулирующей терапии. Положительная динамика эхокардиографических показателей была выявлена в обеих группах, однако кривая уменьшения объемов левого желудочка была значимо более выражена в группе больных с некоронарогенной СНиФВ. Исходно более высокие значения КДО и КСО ЛЖ в этой группе значимо уменьшились в первые 6 месяцев после имплантации с дальнейшим уменьшением к концу 2-го года наблюдения, в то время как у пациентов с ишемической СНиФВ были исходно меньшие значения объемов левого желудочка, и кривая динамики объемов была более пологой. Фракция выброса левого желудочка значимо увеличилась в обеих группах, однако значения ФВ ЛЖ были достоверно выше в группе больных СНиФВ некоронарогенной этиологии через 12 и 24 месяцев наблюдения. Важно отметить, что несмотря на различия клинического ответа на МСС у пациентов с ХСН различной этиологии, наличие ИБС, ПИКС не оказывало значимого отрицательного влияния на исходы течения сердечной недостаточности (смерть и госпитализации по причине декомпенсации ХСН). Статистически-значимых различий показателей у больных с ишемической и некоронарогенной СНиФВ в

группе контроля не было выявлено. В опубликованных наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях по модуляции сердечной сократимости не представлены данные о влиянии этиологии СНнФВ на течение СН и обратное ремоделирование миокарда, а также исходы СНнФВ [23, 49]. Результаты исследований описаны для пациентов с СНнФВ, с узким QRS комплексом вне зависимости от этиологии заболевания.

Существенное влияние на прогноз и выраженность ремоделирования сердца оказывает современная терапия [8, 13, 76, 91]. В связи со стабилизацией статуса на фоне первых месяцев МСС удалось активизировать титрацию базовых препаратов, поэтому в течение первых 6 месяцев отмечалось значимое увеличение дозы иАПФ/АРА и БАБ, далее дозы этих препаратов существенно не менялись. Помимо этого, у 27 % пациентов удалось снизить дозу петлевых диуретиков на 25-50 %, что подтверждает существенное улучшение их статуса. Отсутствие существенной динамики доз основных групп лекарственных препаратов для лечения ХСН в период с 6-24 мес. наблюдения, в то время как продолжалась положительная динамика выраженности СН, улучшение лабораторных и эхокардиографических показателей, позволяет сделать заключение о том, что мы имели дело со вкладом в положительную динамику течения СНнФВ не только медикаментозной терапии, но и МСС. Также было проанализировано возможное влияние титрации бета-адреноблокаторов и иАПФ/АРА в течение первого года наблюдения на выживаемость и госпитализации по причине декомпенсации ХСН, а также на уменьшение объемов и увеличение фракции выброса ЛЖ, и не получили статистически значимой взаимосвязи между этими событиями.

В опубликованных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных МСС (HF-FIX-5, HF-FIX-5 подгруппа с ФВ 25-45 %, HF-FIX-5C) было показано, что лучший ответ на такую терапию был у больных с ФВЛЖ 25-45% [23, 26, 49]. Анализ экономической целесообразности применения МСС у больных с СНнФВ в 2019 г. [89] также показал экономическое преимущество

имплантации МСС устройств в этой группе по сравнению с традиционной медикаментозной терапией. В когорту пациентов представленной работы не попали лица с ФВ ЛЖ $>35\%$. В нашей работе был проведен анализ динамики исследуемых показателей в зависимости от ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ $>25\%$ и ФВ ЛЖ $<25\%$), который не показал значимых различий в ФК ХСН, количестве госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, PeakVO₂ и NTproBNP. У больных с ФВ ЛЖ более 25 % наблюдалась закономерно меньшие значения объемов левого желудочка. Различий исходов течения СНнФВ при величине ФВ ЛЖ более или менее 25 % выявлено не было.

Полученный в проведенном исследования опыта показал необходимость имплантации ИКД больным до начала МСС терапии в соответствии с национальными и Европейскими рекомендациями [8, 76]. У 10 (18 %) пациентов в течение двухлетнего периода наблюдения ФВ ЛЖ колебалась в пределах 35-40 %, что оказалось препятствием для имплантации ИКД, поскольку показатели ФВ ЛЖ этих пациентов выпадали из традиционных показаний к первичной профилактике ВСС. При этом в дальнейшем был обнаружен случай ВСС, несмотря на улучшение ФВ ЛЖ (ФВ возросла с 35 % до 43 % на фоне МСС). Еще два случая ВСС произошли у больных, получавших МСС терапию и находящихся в листе ожидания имплантации ИКД. Таким образом, трое больных в нашем исследовании умерли от ВСС без предшествующего прогрессирования ХСН.

За два года наблюдения у половины больных, которым были имплантированы устройства МСС, были выявлены нарушения изоляции желудочковых электродов, что потребовало отключения одного ЖЭ. При отключении одного ЖЭ субъективно большинство пациентов отмечали ухудшение самочувствия, снижение толерантности к физической нагрузке, испытывали дискомфорт при появлении мышечной стимуляции и неудобства, связанные с дополнительными визитами в клинику. Однако динамика объективных показателей и эхокардиографических параметров в течение 2-х лет наблюдения не различалась в группах с одним и двумя желудочковыми электродами. Отсутствие значимой динамики отчасти может быть связано с тем,

что у 40% больных с нарушениями изоляции ЖЭ было повреждение сразу 2-х электродов, и им была выполнена ускоренная замена обоих электродов. Данные нашего исследования соотносятся с данными S. Röger и соавт. [79], которые сравнивали 2 группы пациентов с одним и двумя желудочковыми электродами (23 и 25 больных в каждой группе соответственно) и оценивали пиковое потребление кислорода, ФК ХСН (NYHA), качество жизни, и также не получили каких-либо различий. Важно отметить, что все исходно имплантированные электроды были одной модели и фирмы –изготовителя, и при замене электродов на электроды другой модели и фирмы –изготовителя таких побочных эффектов более не наблюдалось. Описанные результаты исследования S. Röger и соавт. также подтверждают наши подозрения в отношении первоначально имплантированных нами электродов. В презентациях, касающихся работы устройств, есть указания на то, что на устройствах Optimizer IVs имеются выступающие части, которые могли способствовать трению и повреждению изоляции эндокардиальных электродов. Такие недостатки устройства были исправлены при создании Optimizer Smart. Однако нам пришлось выполнить замену обоих ЖЭ на втором году наблюдения у пациента с имплантированным устройством Optimizer Smart в связи с нарушением изоляции обоих желудочковых электродов. Полученные результаты, возможно, будут иметь значение в будущем при оптимизации устройств МСС и выборе эндокардиальных электродов для имплантации.

Сравнительный анализ исследованных параметров в группе МСС и группе контроля показал, что положительная статистически значимая динамика большинства исследуемых показателей наблюдалась в группе МСС и не отмечалась в группе контроля при соблюдении условия, что все больные наблюдались в специализированной клинике сердечной недостаточности и получали оптимальную медикаментозную терапию согласно существующим рекомендациям [13]. Значимых различий ФК ХСН, числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в двух группах в течение 2-х лет не было, но в группе МСС терапии отмечалась достоверная положительная динамика ФК ХСН, а в группе контроля нет. Дистанция теста 6-минутной ходьбы через 2 года была

выше в группе МСС по сравнению с группой контроля. Пиковое потребление кислорода было значимо выше в группе МСС через 12 месяцев наблюдения. За два года наблюдения была выявлена отчетливая положительная динамика размеров, объемов и ФВ ЛЖ в группе МСС. В группе контроля динамики эхокардиографических показателей не было. ФВ ЛЖ через два года была выше в группе МСС терапии, в остальных временных точках значимых различий не было выявлено. Сократимость правого желудочка оценивалась по систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана и существенно не менялась в течение 2-х лет в обеих группах. Однако в группе МСС прослеживалась тенденция к увеличению ТАРСЕ, а в группе контроля этот показатель снизился, что свидетельствует о закономерном снижении функции ПЖ, несмотря на полноценную медикаментозную терапию. Значения ТАРСЕ были выше в группе МСС по сравнению с группой контроля через 24 месяца. Похожие результаты были получены при анализе подгруппы «случай-контроль», однако в этой подгруппе определялись значимые различия КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ и ТАРСЕ через 2 года наблюдения. Такие же изменения были получены у больных с ишемической СНиФВ в подгруппе «случай-контроль».

До имплантации МСС устройств у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM). Средняя годичная и 2-х годичная выживаемость по шкале SHFM составила 97,7 % \pm 1,2 и 93,8 % \pm 11,9, соответственно. Реальная выживаемость пациентов с СНиФВ II-III ФК, синусовым ритмом и имплантированными устройствами МСС в представленном одноцентровом, проспективном нерандомизированном наблюдательном исследовании за первый и второй год составила 95% и 80% (81,8% без пациента, умершего от онкологического заболевания) соответственно. Сиэтлская модель прогнозирования завышала выживаемость на 3,2 % и 13,8 % в исследуемых точках, соответственно. Вторичная комбинированная конечная точка в течение 2 лет была достигнута у трети пациентов. Сравнительный анализ выживаемости и достижения вторичной комбинированной конечной точки в течение 2-х лет в группе МСС и группе контроля не показал значимых различий, $p>0,05$.

В данной работе было показано различное изменение экспрессии генов, кодирующих белки калиевых каналов у лиц с инверсией ремоделирования сердца и без инверсии ремоделирования сердца на фоне МСС, а именно увеличение экспрессии генов KCNJ4 и KCNK6. Однако не было выявлено увеличения экспрессии РНК-генов кардиоспецифических белков, участвующих в транспорте ионов Ca^{2+} (SERCA-2a, phospholamban, and RyR2), или уменьшения экспрессии генов натрийуретических пептидов А и В, которое было показано ранее на фоне терапии МСС [31], и которое косвенно указывало на возможное уменьшение механического напряжения, возникающее на фоне прогрессирования сердечной недостаточности. Так, уменьшение чрезмерного растяжения миокарда может приводить к снижению экспрессии белков, отвечающих за механическое растяжение и, таким образом, предотвращать прогрессирование СН.

KCNJ4 – относятся к классическим калиевым каналам внутреннего выпрямления или Kir (inward rectifying K^+ -channels), так как эти каналы пропускают преимущественно входящий в клетку ток ионов калия. В физиологических условиях каналы Kir пропускают высокоамплитудный ток, когда мембрана гиперполяризована, и малоактивны при ее деполяризации. При высоком уровне экспрессии калиевых каналов, отвечающих за формирование токов внутреннего выпрямления, потенциал покоя клеток будет близким к равновесному потенциалу для K^+ , и в них не будет наблюдаться спонтанная электрическая активность [4]. Электрофизиологические характеристики каналов Kir определяют их роль в поддержании потенциала покоя и регуляции возбудимости клеток. Классические Kir-каналы экспрессируются в кардиомиоцитах предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, стабилизируют потенциал покоя кардиомиоцитов, принимают участие в поддержании деполяризации в фазу плато потенциала действия кардиомиоцитов.

KCNK6 относятся к K^+ -каналам утечки или двупоровым K^+ -каналам, кодируемым генами семейства KCNK. Функция этих каналов заключается в постоянном выходе ионов K^+ из клетки по градиенту концентрации, независимо от мембранныго потенциала, концентрации ионов Ca^{2+} в среде и клетке.

Интенсивность выходящего потока ионов калия может изменяться в зависимости от напряжения кислорода (pO_2), pH цитозоля и внеклеточной среды, а также механического воздействия на клетку (растяжение или сжатие) и химического воздействия на рецепторы, связанные с G- белком. Благодаря работе этих каналов сохраняется необходимый уровень ионов K^+ внутри клетки, что обеспечивает ее жизнеспособность и эффективное функционирование [20].

Полученные данные требуют дальнейшего изучения с учетом полученных различий с ранее опубликованными результатами исследования эндомиокардиальных биопсий образцов миокарда пациентов, получавших терапию МСС. Кроме того, небольшое количество пациентов, у которых была выполнена эндомиокардиальная биопсия, различные сроки выполнения повторных биопсий также могут оказывать влияние на данные результатов исследований.

Анализ базы данных, включая известные предикторы неблагоприятного прогноза у больных на фоне МСС в течение 2-х лет наблюдения показал, что III ФК ХСН в сравнении с II ФК и более высокий исходный уровень холестерина в сыворотке крови являются независимыми предикторами наступления первичной конечной точки (смерть и ТС). Построена модель прогнозирования наступления первичной конечной точки, включающая оба эти показателя. Поскольку большинство больных, получавших терапию МСС, имели ишемическую этиологию СНиФВ, нами была проанализирована терапия статинами, которую получали 80% исследованных больных: Аторвастатин 82% и Розувастатин 18%. Медиана дозы, 25% и 75% квартили для Аторвастатина были исходно 20 [20; 20] мг, а для Розувастата – 10 [10; 17,5] мг. Все пациенты с ИБС, ПИКС принимали статины без целенаправленного достижения целевых значений холестерина и его фракций. Согласно Национальным и Европейским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [5, 57] больные с ИБС, ПИКС имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и должны получать статины с достижением целевых значений ЛПНП. С другой стороны - больные СНиФВ исходно имеют

серьезные коморбидные состояния, требующие соответствующего лечения, получают массивную терапию сердечной недостаточности, антикоагулянтную терапию при наличии показаний, и достижение целевых доз статинов является зачастую затруднительным из-за лекарственных взаимодействий, нарушения функции печени, а также снижения комплаентности на фоне приема большого количества дорогостоящих препаратов. Подавляющее большинство умерших больных (90%) имели ишемическую этиологию СНиФВ, и достоверно большее содержание холестерина в крови. В ходе ROC анализа была определена точка отсечения для исходного уровня холестерина крови, которая составила 4,6 ммоль/л. Полученные данные и относительный риск летального исхода у больных с высоким содержанием холестерина в крови указывают на пользу назначения и титрации доз статинов пациентам СНиФВ ишемической этиологии. Назначение статинов пациентам СНиФВ неишемической этиологии не показано в соответствии с настоящими рекомендациями.

Помимо независимых предикторов, выявлены факторы риска наступления летального исхода: содержание NTproBNP в сыворотке крови, VE/VCO₂, относительное содержание лимфоцитов в крови. В группе умерших больных наблюдались значимо большие уровни NTproBNP и меньшее содержание лимфоцитов в сыворотке крови. Интересно, что показатель VE/VCO₂, определяемый во время КРТ, а не привычный показатель PeakVO₂, показал свою значимость в отношении летального исхода в ходе унивариантного анализа. В настоящее время доказано, что показатель VE/VCO₂ имеет высокую прогностическую значимость у больных ХСН, а значение VE/VCO₂>34 является пограничным, разделяющим благоприятное и неблагоприятное течение ХСН [3, 36, 40]. Среднее значение и стандартное отклонение показателя VE/VCO₂ в группе умерших больных было 41,5±10,7.

Уменьшение относительного содержания лимфоцитов в крови у больных ХСН также считается надежным прогностическим маркером неблагоприятного прогноза и было описано еще в 60-х годах прошлого века [10, 47, 54, 56]. Связь лимфопении с неблагоприятным исходом у больных ХСН объясняется

несколькими механизмами. Известно, что лимфоциты играют решающую роль в модуляции воспалительной реакции при формировании атеросклероза [54]. Во время ишемии миокарда активация иммунной системы может сопровождаться увеличением апоптоза лимфоцитов в участках атеросклеротического поражения и способствует прогрессированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Лимфопения может также усугубляться при перераспределении Т-клеток из кровеносного русла в лимфоидные ткани [56]; которое может вызывать последующую компенсаторную пролиферацию лимфоцитов и увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Еще одним из возможных объяснений является увеличение уровня кортизола в крови в ответ на миокардиальный стресс, что приводит к снижению относительного содержания лимфоцитов крови [10].

Унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ Кокса выявил факторы риска наступления госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и вторичной комбинированной конечной точки исследования: КСО ЛЖ, III ФК ХСН, NTproBNP и относительное содержание лимфоцитов в сыворотке крови с III ФК ХСН соответственно. КСО ЛЖ, как известно, является не только мишенью воздействия электрофизиологической терапии при ХСН, но и хорошо известным фактором неблагоприятного прогноза [88]. В результате мультивариантного анализа независимый предиктор наступления госпитализаций и вторичной комбинированной конечной точки в течение 2-х лет на фоне МСС также оказался исходный III функциональный класс ХСН. Таким образом, по результатам нашего исследования «идеальным» респондером на МСС является больной II ФК неишемической СНиФВ, получающий оптимальную медикаментозную терапию и имеющий ИКД. Коррекция липидного спектра и по возможности достижение целевых значений холестерина и его фракций является обязательной для больных ИБС, ПИКС в соответствии с текущими рекомендациями и должна рутинно осуществляться у этой категории пациентов. Меньшие значения NTproBNP, и более высокое содержание лимфоцитов крови, а также меньшие значения VE/VCO₂, полученные в результате КРТ, увеличивают вероятность положительного ответа на кардиомодулирующую терапию.

Ограничения исследования

Исследование исходно носило наблюдательный характер, и включенные пациенты не были рандомизированы в группы.

У части пациентов не был имплантирован ИКД, и при наступлении смерти вне стационара не исключен вклад нарушений ритма сердца.

Выборка пациентов включала преимущественно мужчин, что не позволило оценить гендерные особенности использования МСС.

У большинства больных были имплантированы устройства МСС IV поколения, для которых работа устройства была возможна исключительно при наличии синусового ритма.

Выводы

1. Применение кардиомодулирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на протяжении 24 месяцев на фоне оптимальной медикаментозной терапии ассоциировано с улучшением и стабилизацией клинического течения хронической сердечной недостаточности, снижением функционального класса сердечной недостаточности, снижением 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 N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в группе модуляции сердечной сократимости на протяжении 24 месяцев. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью неишемического генеза на фоне кардиомодулирующей терапии отмечалось более выраженное уменьшение объемов и увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом.
2. Двухлетняя выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне сочетания оптимальной медикаментозной и кардиомодулирующей терапии соответствует таковой у пациентов без имплантации кардиомодулирующей терапии (80% против 89%, $p>0.05$).
3. В течение 2 лет наблюдения у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне кардиомодулирующей терапии отмечается обратное ремоделирование левого желудочка. Так, отмечается уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка на более чем 15% у 61% пациентов, снижение конечно-диастолического объема левого желудочка более чем на 15% у 45% пациентов, достоверный прирост фракции выброса

левого желудочка в среднем на $7,3\pm9\%$ в исследуемой группе. В тоже время, не выявляется значимой положительной динамики объемных показателей и систолической функции левого желудочка в группе контроля.

4. Неишемическая этиология хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка и II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца) являются факторами, указывающими на возможность более эффективного воздействия кардиомодулирующей терапии. III функциональный класс независимо от этиологии сердечной недостаточности является прогностическим фактором любого из неблагоприятных событий: смерть, трансплантация сердца, срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора по причине желудочковых тахиаритмий, госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности.
5. Улучшение сократимости миокарда левого желудочка через 12 месяцев после инициации кардиомодуляцирующей терапии ассоциировано с увеличением экспрессии генов калиевых каналов KCNK6 и KCNJ4.

Практические рекомендации

1. При рассмотрении показаний к имплантации устройств для модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка важно отдавать предпочтение больным с II функциональным классом хронической сердечной недостаточности, не дожидаясь прогрессирования сердечной недостаточности. Высокие значения N- концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и вентиляторного эквивалента углекислого газа, 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 ишемической кардиомиопатией, III функциональным классом хронической сердечной недостаточности на фоне оптимальной медикаментозной терапии и высокими значениями N- концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида имеют более низкую вероятность положительного ответа на кардиомодулирующую терапию.
2. При традиционных показаниях к первичной профилактике внезапной сердечной смерти целесообразно имплантировать кардиовертер-дефибриллятор, вне зависимости от эффективности модуляции сердечной сократимости в отношении фракции выброса левого желудочка.
3. Определены неоптимальные стимулирующие электроды для использования в системе кардиомодуляции, применение которых ассоциировано с высокой частотой нарушения изоляции.

Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖЭ – желудочный электрод

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина

ИКД – имплантированный кардиовертер- дефибриллятор

КДО – конечно-диастолический объем

КСО – конечно-систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

МСС – модуляция сердечной сократимости

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СР – саркоплазматический ретикулум

СНиФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

БАБ – бета-адреноблокаторы

dP/dt max – скорость нарастания внутрижелудочкового давления в фазу изометрического сокращения

2D STE – спекл-трекинг эхокардиография

NTproBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

PeakVO₂ – пиковое потребление кислорода

VE/VCO₂ – вентиляторный эквивалент углекислого газа

Список литературы

1. Артемьева, Е. Г. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности / Е. Г. Артемьева, Е. В. Фролова // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 40-43.
2. Бабанская, Е. Б. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске / Е. Б. Бабанская, Л. В. Меньшикова, Л. С. Дац // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5. – С. 25–28.
3. Березина, А. В. Кардиопульмональное тестирование в кардиологии /А. В. Березина, А. В. Козленок // Трансляционная медицина. – 2014. – № 2. – С. 13-17.
4. Еремеев, А. М. Методические рекомендации к лабораторным работам по Медицинской биофизике / А. М. Еремеев, А. А. Еремеев, А. В. Яковлев, Х. Л. Гайнутдинов /–Казань: Казан. ун-т, 2019. – Учебно- методическое пособие. –53с.
5. Козиолова, Н. А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н. А. Козиолова [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 14-21.
6. Кухарчук, В. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр / В. В. Кухарчук [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т.1, № 38. – С. 7-42.
7. Майлян, Д. Э. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Д. Э. Майлян, В. В. Коломиец // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 9. – С. 78-85.
8. Мареев, В. Ю. Клинические Рекомендации ОССН - РКО - РМТОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8-158.

9. Поляков, Д. С. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА –Д – ХСН) / Д. С. Поляков [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 5. – С. 299–305.
10. Прокопова, Л. В. Калькулятор «Доступный прогноз»- способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Л. В. Прокопова, М. Ю. Ситникова // Кардиология– 2018. – Т. 58, № 5S. – С. 30-36
11. Рябов, И. А. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. фундаментальные механизмы и результаты клинического применения / И. А. Рябов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 26-32.
12. Сергеева, Е. М. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени / Е. М. Сергеева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т.16, № 4. – С. 32–34.
13. Ситникова, М. Ю. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUssian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью / М. Ю. Ситникова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 78, № 10S. – С. 9-19.
14. Смирнова, Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области / Е. А. Смирнова // Российский кардиологический журнал. –2010. – № 2. – С. 78–83.
15. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

16. Ускач, Т. М. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий / Т. М. Ускач [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2S. – С. 4–14.
17. Фомин, И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II) / И. В. Фомин [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 112–115.
18. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 7–13.
19. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И. В. Фомин [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7-77.
20. Циркин, В. И. Нейрофизиология: основы нейрофизиологии : учебник для вузов / В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2020. — 504 с.
21. Шакирова, Р. М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в Республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности / А. С. Галявич, Г. М. Камалов // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 72–73.
22. Abraham, W. T. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea / W. T. Abraham [et al.] / JACC Heart Fail. – 2015. – Vol. 3, № 5. – Р. 360–369.
23. Abraham, W. T. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation / W. T. Abraham [et al.] / JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6, № 10. – Р. 874–883.
24. Abraham, W. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure / W. T. Abraham [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. –Р. 1845-1853.

25. Abraham, W. T. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction / W. T. Abraham [et al.]// JACC Heart Fail. – 2015. –Vol. 3, № 6. – P. 487–496.
26. Anker, S. D. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction / S. D. Anker [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21, № 9. – P. 1103-1113.
27. Auricchio, A. Long- term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay / A. Auricchio [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 12. – P. 2026-2033.
28. Borggrefe, M. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure / M. Borggrefe [et al.] // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 8. –P. 1019-1028.
29. Braunwald, E. ACE inhibitors--a cornerstone of the treatment of heart failure / E. Braunwald / N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325, № 5. – P. 351-353.
30. Burkhoff, D. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility modulation in vitro and in vivo / D. Burkhoff [et al.]// Heart Fail Rev. – 2001. –Vol. 6, № 1. – P. 27-34.
31. Butter, C. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure / C. Butter [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, № 18. – P. 1784-1789.
32. Butter, C. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption / C. Butter [et al.] // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 137–142.
33. Cazeau, S. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay / S. Cazeau [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol 344, № 12. – P. 873–880.
34. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9146. – P. 9–13.

35. Cleland, J. G. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure / J. G. Cleland [et al.] // European Heart Journal. –2013. –Vol. 34, № 46. –P. 3547–3456.
36. Corrà, U. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in HF / U. Corrà [et al.] / European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 3–15.
37. Dahlstrom, A. Observations on adrenergic innervation of dog heart / A. Dahlstrom, K. Fuxe, M. Mya-Tu // Am J Physiol. –1965. –Vol. 209, № 4. – P. 689-692.
38. Ferrari, R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari // Arch Intern Med. – 2006. – Vol.166, № 6. – P. 659-666.
39. Flather, M. D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather [et al.] // Eur Heart J. –2005. – Vol. 26, № 3. – P. 215–225
40. Francis, D. P. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂ / D. P. Francis [et al.] // European Heart Journal. – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 151-161.
41. Girerd, N. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey / N. Girerd [et al.] // JACC Heart Fail. – 2018. –Vol. 6, №4. – P. 273–285

42. Gomez, A. M. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure / A. M. Gomez [et al.] // Science. –1997. – Vol. 276, № 5313 – P. 800-806.
43. Gupta, R. C. Ca₂₊ -binding proteins in dogs with heart failure: effects of cardiac contractility modulation electrical signals / R. C. Gupta [et al.] // Clin Transl Sci. – 2009. – Vol. 2, № 3. – P. 211-215.
44. Habecker, B. A. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease / B. A. Habecker [et al.] // J Physiol. – 2016. – Vol. 594, № 14. – P. 3853–3875.
45. Higgins, S. L. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias / S. L. Higgins [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 8. – P. 1454–1459.
46. Hjalmarson, A. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 10. –P. 1295-1302.
47. Hurdle, A. D. F. Occurrence of lymphopenia in heart failure / A. D. F. Hurdle, O. H. B. Gyde, J. M. T. Willoughby // J Clin Pathol. – 1966. – Vol. 19, № 1. – P. 60–64.
48. Imai, M. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure / M. Imai [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 21. – P. 2120-2128.
49. Kadish, A. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure / A. Kadish [et al.] // Am Heart J. – 2011. – Vol. 161, № 2. – P. 329–337.

50. Kawano, H. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart / H. Kawano, R. Okada, K. Yano // Heart vessels. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 32-39.
51. Konstam, M. A. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M. A. Konstam [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374, № 9704. – P. 1840-1848.
52. Kumarswamy, R. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway / R. Kumarswamy [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, № 9. – P. 1067–1075.
53. Kwong, J. S. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. S. Kwong, J. E. Sanderson, C. M. Yu // Pacing Clin Electrophysiol. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 1111-1118.
54. Li, J. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology / J. Li, K. Ley // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 40-49.
55. Linde, C. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure results from the Multisite Stimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC)study / C. Linde [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 111-118.
56. Liu, E. W. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / E. W. Liu [et al.] // J Card Fail. – 2009. – Vol 15, № 9. – P. 782-789.
57. Lyan, A. R. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure / A. R. Lyan, M. A. Samara, D. S. Feldman // Nat Rev Cardiol. – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 584-598.
58. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European

- Atherosclerosis Society (EAS), / F. Mach [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111-118.
59. Maier, L. S. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the heart / L. S. Maier // *Adv Exp Med Biol.* – 2012. – Vol. 740. – P. 685-702.
60. McMurray, J. J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993-1004.
61. Molina, C. E. Profibrotic, Electrical, and Calcium-Handling Remodeling of the Atria in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation / C. E. Molina [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1383.
62. Mora, M. T. Ca²⁺ Cycling Impairment in heart failure is exacerbated by fibrosis: insights gained from mechanistic simulations / M. T. Mora [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1194.
63. Morita, H. Long-term effects of non-excitatory cardiac contractility modulation electric signals on the progression of heart failure in dogs / H. Morita [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P.145-50.
64. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93, № 9. – P. 1137–1146.
65. Nadeem, M. All-cause mortality outcomes of usage of cardiac contractility modulation in patients with dilated cardiomyopathy ineligible for cardiac resynchronization therapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / M. Nadeem [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 9. P. 10627.
66. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277-314.
67. Neelagaru, S. B. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS

- duration / S. B. Neelagaru [et al.] // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, №10. – P. 1140-1147.
68. Packer, M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study / M. Packer [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, №17. – P. 2194–2199.
69. Pappone, C. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure / C. Pappone [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 418–427.
70. Pappone, C. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / C. Pappone [et al.] // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90, № 12. –P. 1307-13.
71. Pitt, B. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction / B. Pitt [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, № 14. –P. 1309–1321.
72. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355, № 9215. – P. 1582-1587.
73. Pitt, B. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure / B. Pitt [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709–717.
74. Poggio, R. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature / R. Poggio [et al.] // Am Heart J. – 2010. – Vol. 160, № 6. – P. 1004-1014.
75. Ponikowski, P. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure / P. Ponikowski [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 889–894.

76. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // European Heart Journal. – 2016. –Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
77. Poole-Wilson, P. A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial / P. A. Poole-Wilson [et al.] // The Lancet. –2003. – Vol. 362, № 9377. – P. 7–13.
78. Rastogi, S. Effects of Chronic Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals on Cytoskeletal Proteins and Matrix Metalloproteinases in Dogs with Heart Failure / S. Rastogi [et al.] // Cardiology. –2008. –Vol. 110, № 4. – P. 230–237.
79. Röger, S. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads / S. Röger [et al.] // J Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 1. P. 326-332.
80. Singh, R. M. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review / R. M. Singh, E. Cummings, C. Pantos // Heart Fail Rev. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 843-859.
81. Sipahi, I. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials / I. Sipahi [et al.] // American Heart Journal. – 2012. – Vol. 163, № 2. – P. 260–267.
82. Sossalla, S. Inhibition of elevated Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium / S. Sossalla, N. Fluschnik // CircRes. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1150-1151.
83. Stix, G. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure / G. Stix [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol.25, № 8. – P. 650–655.
84. Vaduganathan, M. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the

- EVEREST trial / M. Vaduganathan [et al.] // Circ Heart Fail. – 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 750-758.
85. Vinogradova, T. M. Dual Activation of Phosphodiesterases 3 and 4 Regulates Basal Spontaneous Beating Rate of Cardiac Pacemaker Cells / T. M. Vinogradova, E. Kobrinsky, E. G. Lakatta // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1301.
86. Waagstein, F. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy/ F. Waagstein [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 342, № 8885. – P. 1441–1446.
87. Winter, J. The acute inotropic effects of cardiac contractility modulation (CCM) are associated with action potential duration shortening and mediated by β 1-adrenoceptor signaling/ J. Winter, K. E. Brack, G. A. Ng // J Mol Cell Cardiol. – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 252-262.
88. White, H. D. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H. D. White [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 76, № 1. P. – 144-151.
89. Witte, K. Cost-effectiveness of a cardiac contractility modulation device in heart failure with normal QRS duration / K. Witte [et al.] // ESC Heart Failure. – 2019. – Vol. 6, № 6. – P. 1178–1187.
90. Wood, E. H. Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects / E. H. Wood, R. L. Heppner, S. Weidmann // Circ Res. – 1969. – Vol. 24, № 3. – P. 409-445.
91. Yancy, C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128, № 16. – P. 1810–1852.

92. Young, J. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure / J. Young [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 20. – P. 2685-2694.
93. Zannad, F. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the Neural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial / F. Zannad [et al.] // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 7. – P. 425–433.
94. Zannad, F. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms / F. Zannad [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 1. – P. 11–21.