

Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения

Вандер М.А.¹, Лясникова Е.А.¹, Белякова Л.А.², Трукшина М.А.¹, Галенко В.Л.¹, Ким И.М.¹, Лелявина Т.А.¹, Ситникова М.Ю.¹, Абрамов М.Л.¹, Лебедев Д.С.¹, Михайлов Е.Н.¹

Цель. Оценить 2-годовой прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы. В исследование включено 55 пациентов с СНнФВ II и III функционального класса (ФК) (46 мужчин, средний возраст 53±11 лет), синусовым ритмом, QRS <130 мс или QRS <150 мс при наличии неспецифической внутрисердечной блокады, на оптимальной медикаментозной терапии. СНнФВ II ФК и III ФК диагностировалась в 76% и 24% случаев, соответственно. Ишемическая этиология СН была у 73% пациентов. Всем пациентам были имплантированы устройства МСС в период с октября 2016 — сентябрь 2017 гг. Контрольные визиты осуществлялись каждые 3 мес. на протяжении первого года и каждые 6 мес. на протяжении второго года наблюдения. Оценивались первичная комбинированная конечная точка (ККТ) — летальность и трансплантация сердца, и вторичная ККТ — смертельный исход, трансплантация сердца, срабатывания кардиовертера-дефибриллятора по причине пароксизмальных желудочковых нарушений ритма сердца, госпитализации по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Результаты. Выживаемость в течение 1-го года и 2-х лет составила 95% и 80%, соответственно. Первичной ККТ достигли 20% больных в течение 2-х лет. Предикторами неблагоприятного прогноза были III ФК ХСН до начала МСС терапии ($p=0,014$) и более высокий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) ($p=0,026$). Выявлен независимый предиктор выживаемости в течение 2-х лет — NTproBNP ($p=0,018$). МСС способствовала значимому уменьшению госпитализаций по причине декомпенсации ХСН ($p<0,0001$). Вторичной ККТ в течение 1-го года достигли 18 (33%) больных. Выявлен предиктор наступления вторичной ККТ: NTproBNP ($p=0,047$).

Заключение. МСС ассоциирована со значимым уменьшением количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Выживаемость пациентов с ХСН II и III ФК в течение 2 лет на фоне МСС составляла 80%. Независимым предиктором выживаемости на фоне МСС в течение 2 лет являлся уровень NTproBNP. Требуется дальнейшие более длительные исследования эффективности МСС в отношении влияния на твердые конечные точки с участием группы сравнения.

Ключевые слова: модуляция сердечной сократимости, хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, отдаленные результаты, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вандер М.А.* — врач-кардиолог в отделении сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9708-7541, Лясникова Е.А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Белякова Л.А. — с.н.с. лаборатории биомедицинской статистики, ORCID: 0000-0003-2457-1169, Трукшина М.А. — с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3597-6794, Галенко В.Л. — м.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Ким И.М. — врач специалист по ультразвуковой и функциональной диагностике, ORCID: 0000-0002-0438-0499, Лелявина Т.А. — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Абрамов М.Л. — сердечно-сосудистый хирург в отделении сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5391-0006, Лебедев Д.С. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры хирургических болезней, профессор РАН, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Михайлов Е.Н. — д.м.н., доцент, г.н.с. НИЛ нейромодуляции, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
marianna.vander@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ККТ — комбинированная конечная точка, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСС — модуляция сердечной сократимости, NTproBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, СНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТС — трансплантация сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хронической сердечной недостаточности, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

Рукопись получена 21.04.2020

Рецензия получена 04.05.2020

Принята к публикации 20.05.2020



Для цитирования: Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А., Трукшина М.А., Галенко В.Л., Ким И.М., Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Абрамов М.Л., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3853. doi:10.15829/1560-4071-2020-3853

Two-year follow-up of patients with heart failure with reduced ejection fraction receiving cardiac contractility modulation

Vander M. A.¹, Lyasnikova E. A.¹, Belyakova L. A.², Trukshina M. A.¹, Galenko V. L.¹, Kim I. M.¹, Lelyavina T. A.¹, Sitnikova M. Yu.¹, Abramov M. L.¹, Lebedev D. S.¹, Mikhaylov E. N.¹

Aim. To assess the 2-year prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) receiving cardiac contractility modulation (CCM).

Material and methods. This single-center observational study included 55 patients (46 men, mean age 53±11 years) with NYHA class II–III HFrEF receiving optimal medical therapy, with sinus rhythm, QRS <130 ms or QRS<150 ms with nonspecific intraventricular conduction delay. NYHA class II and III were established in 76% and 24% of patients, respectively. All patients were implanted with CCM devices between October 2016 and September 2017. Follow-up visits were carried out every 3 months during the 1st year and every 6 months during the 2nd year of observation. The primary composite endpoint was mortality and heart transplantation. Secondary composite endpoints included death, heart transplantation, paroxysmal ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, hospitalizations due decompensated HF.

Results. The one-year and two-year survival rate was 95% and 80%, respectively. Primary endpoint was observed in 20% of patients. NYHA class III and higher levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) were associated with unfavorable prognosis ($p=0,014$ and $p=0,026$, respectively). NTproBNP was an independent predictor of survival ($p=0,018$). CCM contributed to a significant decrease in hospitalizations due to decompensated HF ($p<0,0001$). The secondary endpoint was observed in 18 (33%) of patients during the 1st year. The predictor for the secondary composite endpoint was NTproBNP ($p=0,047$).

Conclusion. CCM is associated with a significant decrease in hospitalization rate due to decompensated HF. The 2-year survival rate of patients with NYHA class II–III HF receiving CCM was 80%. The NTproBNP level was an independent predictor of survival in patients receiving CCM for 2 years. Further longer-term studies of the CCM efficacy are required.

Key words: cardiac contractility modulation, heart failure, reduced ejection fraction, long-term results, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Vander M. A.* ORCID: 0000-0001-9708-7541, Lyasnikova E. A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, Belyakova L. A. ORCID: 0000-0003-2457-1169, Trukshina M. A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kim I. M. ORCID: 0000-0002-0438-0499, Lelyavina T. A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Abramov M. L. ORCID: 0000-0001-5391-0006, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Mikhaylov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Corresponding author: marianna.vander@gmail.com

Received: 21.04.2020 **Revision Received:** 04.05.2020 **Accepted:** 20.05.2020

For citation: Vander M. A., Lyasnikova E. A., Belyakova L. A., Trukshina M. A., Galenko V. L., Kim I. M., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Abramov M. L., Lebedev D. S., Mikhaylov E. N. Two-year follow-up of patients with heart failure with reduced ejection fraction receiving cardiac contractility modulation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3853. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3853

В течение последних десятилетий активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые электрофизиологические методы лечения больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ). Доказана эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в лечении больных с СНнФВ и электрической диссинхронией миокарда на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса с шириной QRS >130 мс и пациентов с неспецифической внутрисердечной блокадой с шириной QRS >150 мс. Однако большинство больных СНнФВ имеют QRS ≤130 мс и не могут рассматриваться как кандидаты на СРТ, а у больных с полной блокадой правой ножки пучка Гиса и неспецифической внутрисердечной блокадой с QRS <150 мс положительный ответ на СРТ сомнителен [1]. В связи с этим большой интерес представляет новый метод лечения пациентов с СНнФВ — модуляция сердечной сократимости (МСС) [2]. При МСС нанесение высокоамплитудных электрических импульсов, генерируемых имплантированным устройством на миокард, происходит в период их абсолютной рефрактерности. Эти импульсы не вызывают собственного сокращения миокарда, не изменяют последовательность сокращения кардиомиоцитов во время систолы желудочков, но способствуют увеличению силы и длительно-

сти потенциала действия кардиомиоцитов, что в ряде случаев приводит к обратному ремоделированию и улучшению насосной функции сердца [3, 4]. Имплантация системы МСС аналогична имплантации традиционных постоянных кардиостимуляторов, но при МСС два желудочковых электрода устанавливаются в область средней трети межжелудочковой перегородки на расстоянии >2 см друг от друга. С этих электродов в период абсолютной рефрактерности желудочков одновременно наносятся электрические импульсы высокой амплитуды (>7,5 В) и длительности (5,14 мс). Рандомизированные клинические исследования демонстрируют безопасность метода и положительное влияние МСС на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных СНнФВ [5, 6]. Данные о долгосрочной эффективности и прогнозе у пациентов, получающих МСС терапию, ограничиваются немногочисленными одноцентровыми наблюдениями и продолжают изучаться [7–9]. Целью нашего исследования явилась оценка 2-годичного прогноза больных СНнФВ, получающих МСС терапию.

Материал и методы

С октября 2016 по сентябрь 2017гг в ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова в рамках протокола клинической апробации Минздрава России 55 пациентам были

имплантированы 50 устройств MCC Optimizer IV поколения и 5 устройств Optimizer Smart (Impulse Dynamics, Германия). Критериями включения пациентов были СНнФВ II и III функционального класса (ФК) (NYHA), синусовый ритм, QRS <130 мс или наличие неспецифической внутрижелудочковой блокады при QRS <150 мс, оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение не менее 3 мес., подписанная форма информированного согласия. Критериями не включения в исследование явились постоянная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия высоких градаций; острый инфаркт миокарда или обширная операция на сердце, чрескожное коронарное вмешательство, вальвулопластика в рамках 12 мес. и госпитализация по причине декомпенсации ХСН в течение 3 мес. до включения в исследование. Протокол клинической апробации был одобрен этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Исходно на фоне оптимальной медикаментозной терапии пациентам было проведено обследование, включающее оценку клинического статуса, тест с шестиминутной ходьбой, рутинные параметры клинического и биохимического анализа крови, определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в сыворотке крови, электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, кардиореспираторный тест на тредмиле (Oxycor Pro, Jaeger, Германия). Эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 9 GE, США, проводил один исследователь. На момент включения в протокол у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM).

Методика имплантации MCC устройства и особенности настройки электротерапии были опубликованы ранее [2, 4].

После имплантации системы MCC больных наблюдали специалисты по лечению сердечной недостаточности и ведению пациентов с имплантированными устройствами. Контрольные визиты в клинику для комплексного обследования и программирования MCC осуществляли каждые 3 мес. на протяжении первого года и каждые 6 мес. на протяжении второго года наблюдения. Оценивали количество госпитализаций и среднее количество госпитализаций для каждой контрольной точки за предыдущий 6-месячный интервал времени. Данные о пациентах в случае неблагоприятного исхода были получены из медицинской документации НМИЦ и документации, предоставленной родственниками больных.

В качестве первичной комбинированной конечной точки (ККТ) рассматривались летальность и трансплантация сердца (ТС). Вторичная конечная точка включала комбинирование следующих событий: смерть, ТС, срабатывания имплантированного

кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по причине пароксизмальных желудочковых тахикардий/фибрилляции желудочков, госпитализации по причине декомпенсации ХСН.

Динамика ФК ХСН и ЭхоКГ-параметров в данном фрагменте работы не оценивалась.

Статистический анализ. База данных включила >200 параметров. Все первичные показатели подвергались статистическому анализу с использованием пакета программ “IBM SPSS Statistic 23” и “STASTICA 10”. Категориальные данные были представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений, для анализа применялся метод таблиц сопряженности и точный критерий Фишера. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения; медианы (Me) 25% и 75% квартилей; наблюдаемых значений min, max. Для сравнения умерших и выживших по количественным данным применяли t-test Стьюдента для независимых выборок (в случае нормально распределенных показателей) или непараметрический критерий Манна-Уитни. Динамика показателей с распределением, отличным от нормального, оценивалась с помощью критерия Вилкоксона (2 временные точки) и критерия Фридмана (3 и более временные точки). Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Для сравнительного анализа отдельных факторов, которые потенциально могли повлиять на выживаемость и время смерти, использовали логранг тест и модели регрессии. Вероятность наступления вторичной ККТ оценивали методом бинарной логистической регрессии. Прогностическую оценку показателей и моделей проводили при помощи ROC-анализа. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05.

Клиническая характеристика пациентов. Исследуемая группа была представлена 46 мужчинами (84%) и 9 женщинами (16%) в возрасте от 27 до 73 лет, их клинические характеристики представлены в таблице 1. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (Simpson) составила 14–38%, СН II ФК и III ФК диагностировалась в 76% и 24% случаев, соответственно. Большинство пациентов имели ишемическую этиологию СН. В группе пациентов с ишемической болезнью сердца у 30% была стенокардия напряжения II ФК, у 55% ранее была выполнена реваскуляризация миокарда. ИКД исходно имели 22% больных, остальным пациентам были определены показания к имплантации ИКД для первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: 96% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина I типа, 100% — β -адреноблокаторы, 93% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 100% —

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент имплантации кардиомодулирующей системы

Показатель	
Пол (мужчины/женщины), n (%)	46/9 (84/16%)
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	55 [45;61]
Минимальный/максимальный диапазон, лет	27-73
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	29 [25;32]
Систолическое артериальное давление офисное, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	110 [105;120]
Систолическое артериальное давление, измеренное на 3-5 мин ортостаза, мм рт.ст. Me [Q1; Q3]	110 [100;120]
ЧСС в покое, уд./мин, Me [Q1; Q3]	67 [61;73]
Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, n (%)	40 (73%)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	30 (55%)
Некоронарогенная кардиомиопатия, n (%)	15 (27%)
Сахарный диабет, n (%)	8 (14%)
Импантированный кардиовертер-дефибриллятор исходно, n (%)	12 (22%)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	8 (14%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	5 (9%)
Курение, n (%)	12 (22%)
Количество пациентов, имевших госпитализацию в течение 6 мес. до имплантации, n (%)	38 (69%)
Число госпитализаций за 6 мес. до имплантации, Me [Q1; Q3]	1 [0;1]
Минимальное/максимальное число госпитализаций, n	0-4
Функциональный класс ХСН (NYHA), Me [Q1; Q3]	2 [2;3]
Тест с шестиминутной ходьбой, м, Me [Q1; Q3]	385,00 [346,00;450,00]
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD), мл/мин/1,73 м ² , Me [Q1; Q3]	79 [62;92]
Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]	149 [135;154]
Натрий, моль/л, Me [Q1; Q3]	140 [138;142]
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин, Me [Q1; Q3]	16,5 [12,4;18,4]
NTproBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1094 [569;1749]
ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	26,00 [21,00;31,00]
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, Me [Q1; Q3]	249,00 [206,00;315,00]
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, Me [Q1; Q3]	185,00 [136,00;230,00]
QRS, мс, Me [Q1; Q3]	106 [100;121]
Целевой процент терапевтической стимуляции, исходно, через 6, 12, 18, 24 мес. наблюдения, %, M±SD	92±13,9, 94±9, 94±10, 91±14,5, 92±11
Бета-блокаторы, n (%)	55 (100%)
Ингибиторы АПФ/АРА, n (%)	52 (96%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	51 (93%)
Диуретики: петлевые, n (%)	53 (96%)
Амиодарон, n (%)	7 (13%)

Примечания: данные представлены: 1) n — абсолютное число больных, (%); 2) Me [Q1; Q3] — медиана и квартили; 3) M±SD — среднее ± стандартное отклонение.
Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа.

диуретические препараты. Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина в данной группе пациентов не применялись. Низкие критериальные значения кардиореспираторного теста ($\text{peakVO}_2 < 13$ мл/кг/мин) имели 15% пациентов с ХСН III ФК, но в силу возраста и сопутствующих заболеваний не рассматривались как кандидаты на ТС. Имплантация ИКД для первичной профилактики ВСС была выполнена 21 (38%) пациенту в течение первого года и 3 (4%) пациентам в течение второго года наблюдения. Целевой процент терапевтической стимуляции исходно и в течение двухгодичного периода наблюдения составил 92-94%.

Результаты

Неблагоприятные события, ассоциированные с имплантацией устройства

При проведении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде у 1 пациента выявлено инфицирование ложа МСС устройства, потребовавшее его деимплантации на 6 сутки. К 3 мес. после имплантации были выявлены непрогнозируемые явления в виде выраженной стимуляции ложа устройства МСС по причине нарушения изоляции желудочковых электродов. В период с 12-го по 18-й мес. необходимость отключения одного из желудочковых электродов возникла

Таблица 2

ФК ХСН и NTproBNP в группах живых и умерших больных ХСН, получающих МСС терапию: 2 года наблюдения

Показатель	Живые n=44 (80%)	Умершие n=11 (20%)
II ФК NYHA	37 (84,09%)	5 (45,45%)
III ФК NYHA	7 (15,91%)	6 (54,55%)
p=0,014		
NTproBNP, пг/мл		
M±SD	1184,35±927,36	3576,45±4213,27
Me [Q1; Q3]	987,90 [526,75;1449,00]	1200,00 [1094,00;4670,00]
p=0,026		

Примечание: n — абсолютное число больных.

Сокращения: ФК — функциональный класс, NTproBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

Таблица 3

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

Сокращения: ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

Таблица 4

Предикторы выживаемости: мультивариантный анализ

Показатель	Оценка параметра В	Уровень значимости, р	ОР	95% ДИ ОР
NTproBNP	0,0002	0,018	1,0002	1,000037
ФК ХСН	1,11	0,11	3,03	0,78

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NTproBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

у 48% больных. У 11 (20%) пациентов выполнена ревизия и замена обоих желудочковых электродов и подтверждено нарушение изоляции электродов.

Анализ конечных точек исследования

За 2 года наблюдения выжило 44 (80%) пациента. Первичной ККТ (смерть и ТС) достигли 11 (20%) больных, в 91% случаев это были мужчины: 5 (9,1%) летальных исходов было зарегистрировано по причине декомпенсации ХСН, 4 (7,3%) — по причине ВСС (пациенты без имплантированных ИКД); 1 (1,8%) пациенту выполнена ТС, у 1 (1,8%) пациента зафиксирован летальный исход по причине выявленного спустя 6 мес. после имплантации МСС онкологического заболевания (рис. 1).

При анализе базы данных, включая хорошо известные предикторы неблагоприятного прогноза при ХСН, значимыми в отношении летальности факторами оказались III ФК ХСН в сравнении с II ФК ($p=0,014$) и количественный показатель NTproBNP ($p=0,026$). Распределение групп пациентов по ФК ХСН и NTproBNP представлены в таблице 2.

При сравнении выживаемости с применением лог-ранг теста было показано, что пациенты различались в зависимости от исходного ФК ХСН ($p=0,007$). Худший прогноз имели пациенты с III ФК ХСН. За 2 года наблюдения среди имеющих ХСН II ФК и III ФК на момент включения, умерло 12% и 46% человек, соответственно (рис. 2, табл. 3).

Для анализа прогностической ценности ФК ХСН и NTproBNP был проведен ROC-анализ (рис. 3). Площадь под кривой составила 0,69 (чувствительность 55%; специфичность 84%) и 0,73 (чувствительность 91%; специфичность 50%) для моделей, основанных на ФК ХСН и NTproBNP, соответственно, что говорит о “среднем” и “хорошем” качестве моделей на экспертной шкале AUC [10].

Для оценки взаимосвязей между выживаемостью и предикторами, которые показали свою значимость в унивариантном анализе ($p<0,001$ для NTproBNP и $p=0,009$ для ФК ХСН), применялся мультивариантный регрессионный анализ Кокса, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 5

Госпитализации по причине декомпенсации ХСН в зависимости от исходного ФК ХСН: 2 года наблюдения

Показатель	Срок наблюдения	До имплантации	Наблюдение			
		(-) 6 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
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)	

Сокращения: ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

Таблица 6

Результат исследования взаимосвязи между наступлением вторичной ККТ и исходными данными пациентов

Показатель	Коэффициент множественной регрессии	p	Отношение шансов	ДИ (95%)
КСО ЛЖ	0,017	0,019	1,017	1,001-1,034
NTproBNP	0,00049	0,046	1,0005	1,000-1,001

Сокращения: КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, NTproBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

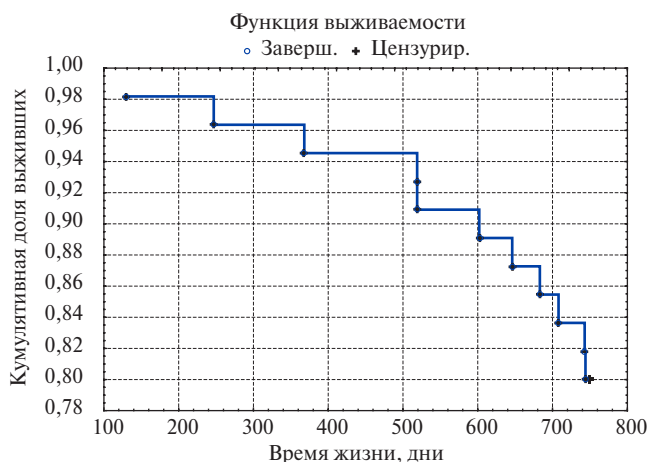


Рис. 1. Кривая выживаемости, рассчитанная по методу Каплана-Мейера для общей смертности и ТС пациентов во всей группе.

Было показано, что исходная концентрация NTproBNP в крови являлась значимым независимым предиктором выживаемости, и при повышении исходного показателя NTproBNP на дополнительные 100 единиц, риск смерти у пациентов СНнФВ, получающих терапию МСС, повышался в течение 2 лет на 2% ($p=0,018$).

Прогноз неблагоприятного исхода у пациентов, получавших МСС, не зависел от таких часто используемых в различных прогностических моделях параметров, как пол ($p=0,67$), возраст ($p=0,14$), этиология заболевания ($p=0,25$), ФВ ЛЖ ($p=0,91$). Так, выживаемость не различалась в подгруппах пациентов, имевших на момент имплантации устройства ФВ ЛЖ $>25\%$ и ФВ ЛЖ $\leq 25\%$ ($p=0,99$). Отключение одного из желудочковых электродов также не повлияло

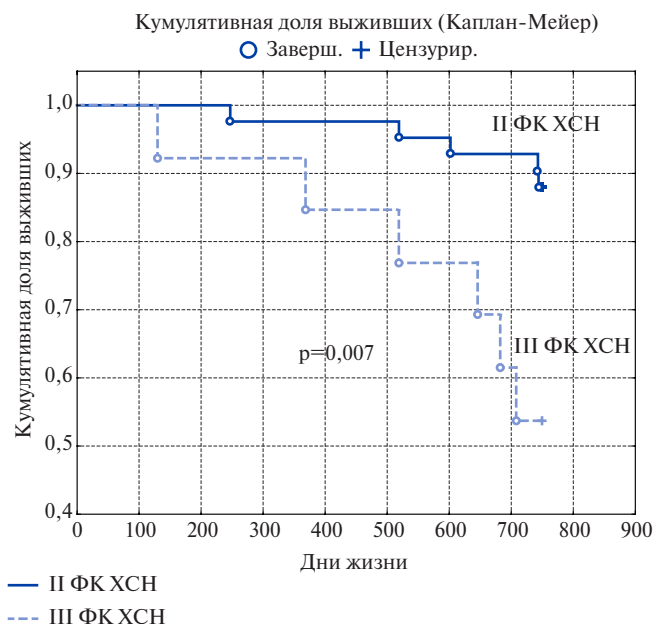


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов, рассчитанные по методу Каплана-Мейера для общей смертности и ТС в зависимости от ФК ХСН на момент включения.

на смертность и/или госпитализации в течение двух-летнего периода наблюдения ($p=0,31$ и $p=0,44$, 12 и 24 мес., соответственно).

Вторичной ККТ в течение 24 мес. наблюдения достигли 18 (33%) пациентов. Госпитализации по причине декомпенсации ХСН в первые 6 мес. после имплантации устройств были зарегистрированы у 5 (9%) пациентов по сравнению с 38 (69%) пациентами до имплантации МСС устройств ($p<0,0001$), данный эффект сохранялся в течение 2 лет наблюдения.

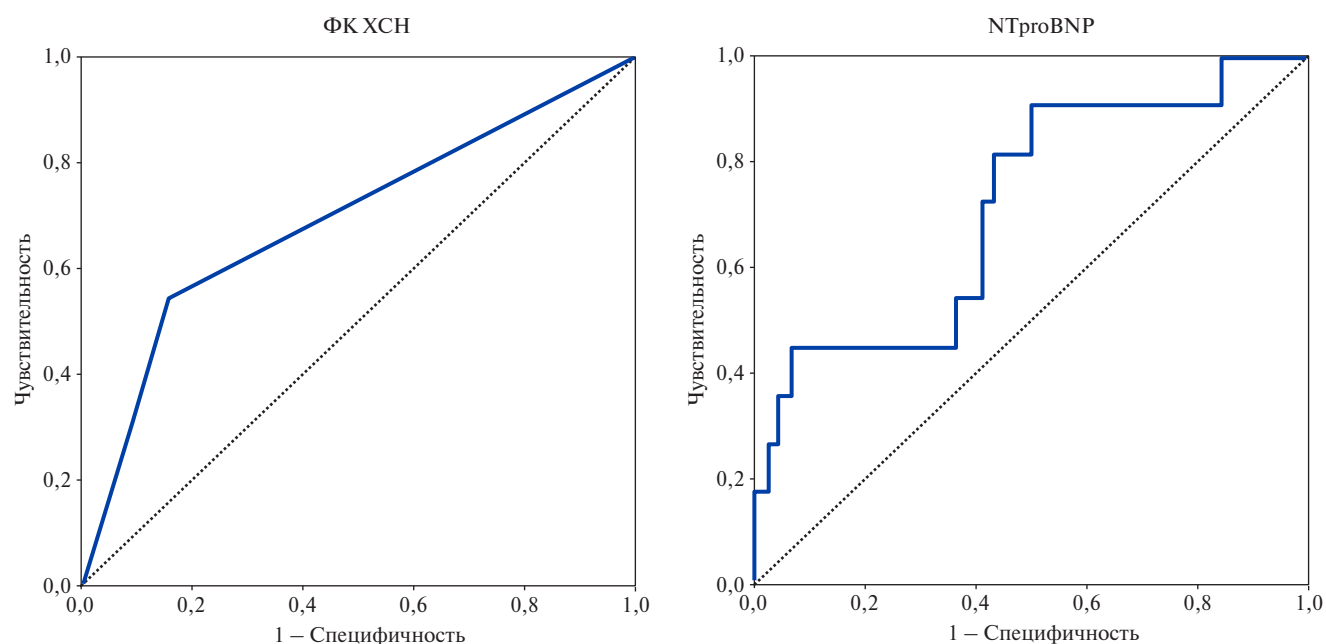


Рис. 3. ROC-кривые для показателей ФК ХСН и NTproBNP.

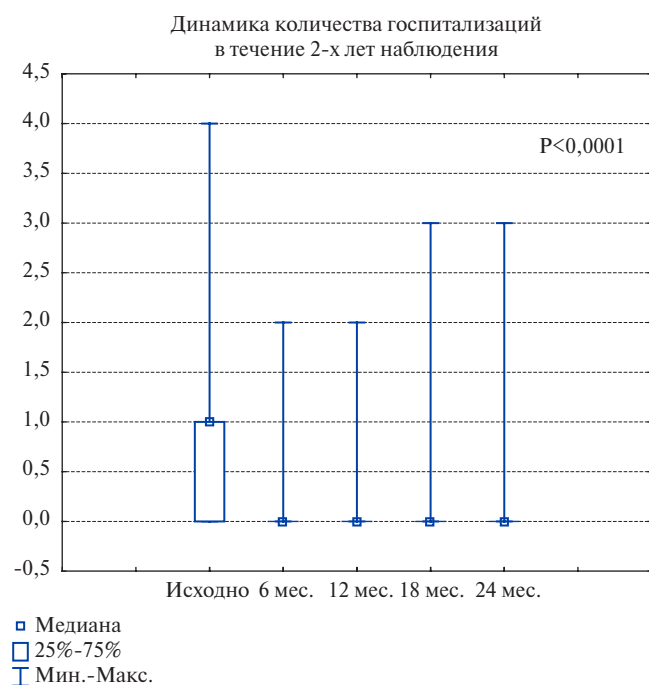


Рис. 4. Динамика количества госпитализаций в течение 2-летнего периода наблюдения.

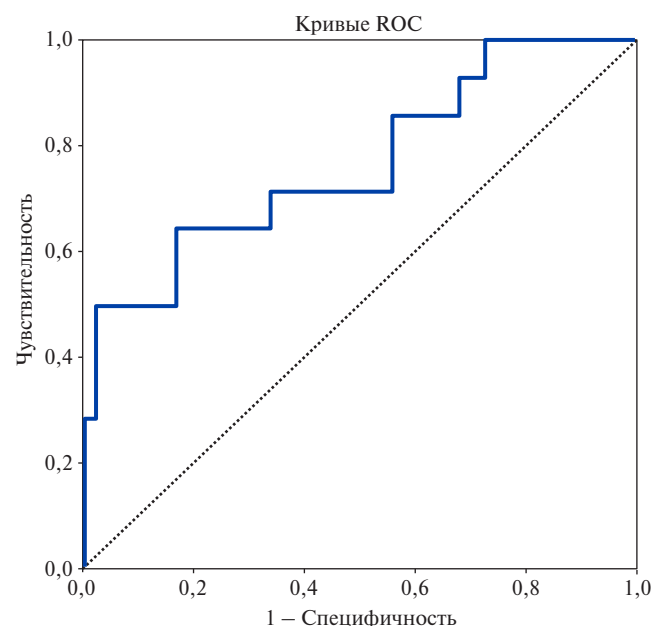


Рис. 5. ROC-кривая для модели вероятности наступления ККТ.

Каждые последующие 6 мес. количество госпитализированных пациентов по причине декомпенсации ХСН не увеличивалось и составило 8%, 10% и 9% на период 12, 18 и 24 мес. наблюдения, соответственно (рис. 4, табл. 5).

Пароксизмов желудочковых нарушений ритма сердца в течение 2 лет наблюдения зарегистрировано не было.

Для оценки вероятности наступления вторичной ККТ пациентов был применен метод бинарной логисти-

ческой регрессии с применением пошагового регрессионного анализа. В течение 2 лет наблюдения выявлен 1 фактор, ассоциированный с наступлением вторичной ККТ: концентрация NTproBNP (Хи-квадрат для предиктора равен 7,3 при 1 степени свободы, $p=0,007$, что означает, что предиктор связан с наступлением вторичной ККТ. Отношение шансов 1,001 означает, что риск наступления вторичной ККТ увеличивается на 0,1% при росте показателя NTproBNP на 1 единицу (табл. 6).

Для исследования прогностической ценности NTproBNP и поиска оптимального порога классификации был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,716, что определяется как “хорошее” качество модели на экспертной шкале AUC (рис. 5). По данным ROC-кривой определен оптимальный порог классификации, $p=0,302$, при котором чувствительность была 73,7%, а специфичность 65,7%.

До имплантации МСС устройств у всех пациентов оценивали прогноз выживаемости по шкале Seattle Heart Failure Model (SHFM). Средняя годовая и 2-годовая выживаемость по шкале SHFM составила $97,7 \pm 1,2\%$ и $93,8 \pm 11,9\%$, соответственно. Реальная выживаемость в течение 1 года и 2 лет в группе исследуемых пациентов составила 94,5% и 80%, соответственно (при исключении пациента, умершего от онкологического заболевания). Сиэтлская модель прогнозирования завышала выживаемость на 3,2% и 13,8% в исследуемых точках, соответственно.

При построении логистической регрессии с факторами, включенными в SHFM: пол; возраст; вес; ФК ХСН; этиология ХСН; ФВ ЛЖ на момент включения; систолическое артериальное давление; прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов АРА, β -блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, статинов, аллопуринола, мочегонных; наличие ИКД; гемоглобин, лимфоциты, мочевая кислота, общий холестерин, натрий в сыворотке крови, была получена значимая модель прогнозирования ($p < 0,001$, специфичность 95,5%, чувствительность 81,8%). Выделены 4 фактора, ассоциированные с плохим исходом: мужской пол ($p=0,045$), ФК ХСН ($p=0,002$), систолическое артериальное давление, измеренное на 3–5 минуте ортостаза ($p=0,017$), холестерин в сыворотке крови ($p=0,010$). При оценке влияния каждого параметра по отдельности (логистическая регрессия) только ФК ХСН был значимо ассоциирован с неблагоприятным прогнозом ($p=0,012$).

Обсуждение

Выживаемость пациентов с СНнФВ 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%, соответственно, а вторичной ККТ за 2 года достигла треть пациентов. На фоне МСС уже с 6-го мес. отмечалось значимое уменьшение количества госпитализаций и не было выявлено жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца.

Рандомизированные и регистровые исследования демонстрируют положительное влияние МСС на качество жизни и увеличение физической выносливости, оцениваемой по вентилиационному анаэробному порогу и/или пиковому потреблению кисло-

рода, в то же время, данные о влиянии МСС терапии на твердые конечные точки неоднозначны. Надо отметить, что рандомизированные клинические исследования серии FIX-HF, на которых основывается большинство анализов, были ограничены короткими периодами наблюдений от 3 до 12 мес. [5, 6]. В исследовании FIX-FH-5C композитная конечная точка (кардиоваскулярная смертность и госпитализации, связанные с ХСН) на 24 нед. наблюдения была значительно ниже в группе МСС терапии в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозную терапию ХСН, составив 2,9% vs 10,8% ($p=0,048$) [6]. Аналогичные данные были получены в европейском регистре CCM-REG, включившем 140 пациентов ХСН III–IV ФК с ФВ ЛЖ 25–45% [11]. В течение 24 мес. по сравнению с годовыми данными до имплантации устройства МСС частота госпитализаций по любым причинам и по причине ХСН достоверно снижалась как во всей группе, так и в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 25–34% (подгруппа 83 пациента CCM-REG₂₅₋₃₄). Выживаемость в течение 1 года, 2 и 3 лет в CCM-REG₂₅₋₃₄ составила 89,6%, 82% и 79,4%, соответственно, и существенно не отличалась от прогнозируемой выживаемости по шкале SHFM (91,8%, 84,6% и 78% для соответствующих временных отрезков). В подгруппе CCM-REG с ФВ ЛЖ 35–45% 3-летняя смертность была достоверно меньше прогнозируемой, составив 94,5% и 91,7% и 88,0%. Причем, как и в нашем исследовании, этиология заболевания и ФВ ЛЖ в регистре CCM-REG не оказали влияния на прогноз больных, а SHFM завышала выживаемость в группе пациентов с ФВ ЛЖ $< 35\%$, не достигнув порога значимости. Невлияние ишемической этиологии ХСН на исходы в течение двухгодичного периода наблюдения, вероятно, обусловлено большим процентом реваскуляризации и отсутствием показаний к данной процедуре на момент имплантации МСС устройств в исследуемой выборке. По данным Kloppe A, et al. (2016), Сиэтлская модель значимо занижала выживаемость у пациентов СНнФВ II–III ФК [9]. Шкала SHFM была разработана на американской популяции и основана на простых клинико-лабораторных и терапевтических характеристиках для применения на амбулаторном этапе прогнозирования. В нашем протоколе важным независимым предиктором, влияющим на прогноз, оказался уровень NTproBNP. Наряду с этим показателем на реальную и прогнозируемую выживаемость в исследуемой группе существенно влияла тяжесть ХСН. Так, ранее было показано, что наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с ХСН III ФК даже при динамическом наблюдении в условиях специализированной клиники СН [12]. Очевидно, что такие пациенты требуют более пристального наблюдения и своевременного направле-

ния на другие виды высокотехнологичной помощи, включая ТС.

При проведении метаанализа 4 рандомизированных клинических исследований серии FIX-HF Mando R, et al. (2019г) не нашли достоверной разницы в госпитализациях и смертности между группами пациентов СНнФВ, получающих и не получающих терапию МСС [13]. Надо отметить, что различий в аритмологических событиях, в т.ч. желудочковых нарушениях ритма, требующих вмешательства, между группами сравнения получено не было. В нашей исследуемой когорте более чем в 7% была зафиксирована ВСС у пациентов без ИКД и предшествующей декомпенсации ХСН, что не исключает аритмологических событий и оправдывает использование ИКД для первичной профилактики ВСС совместно с имплантацией устройства МСС у данной категории больных.

Параметрами, независимо связанными с наступлением вторичной ККТ в течение 2 лет у пациентов, получающих терапию МСС, стал NTproBNP. Интересно, что отключение одного из электродов не повлияло на смертность и госпитализации, что согласуется с данными исследования Röger S, et al. (2017), где стимуляция только одним электродом по сравнению с двухэлектродной стимуляцией зоны межжелудочковой перегородки не оказывала существенного воздействия на ФК ХСН, пиковое потребление кислорода и смертность в течение 6 мес. МСС терапии [14].

Ограничения исследования. Исследование носило наблюдательный характер и не имело группы сравнения, что согласуется с требованиями к протоколам клинических апробаций Минздрава России 2016-2018гг. У части пациентов не был имплантирован ИКД и при наступлении смерти вне стационара не исключен вклад нарушений ритма сердца. Медикаментозная терапия ХСН в течение 2 лет претерпевала изменения в соответствии с динамикой статуса больных, анализ ее влияния на конечные точки не проводился.

Заключение

МСС ассоциирована со значимым уменьшением количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. У пациентов с ХСН II и III ФК выживаемость в течение одного и двух лет на фоне МСС составляет 95% и 80%, соответственно. Выявлены предикторы неблагоприятного прогноза в течение 2 лет (смерть/ТС): наличие до МСС терапии III ФК ХСН (NYHA) и более высокого уровня NTproBNP. Единственным независимым предиктором выживаемости, а также наступления вторичной комбинированной конечной точки в течение 2 лет наблюдения оказался уровень NTproBNP.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, et al. 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. *European Heart Journal*. 2016;37 (27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Borggrefe M, Mann DL. Cardiac Contractility Modulation in 2018. *Circulation*. 2018;138 (24):2738-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036460.
3. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2 (12):1341-9. doi:10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
4. Vander MA, Lysanikova EA, Kim IM, et al. Significant improvement of clinical course and reverse myocardial remodeling in young patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (7):99-102. (In Russ.) Вандер М.А., Лясникова Е.А., Ким И.М. и др. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (7):99-102. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-99-102.
5. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161:329-37. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
6. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6:874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010.
7. Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *EP Europace*. 2011 (13):1436-44. doi:10.1093/europace/eur153.
8. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183:76-81. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
9. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;15;209:291-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
10. Trukhacheva NV. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. Moscow: GEOTAR-Media. 2013. (In Russ.) Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. ISBN: 978-5-9704-2567-1.
11. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves longterm survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21 (9):1103-13. doi:10.1002/ehf.1374.
12. Sitnikova MYu, Lysanikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years of operation of the Russian hospital heart Failure registry (RUS-HFR): the relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologija*. 2018;58 (10):9-19. Ситникова М. Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. 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. 2018;58 (10):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
13. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovascular Therapeutics*. 2019; ID 9769724. doi:10.1155/2019/9769724.
14. Röger S, Said S, Kloppe A, et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. *J Cardiol*. 2017;69 (1):326-32. doi:10.1016/j.jcc.2016.06.015.