

ДЕСЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС НЕПРОГРЕССОРОВ И РЕСПОНДЕРОВ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Т.Н.Енина, А.М.Солдатова, Т.И.Петелина, Е.А.Горбатенко, И.А.Окулова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Оценить 10-летнюю выживаемость, клинико-биохимический статус респондеров и непрогрессоров сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с использованием биомаркеров фиброобразования, нейро-гуморальной, иммунной, симпато-адреналовой активации.

Материал и методы исследования. Восемьдесят больных с СРТ (58,9±10,1 года; 90% мужчин; 72,5% с ишемической болезнью сердца) в сроке лучшего ответа на СРТ, оцененного по максимальному снижению конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ), разделены на группы: 1 (n=42) - непрогрессоры (снижение КСОЛЖ на >0<15%), 2 (n=38) - респондеры (снижение КСОЛЖ на ≥15<30%). Исходно, в сроке лучшего ответа, в конце исследования изучены параметры эхокардиографии, в плазме NT-proBNP, адреналин, норадреналин (НАдр), ИЛ-1β, 6, ФНО-α, СРБ, ММР-9, TIMP-1. Выживаемость оценена методом Каплана-Майера. Для оценки связи изучаемых факторов с эффективностью СРТ применена логистическая регрессия, с выживаемостью - регрессия Кокса.

Результаты. В 1 группе выявлен более высокий функциональный класс сердечной недостаточности (p=0,042). В сроке лучшего ответа в 1 группе отмечено меньшее обратное ремоделирование сердца, в конце исследования - большие значения систолического давления в легочной артерии (p=0,029), NT-proBNP (p=0,020). Иммунная активация и дисбаланс фиброобразования наблюдались во всех точках исследования. В 1 группе выявлено увеличение уровня НАдр только в конце исследования (p=0,017), во 2 группе - уже в сроке лучшего ответа (p=0,003). В общей группе в сроке лучшего ответа выявлены корреляции НАдр с ΔКСОЛЖ (r=-0,245; p=0,038), Δ конечно-диастолического объема левого желудочка (КДОЛЖ) (r=-0,293; p=0,013), в группе респондеров - с ИЛ-1β (r=0,363; p=0,032), ФНО-α (r=0,360; p=0,034). Лучшая выживаемость респондеров отмечена только на 2-ой, 3-ий год после имплантации СРТ-устройств. В 1 группе значимыми факторами, ассоциированными с 2-3-летней выживаемостью отмечены лучшие КДОЛЖ (ОР 0,831 (0,713-0,967), p=0,017) и КСОЛЖ (ОР 1,245 (1,040-1,492), p=0,017), с 10-летней выживаемостью - конечный NT-proBNP (ОР 1,001 (1,000 - 1,001), p=0,024) при отсутствии значимых факторов во 2 группе.

Выводы. Сопоставимая десятилетняя выживаемость непрогрессоров и респондеров, вероятно, обусловлена иммунной, симпато-адреналовой активацией, дисбалансом фиброобразования. Ответ на СРТ у непрогрессоров можно оценить как положительный вследствие значимого обратного ремоделирования сердца, сопоставимой с респондерами выживаемости, ассоциированной с уровнем NT-proBNP.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; непрогрессоры; выживаемость; иммунное воспаление; фиброобразование; нейро-гуморальная; симпато-адреналовая активация

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 10.02.2022 **Исправленная версия получена:** 30.05.2022 **Принята к публикации:** 11.06.2022

Ответственный за переписку: Енина Татьяна Николаевна, E-mail: enina@infarkta.net

Т.Н.Енина - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, А.М.Солдатова - ORCID ID 0000-0001-5389-0973, Е.А.Горбатенко - ORCID ID 0000-0003-3675-1503, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-2651-4179

Для цитирования: Енина ТН, Солдатова АМ, Петелина ТИ, Горбатенко ЕА, Окулова ИА. Десятилетняя выживаемость и клинико-биохимический статус непрогрессоров и респондеров сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2022;29(4): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-02>.

TEN-YEAR SURVIVAL AND CLINICAL BIOCHEMICAL STATUS OF NONPROGRESSORS AND RESPONDERS TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

T.N.Enina, A.M.Soldatova, T.I.Petelina, E.A.Gorbatenko, I.A.Okulova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, 111 Melnikaita str.

Aim. To estimate the 10-year survival, clinical and biochemical status of responders and non-progressors to cardiac resynchronization therapy (CRT) using biomarkers of fibrogenesis, neuro-humoral, immune, sympatho-adrenal activation.

Methods. Eighty CRT patients (mean age 58.9 ± 10.1 years; 90% men; 72.5% with coronary artery disease) with the best CRT response timing (“best” timing), assessed by maximum decrease in left ventricle end-systolic volume (LVESV), were divided into groups: Gr.1 (n=42): non-progressors (decrease in LVESV by $>0<15\%$), Gr.2 (n=38): responders (decrease in LVESV by $>15<30\%$). At baseline, in the “best” timing and in the “end” timing (November 2020), parameters of echocardiography, NT-proBNP, epinephrine, norepinephrine (NA_{dr}), IL 1 β , 6, TNF- α , C-reactive protein, matrix metalloproteinase 9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in plasma were studied. Survival was estimated by Kaplan-Meier method. Logistic regression was used to assess relationship of studied factors with CRT efficacy, and Cox regression with survival.

Results. In Gr.1, greater heart failure functional class was revealed ($p=0.042$). In Gr.1, there was less reverse cardiac remodeling in the “best” timing and greater pulmonary artery systolic pressure ($p=0.029$), NT-proBNP ($p=0.020$) in the “end” timing. Immune activation and imbalance of fibrogenesis were found across all time points of the study. In Gr.1, increase in NA_{dr} level was revealed only in the “end” timing ($p=0.017$), but in Gr.2 it already was in the “best” timing ($p=0.003$). Correlations of NA_{dr} “best” with Δ LVESV ($r=-0.245$; $p=0.038$), Δ left ventricle end-diastolic volume (LVEDV) ($r=-0.293$; $p=0.013$) in general group; and with IL-1 β “best” ($r=0.363$; $p=0.032$), TNF- α “best” ($r=0.360$; $p=0.034$) in responders group were registered. Responder’s survival was the best only at 2 and 3 years after CRT implantation, with comparable survival between groups in subsequent years. In Gr.1, significant factors associated with 2-3-year survival were LVEDV “best” (RR 0.831 (0.713-0.967), $p=0.017$), LVESV “best” (RR 1.245 (1.040-1.492), $p=0.017$); in Gr.2, NT-proBNP “end” (RR 1.001 (1.000-1.001), $p=0.024$) related to 10-year survival in the absence of significant factors.

Conclusion. Comparable 10-year survival rate of non-progressors and responders is probably due to immune, sympathetic-adrenal activation, fibrogenesis imbalance. In non-progressors group CRT response can be assessed as positive due to significant reverse cardiac remodeling and survival comparable to responders and associated with NT-proBNP level.

Key words: cardiac resynchronization therapy; nonprogressors; survival; immune inflammation; fibrogenesis; neurohumoral; sympathetic-adrenal activation

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: none.

Received: 10.02.2022 **Revision received:** 30.05.2022 **Accepted:** 11.06.2022

Corresponding author: Enina Tatyana, E-mail: enina@infarkta.net

T.N.Enina - ORCID ID 0000-0002-7443-2952, A.M.Soldatova - ORCID ID 0000-0001-5389-0973, E.A.Gorbatenko - ORCID ID 0000-0003-3675-1503, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-2651-4179

For citation: Enina TN, Soldatova AM, Petelina TI, Gorbatenko EA, Okulova IA. Ten-year survival and clinical biochemical status of nonprogressors and responders to cardiac resynchronization therapy. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(4): 7-16. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-02>.

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является современным и эффективным методом лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с расширенным комплексом QRS на фоне оптимальной медикаментозной терапии [1]. Несмотря на постоянно меняющиеся рекомендации по отбору больных на имплантацию СРТ-устройств, около 30% пациентов не отвечают благоприятно на сердечную ресинхронизацию [2]. Возможно, высокий процент «не ответчиков» завышен и обусловлен ранними фиксированными сроками, а также различными критериями оценки эффективности СРТ, среди которых используют клинические показатели, толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ). Возможен мультимаркерный подход с комплексной оценкой эхокардиографических (ЭхоКГ) и лабораторных показателей [3]. Более частым критерием эффективности СРТ является снижение КСОЛЖ более 15% от исходного. В научной литературе обсуждают 5 типов ответа на СРТ: обратные респондеры, нереспондеры, непрогрессоры, респондеры, супер-респондеры, в основе которых используют обратное ремоделирование сердца в динамике [4], несмотря на

отсутствии абсолютной взаимосвязи между обратным ремоделированием сердца на фоне СРТ и выживаемостью [5-7]. Ранее была показана сопоставимая 5-летняя выживаемость «непрогрессоров» и «респондеров» [8], однако биохимический аспект субоптимального ответа на СРТ и его ассоциация с отдаленной выживаемостью остаются не изученными, что определяет актуальность нашего исследования.

Целью исследования явилась оценка 10-летней выживаемости, клинико-биохимического статуса респондеров и непрогрессоров СРТ с использованием биомаркеров фиброобразования, нейро-гуморальной, иммунной, симпат-адреналовой активации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование с 2004 г. по 2019 г. последовательно было включено 80 больных с имплантированными СРТ-устройствами из «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.). Средний возраст больных составил $58,9 \pm 10,1$ года, из них 72 (90%) мужчин, 58 (72,5%) больных с кардиомиопати-

ей ишемического генеза. СРТ-устройства с функцией кардиовертера-дефибрилятора были имплантированы 57 (71,3%) больным, лишь у 1 больного был имплантирован квадриполярный электрод. Диагноз ХСН выставляли на основании клинических рекомендаций

по диагностике и лечению ХСН [9]. Для направления больных на имплантацию СРТ был использован протокол госпиталя Св. Марии (Лондон), в котором выделены основные и дополнительные критерии. К основным критериям отнесены: ХСН класс II/IV (NYHA),

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа непрогрессоры (n=42)	II группа респондеры (n=38)	p
СПН, месяцы	44,9±36,7	63,9±47,5	0,051
ССЛО на СРТ, месяцы	19,3±23,4	27,1±28,4	0,107
Средний возраст, годы	56,8±10,7	61,1±9,0	0,057
Мужчины, n (%)	38 (90,5)	34 (89,5)	0,881
ИБС, n (%)	30 (71,4)	28 (73,7)	0,821
ПИКС, n (%)	22 (52,4)	18 (47,4)	0,654
АКШ, n (%)	5 (11,9)	3 (7,9)	0,550
ЧКВ, n (%)	17 (40,5)	15 (39,5)	0,927
II ФКСН (NYHA), n (%)	19 (45,2)	22 (57,9)	0,042
III ФКСН (NYHA), n (%)	15 (35,7)	16 (42,1)	
IV ФКСН (NYHA), n (%)	8 (19,1)	0 (0)	
АГ, n (%)	32 (76,2)	27 (71,1)	0,602
ФП, n (%)	25 (59,5)	23 (60,5)	0,916
РЧА АВ, n (%)	11 (26,2)	12 (31,6)	0,595
СД, n (%)	8 (19,0)	10 (26,3)	0,437
Ожирение, n (%)	24 (57,1)	19 (50,0)	0,552
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,9	30,9±5,5	0,991
Длительность QRS, мс	152,1±34,5	141,1±43,5	0,223
ПБЛНПГ, n (%)	24 (57,1)	18 (47,4)	0,382
ААП*, n (%)	20 (47,6)	16 (42,1)	0,554
АМКР, n (%)	37 (88,1)	33 (86,4)	0,578
Диуретики, n (%)	29 (74,4)	21 (58,3)	0,141
Блокаторы Са-каналов®, n (%)	6 (15,4)	6 (16,7)	0,880
БАБ, n (%)	35 (83,3)	33 (86,8)	0,775
Дигоксин, n (%)	9 (21,4)	8 (21,1)	0,930
Антикоагулянты, n (%)	19 (48,7)	21 (58,3)	0,404
Дезагреганты, n (%)	16 (38,1)	16 (42,1)	0,765
ИАПФ или БРА, n (%)	38 (90,5)	33 (86,8)	0,434
Статины, n (%)	15 (38,5)	14 (38,9)	0,970

Примечание: СПН - средний период наблюдения; ССЛО - средний срок лучшего ответа; ИБС-ишемическая болезнь сердца; ПИКС-постинфарктный кардиосклероз; АКШ-аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК СН (NYHA) - функциональный класс сердечной недостаточности по Ньюйоркской классификации; АГ-артериальная гипертензия; ФП-фибрилляция предсердий; РЧА АВ - радиочастотная абляция атрио-вентрикулярного соединения; СД-сахарный диабет; ИМТ-индекс массы тела; ПБЛНПГ-полная блокада левой ножки пучка Гиса; АМКР-антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ААП - антиаритмические препараты; БАБ-β-адреноблокаторы; ИАПФ-ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; * - амиодарон, соталол; @ - амлодипин, фелодипин.

оптимальная лекарственная терапия, ФВЛЖ <35% (измеренная по Симпсону), исключение обратимых причин систолической сердечной недостаточности, оптимальная реваскуляризация. Дополнительные критерии разделены на большие и малые. К большим дополнительным критериям относятся: признаки внутрижелудочковой диссинхронии, определенные с помощью тканевой спектральной доплерографии: увеличение дисперсии внутрижелудочкового механического сокращения >55 мс; признаки комбинации внутри- и межжелудочковой диссинхронии: сумма внутри и межжелудочковой дисперсии >100 мс (при этом дисперсия определяется как разница по времени между наиболее ранним и наиболее поздним сокращением сегмента). К малым дополнительным критериям отнесены: признаки внутрижелудочковой диссинхронии - внутрижелудочковая дисперсия >40 мс; признаки межжелудочковой диссинхронии - межжелудочковая дисперсия >40 мс; уменьшение времени наполнения левого желудочка <40% среднего цикла (доплерография трансмитрального кровотока); период аортального предвыброса >140 мс (доплерография аортального кровотока); межжелудочковая механическая задержка >40 мс (доплерография аортального и пульмонального кровотоков); QRS>130 мс. Для имплантации СРТ-устройств необходимо иметь все основные критерии и несколько дополнительных: 2 больших или 1 большой + 3 малых или 4 малых [10]. Использование протокола госпиталя Св. Марии не противоречило действующим рекомендациям по отбору больных на имплантацию СРТ-устройств.

Пациентам Регистра проводили контрольные обследования исходно, через 1, 3, 6, затем каждые последующие 6 месяцев. При необходимости во время визитов проводилась оптимизация параметров работы СРТ-устройств. В представленный анализ ретроспективно были включены исходные данные, визита с лучшим ответом на СРТ, верифицированного по максимальному снижению КСОЛЖ на фоне СРТ, а также в конечной точке исследования - был сделан срез в ноябре 2020 г. В случае смерти больного до ноября 2020 г. в исследование были включены

данные визита, предшествовавшего смерти. Отсутствие фиксированного срока позволило максимально оценить лучший результат СРТ, верифицированный наибольшим снижением КСОЛЖ, с учетом индивидуальных адаптивных возможностей пациентов. Срез в ноябре 2020 г. позволил оценить динамику исследуемых факторов, максимально удаленных от исходных, с целью оценки их взаимосвязи с выживаемостью.

Функциональный класс (ФК) определялся с учетом теста 6-минутной ходьбы и клинических критериев классификации NYHA (ФК NYHA). ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips IE-33 (США) с оценкой параметров согласно стандартным критериям: размер левого и объем правого предсердий, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) левого желудочка (ЛЖ), КСО и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Плазменные уровни адреналина (Адр), норадреналина (НАдр), N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкинов (ИЛ)-1 β , 6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (SiemensDiagnostics, США). Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови было проведено иммуно-турбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом.

Таблица 2.

Динамика теста 6-минутной ходьбы и эхокардиографических показателей

Показатель		I группа непрогрессоры (n=42)	II группа респондеры (n=38)	P
ТШХ, м	исходно	291,0 $\pm$ 120,2	328,9 $\pm$ 78,1	0,144
	best	349,6 $\pm$ 97,5	366,5 $\pm$ 83,3	0,441
	end	308,7 $\pm$ 140,7	327,1 $\pm$ 101,3	0,548
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,003; 0,518; 0,015	0,015; 0,461; 0,014	
ЛП, мм	исходно	50,4 $\pm$ 6,2	52,8 $\pm$ 6,9	0,114
	best	49,5 $\pm$ 7,3	49,8 $\pm$ 6,9	0,858
	end	51,1 $\pm$ 8,2	51,2 $\pm$ 8,4	0,963
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,251; 0,500; 0,049	<0,001; 0,064; 0,038	
ПП, мл	исходно	90, 4 $\pm$ 47,3	90,7 $\pm$ 37,2	0,976
	best	89,0 $\pm$ 40,9	81,6 $\pm$ 32,3	0,410
	end	98,8 $\pm$ 47,6	82,5 $\pm$ 35,1	0,097
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,055; 0,199; 0,039	0,001; 0,090; 0,101	
ПЖ, мм	исходно	31,6 $\pm$ 5,3	30,8 $\pm$ 4,7	0,445
	best	30,7 $\pm$ 4,7	29,5 $\pm$ 4,0	0,213
	end	32,8 $\pm$ 6,1	30,6 $\pm$ 4,2	0,064
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,032; 0,189; 0,004	0,003; 0,738; 0,006	
КСР ЛЖ, мм	исходно	58,5 $\pm$ 9,3	54,7 $\pm$ 8,8	0,159
	best	56,0 $\pm$ 7,8	51,3 $\pm$ 7,2	0,046
	end	57,6 $\pm$ 9,6	52,7 $\pm$ 9,1	0,067
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,001; 0,451; 0,214	0,001; 0,352; 0,113	
КДР ЛЖ, мм	исходно	67,7 $\pm$ 7,8	66,5 $\pm$ 6,8	0,468
	best	66,8 $\pm$ 7,8	62,8 $\pm$ 6,7	0,014
	end	68,2 $\pm$ 8,4	65,8 $\pm$ 7,7	0,184
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,007; 0,183; 0,004	<0,001; 0,215; <0,001	
КСО ЛЖ, мл	исходно	165,3 $\pm$ 54,0	158,4 $\pm$ 46,6	0,540
	best	151,3 $\pm$ 49,9	124,6 $\pm$ 38,2	0,009
	end	162,0 $\pm$ 55,4	145,3 $\pm$ 54,1	0,181
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		<0,001; 0,615; 0,013	<0,001; 0,003; <0,001	
КДО ЛЖ (мл)	исходно	238,9 $\pm$ 61,4	229,8 $\pm$ 54,0	0,485
	best	230,2 $\pm$ 60,6	199,7 $\pm$ 48,5	0,009
	end	243,7 $\pm$ 68,1	225,1 $\pm$ 60,9	0,204
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,001; 0,238; 0,005	<0,001; 0,287; <0,001	
ФВ ЛЖ, %	исходно	32,1 $\pm$ 8,1	32,0 $\pm$ 7,4	0,946
	best	35,4 $\pm$ 8,8	38,7 $\pm$ 6,6	0,063
	end	34,2 $\pm$ 9,2	37,0 $\pm$ 8,9	0,184
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		<0,001; 0,003; 0,027	<0,001; <0,001; 0,057	
СДЛА, мм рт.ст.	исходно	47,5 $\pm$ 12,7	46,4 $\pm$ 14,9	0,760
	best	42,0 $\pm$ 13,2	39,4 $\pm$ 10,8	0,419
	end	45,9 $\pm$ 13,6	39,3 $\pm$ 9,4	0,029
Рисх/best; Рисх/end; Pbest/end		0,005; 0,231; 0,014	0,005; 0,021; 0,318	

Здесь и далее: best - срок лучшего ответа на СРТ, end - конечная точка исследования, ТШХ - тест 6-минутной ходьбы; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСР - конечно-систолический размер; ЛЖ - левый желудочек; КДР - конечно-диастолический размер; КСО - конечно-систолический объем; КДО - конечно-диастолический объем; ФВ - фракция выброса; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального - медианы и интерквартильного размаха ($Me [25;75]$). При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован критерий Хи-квадрат Пирсона. Для сравнения количественных показателей в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t -критерий Стьюдента, при отличном от нормального - критерий Манн-Уитни, в связанных группах - парный t -критерий Стьюдента либо критерий Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для множественных сравнений была использована поправка Бонферрони, значимый уровень различий составил $p < 0,017$. Выживаемость оценивали по методу Каплан-Мейера. Для оценки связи изучаемых факторов с эффективностью СРТ была применена логистическая регрессия, с выживаемостью - регрессия Кокса. Взаимосвязи между исследуемыми факторами были оценены с помощью корреляционного анализа Спирмена.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В сроке лучшего ответа было выделено 2 группы: 1 группа ($n=42$) - непрогрессоры (со снижением КСОЛЖ $> 0\%$, но $< 15\%$), 2 группа ($n=38$) - респондеры (со снижением КСОЛЖ $\geq 15\%$, но $< 30\%$). При сравнении клинических характеристик были выявлены тенденции к более старшему возрасту ($p=0,057$) и большей длительности среднего периода наблюдения ($p=0,051$) больных 2 группы. Больные 1 группы имели значимо более вы-

сокий ФК сердечной недостаточности. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. По данным теста 6-минутной ходьбы величина пройденной дистанции достоверно увеличивалась в сроке лучшего ответа и уменьшалась в конечной точке исследования в обеих группах. Результаты теста 6-минутной ходьбы значимо не различались между исследуемыми группами во всех точках исследования.

Исходные параметры ЭхоКГ в исследуемых группах не различались. В сроке лучшего ответа в обеих группах наблюдалась их значимая положительная динамика, однако менее выраженная в 1 группе: отсутствовала динамика показателей левого и правого предсердий, были отмечены большие КСРЛЖ, КДРЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ. Степень изменения параметров ЭхоКГ была более выражена в группе респондеров. В конечной точке исследования в обеих группах наблюдалось увеличение исследуемых параметров ЭхоКГ при отсутствии различий между группами, кроме СДЛА, значимо большего в 1 группе. Достоверное увеличение правого предсердия и СДЛА в сравнении со сроком лучшего ответа было выявлено только в 1 группе. Динамика показателей ЭхоКГ представлена в табл. 2.

Во всех точках исследования уровни катехоламинов в группах были в пределах референтных значений. Отсутствовала динамика в группах и различия между группами концентраций Адр. При отсутствии достоверных различий базального уровня НАдр в группах, в сроке лучшего ответа только во 2 группе было отмечено высоко значимое трехкратное увеличение его концентрации, которое в сравнении с 1 группой было достоверно выше, практически, в 2 раза. В конечной точке исследования на фоне достоверного увеличения уровня НАдр в 1 группе его концентрация между группами значимо не различалась. В целом, можно отметить более раннее повышение уровня НАдр во 2 группе, уже в сроке лучшего ответа, в то время как в 1 группе повышение НАдр было отмечено только в конце исследования. Методом корреляционного анализа Спирмена в общей группе в сроке лучшего ответа была выявлена связь уровня НАдр с Δ КСОЛЖ ($r=-0,245$; $p=0,038$), Δ КДОЛЖ ($r=-0,293$; $p=0,013$), в группе респондеров - с ИЛ-1 β ($r=0,363$; $p=0,032$), ФНО- α ($r=0,360$; $p=0,034$) (рис. 1).

Во всех точках исследования уровни NT-proBNP были значительно выше референтных значений. Несмотря на обратное

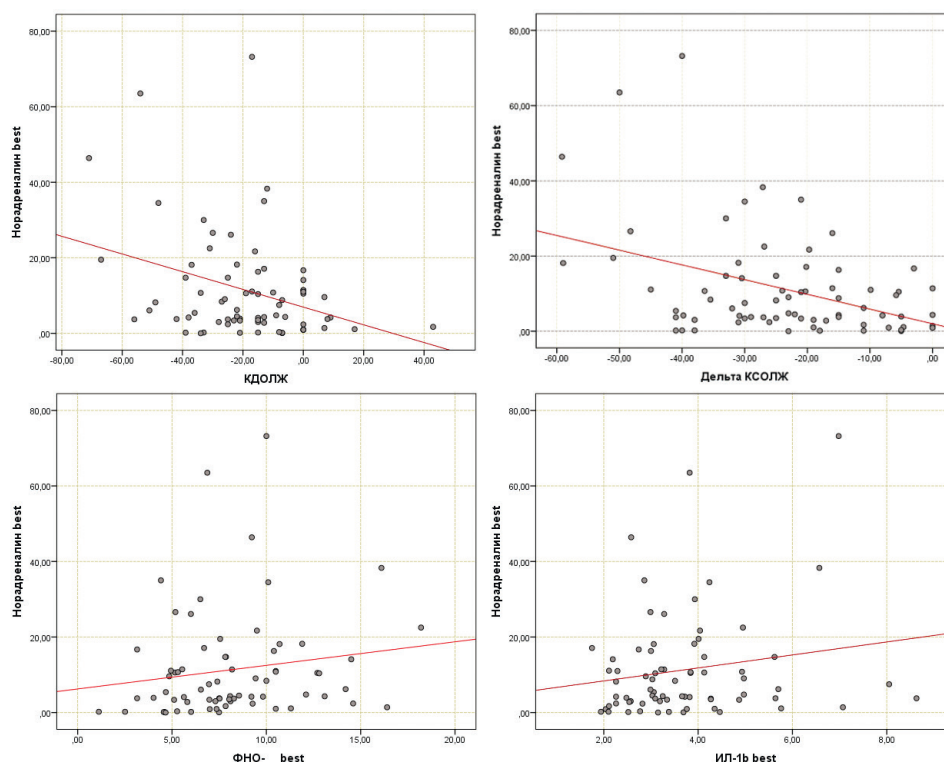


Рис. 1. Корреляции норадреналина с параметрами ЭхоКГ и биомаркерами иммунного воспаления в общей группе.

ремоделирование сердца не было отмечено достоверной динамики уровня NT-proBNP ни в одной из групп, однако, в конце исследования его концентрация была значимо выше в 1 группе.

Концентрации ФНО- α исходно и в конечной точке были выше референтных значений в обеих группах. В конце исследования в 1 группе его уровни были значимо выше в сравнении со сроком лучшего ответа. Во

всех точках исследования уровни ФНО- α были сопоставимы между группами.

Уровни ИЛ-1 β были в пределах референтных значений. В 1 группе его концентрация значимо уменьшалась в сроке лучшего ответа и увеличивалась в конечной точке. Во 2 группе было отмечено достоверное повышение его концентрации в конце исследования. Во всех точках исследования не было выявлено различий

Таблица 3.

Динамика биомаркеров в исследуемых группах

Показатель		Референтные значения	I группа непрогрессоры (n=42)	II группа респондеры (n=38)	P
Адр, нг/мл	исходно	0,018-6,667	0,9[0,1;2,3]	0,9[0,2;3,2]	0,741
	best		1,3[0,3;2,2]	1,2[0,6;2,7]	0,573
	end		1,4[0,5;3,0]	1,2[0,6;2,7]	0,712
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,465; 0,629; 0,168	0,492; 0,209; 877	
НАдр, нг/мл	исходно	0,093-33,333	2,9[0,1;11,6]	3,0[0,6;11,4]	0,582
	best		4,2[1,3;10,7]	9,1[3,7;22,5]	0,003
	end		10,3[3,6;16,4]	12,8[6,6;24,3]	0,264
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,503; 0,184; 0,017	0,003; 0,136; 0,807	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	До 125	2752,0[977,0;5789,0]	2236,0[1429,0;3986,0]	0,643
	best		1784,0[723,3;4301,5]	1220,0[542,5;3208,0]	0,229
	end		2118,0[700,5;5286,5]	1051,0[555,0;2983,5]	0,020
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,108; 0,251; 0,264	0,605; 0,938; 0,888	
ИЛ-1 β , пг/мл	исходно	0-5	3,8[2,8;4,3]	3,4[2,4;4,7]	0,897
	best		3,7[2,9;4,6]	3,1[2,7;4,2]	0,888
	end		4,4[3,9;4,9]	4,4[3,7;5,0]	0,647
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,210; 0,001; 0,009	0,109; 0,091; <0,001	
ИЛ-6, пг/мл	исходно	0-9,7	3,0[2,1;4,2]	4,3[3,4;7,8]	0,016
	best		3,3[2,4;4,0]	3,3[2,3;4,6]	0,654
	end		3,2[2,2;3,9]	2,6[2,0;3,7]	0,329
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,092; 0,702; 0,092	0,108; 0,009; 0,007	
ФНО- α , пг/мл	исходно	<8,11	8,6[5,8;11,2]	8,7[4,1;10,6]	0,491
	best		7,8[5,5;10,5]	7,6[5,7;10,0]	0,960
	end		9,5[7,0;11,4]	8,2[6,5;9,9]	0,109
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,945; 0,272; 0,037	0,945; 0,891; 0,628	
СРБ, мг/мл	исходно	<3,0	5,2[3,4;9,3]	2,5[1,2;7,0]	0,033
	best		4,1[2,4;8,4]	4,3[2,5;6,2]	0,704
	end		4,8[2,7;9,7]	6,1[2,7;11,9]	0,360
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,520; 0,826; 0,670	0,580; 0,019; 0,034	
ММР-9, нг/мл	исходно	2,0-139,4	148,9[121,3;212,6]	157,9[134,4;189,0]	0,774
	best		148,9[114,9;188,9]	157,4[123,4;226,1]	0,280
	end		190,2[147,1;252,0]	182,9[140,6;257,7]	0,914
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,314; 0,277; 0,012	0,789; 0,107; 0,058	
TIMP-1, нг/мл	исходно	92-116	305,7[207,1;465,3]	226,3[160,8;363,7]	0,317
	best		225,1[168,8;339,9]	213,6[152,8;253,7]	0,313
	end		146,2[114,3;204,1]	153,6[121,3;202,6]	0,995
Риск/best; Риск/end; Pbest/end			0,113; <0,001; <0,001	0,834; 0,005; 0,001	

Примечание: Адр - адреналин; НАдр - норадреналин; ИЛ - интерлейкин; ФНО- α - фактор некроза опухоли α ; СРБ - С-реактивный белок; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ММР-9 - матриксная металлопротеиназа 9; TIMP-1 - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1.

концентрации ИЛ-1 β между группами. Концентрации ИЛ-6 также были в пределах референтных значений во всех точках исследования. Базальные концентрации ИЛ-6 были значимо выше во 2 группе. При отсутствии динамики уровня ИЛ-6 в 1 группе, во 2 группе было отмечено снижение его концентрации в сроке лучшего ответа и в конце исследования.

Только исходный уровень СРБ во 2 группе был в пределах референтных значений и значимо меньшим в сравнении с 1 группой. В остальных точках исследования концентрации СРБ были выше референтных значений и не различались между группами. Не отмечено динамики СРБ в 1 группе, в то время как во 2 группе наблюдалось достоверное повышение его концентрации в сроке лучшего ответа и в конечной точке.

Концентрации ММР-9 и TIMP-1 в группах были выше референтных значений. Отсутствовали различия биомаркеров фиброобразования между группами. В конечной точке уровни ММР-9 в 1 группе значимо повысились, во 2 группе была отмечена тенденция к увеличению его концентрации, свидетельствуя о повышении активности коллагенолитических процессов в группах. Уровни TIMP-1 значимо снижались в динамике в исследуемых точках в обеих группах, свидетельствуя о снижении активности коллагенообразующих процессов. Динамика изучаемых биомаркеров представлена в табл. 3.

Для выявления факторов, связанных с эффективностью СРТ, была применена логистическая регрессия. По результатам мультивариантного анализа, в который вошли показатели, значимо различающиеся между группами: в сроке лучшего ответа КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, НАдр, методом прямого пошагового отбора ни один из факторов не был связан с эффективностью с СРТ.

Методом Каплана-Майера была оценена выживаемость в группах в течение 10 лет после имплантации ресинхронизирующих устройств. Была отмечена лучшая выживаемость в группе респондеров на 2-ой (69,8% vs 89,2%; Log Rank test=0,043) и 3-ий год (61,8% vs 83,1%; Log Rank test=0,040) после имплантации при сопоставимой выживаемости с 1 группой в остальные годы. 10-летняя выживаемость в группах составила

32,3% в 1 группе против 44,6% во 2 группе (Log Rank test=0,188) (рис. 2).

Для выявления факторов, связанных с выживаемостью, была проведена регрессия Кокса. В 1 группе значимыми факторами, связанными с 2-3-летней выживаемостью являются показатели в сроке лучшего ответа КДОЛЖ (ОР 0,831 (0,713-0,967), $p=0,017$), КСОЛЖ (ОР 1,245 (1,040-1,492), $p=0,017$). По результатам унвариантного анализа в 1 группе были выявлены факторы, связанные со смертностью в течение 10 лет: срок лучшего ответа, показатели в конечной точке КСРЛЖ, ФВЛЖ, СДЛА, NT-proBNP. В последующем эти факторы были включены в мультивариантный анализ, по данным которого только уровень NT-proBNP в конце исследования имел значимую связь с 10-летней выживаемостью. Во 2 группе при проведении однофакторного анализа помимо факторов срока лучшего ответа, показателей в конечной точке КСРЛЖ, ФВЛЖ, СДЛА, NT-proBNP добавился уровень ИЛ-6. Однако при мультивариантном анализе ни один из факторов не был ассоциирован с 10-летней выживаемостью (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В научных исследованиях группа пациентов со снижением КСОЛЖ менее 15% на фоне СРТ классифицируется как нереспондеры, что не соответствует, по нашему мнению, действительности и завышает процент неотвечиков при оценке эффективности СРТ. Обе исследуемые нами группы продемонстрировали значимое уменьшение камер сердца, улучшение его сократительной способности в динамике, увеличение толерантности к физической нагрузке. Вполне очевидно, что даже субоптимальный ответ на СРТ, отсутствие клинического ухудшения состояния и дальнейшего снижения систолической функции ЛЖ свидетельствуют о стабилизации состояния. Этот тип ответа на СРТ не является отрицательным. Непрогрессоры - это тоже благоприятный ответ на СРТ, который необходимо учитывать при оценке ее эффективности.

Сегодня нет единого мнения в какие сроки нужно оценивать эффективность СРТ. Как правило, оценка эффективности СРТ проводится в фиксированные сроки - через 6 месяцев, 24 месяца, 3 года, что занижает истинный процент ответчиков. Как показывают результаты исследований быстрая динамика клинико-функциональных параметров не является маркером успешной СРТ, а отсутствие значимого улучшения ЭхоКГ показателей в течение первого года СРТ не является критерием плохого ответа. Ответ на СРТ очень индивидуален и во многом зависит от сохранности адаптивных возможностей пациента. Средние сроки лучшего ответа на СРТ в исследуемых нами группах - это 2-ой и 3-ий год сердечной ресинхронизации. Используемый нами подход персонифицированной оценки эффективности СРТ с учетом лучшего срока, верифицированного по максимальному снижению КСОЛЖ, позволяет максимально оценить благоприятный ответ на СРТ, не занижая количество респондеров. Исследование REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction study)

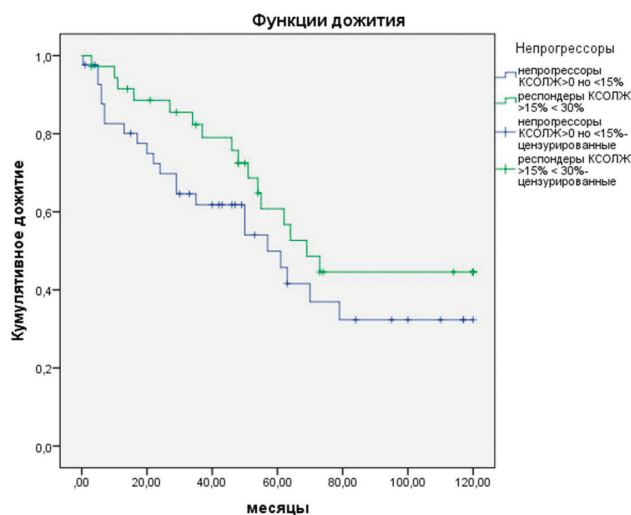


Рис. 2. 10-летняя выживаемость непрогрессоров и респондеров (Log Rank test=0,188).

показало максимальное улучшение к 2 годам СРТ [11]. Полученные нами результаты совпадают с данными исследования REVERSE.

Механизмы воздействия СРТ на физиологические процессы в организме больного ХСН до конца не изучены. С учетом сложного патофизиологического континуума ХСН с целью исследования возможных механизмов субоптимального ответа на СРТ нами были исследованы биомаркеры ключевых звеньев патогенеза ХСН: иммунного воспаления (ИЛ-1 β , 6, ФНО- α , СРБ), нейро-гуморальной (NT-proBNP) и симпатико-адреналовой (катехоламины) активации, фиброобразования (MMP-9, TIMP-1).

Достижению лучшего эффекта СРТ в обеих группах могла помешать характерная для ХСН высокая степень иммунной активации [12], коррелирующая с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом [13]. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , 6 и ФНО- α независимо от этиологии ХСН сопровождается митохондриальной дисфункцией, отрицательным инотропным эффектом, ремоделированием левого желудочка [14], прогрессирующим фиброобразованием [15]. О высокой активности иммунного воспаления в анализируемых нами группах свидетельствуют уровни ФНО- α , СРБ, превышающие референтные значения. В литературе активно обсуждается роль СРБ и снижение его уровня [16, 17], а также других цитокинов в достижении благоприятного ответа на СРТ [18]. При проведении нами унивариантного анализа логистической регрессии среди факторов, ассоциированных с эффективностью СРТ, был отмечен уровень ИЛ-6. Необходимо отметить сопоставимую динамику уровня провоспалительных цитокинов на фоне СРТ в исследуемых нами группах.

Установлена связь провоспалительных цитокинов с концентрацией натрийуретических пептидов (НУПс) [19, 20], прогностическую ценность которых подчеркивают мета-анализы [21]. Результаты проведенной нами регрессии Кокса в группе непрогрессоров подтверждают прогностическую значимость уровня NT-proBNP в конечной точке, ассоциированного с 10-летней выживаемостью. Ранее проведенными многоцентровыми исследованиями была установлена связь ответа на СРТ с уровнем НУПс [22-24]. В нашей работе высокие уровни NT-proBNP во всех точках исследования свидетельствуют о тяжести анализируемых пациентов. Отсутствие динамики NT-proBNP в группах может быть обусловлено широким диапазоном его значений, являться следствием компенсаторной реакции на симпатико-адреналовую активацию. Меньшее обратное ремоделирование сердца у па-

циентов 1 группы было ассоциировано с большими концентрациями NT-proBNP.

Известно, что цитокины через активацию клеточных сигнальных путей TGF- β /Smad и Notch [25, 26] способствуют усилению апоптоза кардиомиоцитов, увеличению синтеза MMPs, что ведет к деградации коллагена, реконструкции экстрацеллюлярного кардиального матрикса, дилатации полостей сердца, прогрессированию ХСН. Активности MMPs противостоят TIMPs, усиливающие коллагенообразование. Установлена связь высокой концентрации MMP-9 [27, 28] и TIMP-1 [29] с тяжестью ХСН, однако, имеющаяся информация относительно их прогностической ценности является спорной [30]. Высокие уровни MMP-9 и TIMP-1 в анализируемых нами группах во всех точках исследования подтверждают тяжесть включенных в исследование больных. Повышение уровня MMP-9 и снижение уровня TIMP-1 в динамике может свидетельствовать о дисбалансе фиброобразования и усилении коллагенолитических процессов в миокарде. В целом, можно отметить сопоставимую активность процессов реконструкции экстрацеллюлярного кардиального матрикса в исследуемых группах.

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН, независимо от ее этиологии, является симпатическая гиперактивация, которая на первых этапах ХСН носит компенсаторный характер и направлена на поддержание насосной функции сердца. Основным медиатором симпатической активации является НАдр, предикторную значимость которого при ХСН впервые показал J.N.Cohn et al. (1984) [31], а затем исследования Val-Heft [32], ADMIRE-HF [33]. Сложный процесс дисфункции, а затем истощения симпатических структур в миокарде при ХСН, сопровождается повышением надпочечниками синтеза катехоламинов, поступающих в кровь и замещающих недостающие симпатические влияния. Совершается переход регуляции сердечного ритма с симпатического уровня

Таблица 4.

Связь исследуемых факторов с 10-летней выживаемостью по результатам регрессии Кокса в группах пациентов

	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
Факторы	HR (95% CI)	Log-rank P value	HR (95% CI)	Log-rank P value
I группа непрогрессоры (n=42)				
Срок best	0,970 (0,947-0,993)	0,012	0,991 (0,922-1,066)	0,814
КСРЛЖend	1,062 (1,000-1,127)	0,049	1,040 (0,902-1,199)	0,588
ФВЛЖend	0,939 (0,889-0,993)	0,026	0,917 (0,802-1,049)	0,207
СДЛАend	1,055 (1,017-1,095)	0,004	0,915 (0,817-1,024)	0,122
NT-proBNPend	1,000 (1,000-1,000)	0,001	1,001 (1,000-1,001)	0,024
II группа респондеры (n=38)				
Срок best	0,949 (0,918-0,982)	0,002	0,907 (0,801-1,027)	0,125
КСРЛЖend	1,077 (0,994-1,164)	0,070	0,897 (0,769-1,045)	0,162
ФВЛЖend	0,939 (0,881-1,001)	0,054	1,030 (0,875-1,213)	0,722
СДЛАend	1,055 (0,994-1,119)	0,079	1,068 (0,833-0,370)	0,602
NT-proBNPend	1,001 (1,000-1,001)	<0,001	1,001 (1,000-1,002)	0,161
ИЛ-6end	1,582 (1,059-2,363)	0,025	0,304 (0,054-1,728)	0,179

на адreno-гуморальный. Выявленное нами значительное, практически в три раза, увеличение уровня НАдр в сроке лучшего ответа в группе респондеров, вероятно, носит компенсаторный характер и может способствовать на первых этапах лучшему ремоделированию сердца. Об этом могут свидетельствовать выявленные в сроке лучшего ответа корреляции уровня НАдр со степенью изменения КСОЛЖ и КДОЛЖ. Именно КСОЛЖ и КДОЛЖ в сроке лучшего ответа по данным регрессии Кокса были ассоциированы в 1 группе с 2-3-летней выживаемостью. Однако при длительном воздействии метаболические эффекты повышенного уровня НАдр могут снижать эффективность СРТ вследствие усиления дисфункции миокарда. В экспериментальных исследованиях было показано, что инфузия НАдр сопровождается экспрессией главного регулятора клеточного старения - белка p53, способствующего сердечной дисфункции путем регуляции клеточного цикла или апоптоза [34]. Посредством передачи сигналов p53 НАдр провоцирует эндотелиальное воспаление сердца путем активации молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM1) и экспрессии интегрин в эндотелиальных клетках, макрофагах, ведущих к по-

вреждению тканей, пролиферации фибробластов, трансформирующихся в миофибробласты и вызывающих фиброз миокарда. Симпато-адреналовая активация посредством экспрессии β_2 -адренорецепторов сопровождается повышенной продукцией активных форм кислорода [35], синтезом и секрецией факторов роста и цитокинов в кардиомиоцитах, активирующих фибробласты сердца, увеличивающих синтез коллагена [36]. Известна способность цитокинов и других медиаторов воспаления через различные клеточные механизмы усиливать симпатическую активацию [37]. Выявленные нами в сроке лучшего ответа в группе респондеров корреляции НАдр с ИЛ-1 β и ФНО- α подтверждают взаимосвязь иммунной и симпатической активации.

Таким образом, выявленная сопоставимая 10-летняя выживаемость непрогрессоров и респондеров, вероятно, обусловлена иммунной, симпато-адреналовой активацией, дисбалансом фиброобразования. Ответ на СРТ у непрогрессоров можно оценить как положительный вследствие значимого обратного ремоделирования сердца, сопоставимой с респондерами выживаемости, ассоциированной с уровнем NT-proBNP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015; 17(11): 1601-1687. <https://doi.org/10.1093/europace/euv319>.
2. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting Cardiac Resynchronization Therapy in Non-responders. *Can J Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.007>.
3. Кузнецов ВА, Енина ТН, Солдатова АМ, и др. Мультимаркерный подход к оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с синусовым ритмом. Вестник аритмологии. 2020;1(99): 21-29. [Kuznetsov VA, Enina TN, Soldatova AM, et al. Multimarker approach for assessing efficiency of cardiac resynchronization therapy in patients with sinus. *Journal of Arrhythmology*. 2020;1(99): 21-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-21-29>.
4. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2014;130(1): 87-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>.
5. Cleland JGF, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart Failure Rev*. 2012;17(6): 755-766. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9268-918>.
6. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112: 1580-1586. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538272>.
7. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53: 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>.
8. Кузнецов ВА, Солдатова АМ, Енина ТН, и др. Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию? Терапевтический архив. 2019;91(12): 10-15. [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Enina TN, et al. Does the lack of left ventricular reverse remodeling always mean nonresponse to cardiac resynchronization therapy? *Therapeutic Archive*. 2019; 91(12): 10-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000102>.
9. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Профилактика, диагностика и лечение. Кардиология. 2018;58(56): 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations SSHF-RSC-RSMST. Heart failure: congestive (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(56): 8-158. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
10. Whinnett ZI, Davies JER, Lane RE, et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(3): 211-220.
11. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVERSes Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013; 34(33): 2592-2599. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf160>.
12. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, et al. Inflammation in Human Heart Failure: Major Mediators and Therapeutic Targets. *Front Physiol*. 2021;12: 746494. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.746494>.
13. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75: 1324-1340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.014>.

14. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, et al. Re-appraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17: 269-285. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0315-x>.
15. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Circ Res.* 2019;125: 117-146. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>.
16. Kamioka M, Suzuki H, Yamada S, et al. High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac deaths in severe heart failure patients after CRT implantation. *Int Heart J.* 2012;53(5): 306-312. <https://doi.org/10.1536/ihj.53.306>.
17. Chi CAI, Wei HUA, Li-Gang DING, et al. High sensitivity C-reactive protein and cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2014 Dec; 11(4): 296-302. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.004.
18. Asgardoost MH, Vasheghani-Farahani A, Sherafati A. Usefulness of Biomarkers for Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(2): 132-140. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666191206163846>.
19. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): 311-374. [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11): 311-374 (In Russ)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
20. Mc Donagh, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
21. Buchan TA, Ching C, Foroutan F, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10136-3>.
22. Berger R, Shankar A, Fruhwald F, et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *Eur Heart J.* 2009;30(17): 2109-2116. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp210>.
23. Brenyo A, Barsheshet A, Rao M, et al. Brain natriuretic peptide and cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(5): 998-1004. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000174>.
24. Truong QA, Januzzi JL, Szymonifka J, et al. Coronary sinus bio-marker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: The BIOCRT study. *Heart Rhythm.* 2014;11(12): 2167-2175. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.007>.
25. Wiercinska E, Naber HPH, Pardali E, et al. The TGF- β /Smad pathway induces breast cancer cell invasion through the up-regulation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in a spheroid invasion model system. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128: 657-666. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1147-x>.
26. Li L, Tan J, Zhang Y, et al. DLK1 promotes lung cancer cell invasion through upregulation of MMP-9 expression depending on Notch signaling. *PLoS ONE.* 2014;9: e91509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091509>.
27. Halade GV, Jin Yu-Fang, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Ther.* 2013;139(1): 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.009>.
28. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med.* 2017;59: 241-253. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.17.03321-3>.
29. Heymans G, Schroen B, Vermeesch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation.* 2005;112: 1136-1144. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516963>.
30. McAloon CJ, Ali D, Hamborg T, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with reduced ejection fraction heart failure as predictors of response to cardiac resynchronisation therapy: a systematic review. *Open heart.* 2017;4(2): e000639. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000639>.
31. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13): 819-823. <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>.
32. Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25(4): 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.030>.
33. Cohen-Solal A, Jacobson AF, Piña IL. Beta blocker dose and markers of sympathetic activation in heart failure patients: interrelationships and prognostic significance. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4): 499-506. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12153>.
34. Katsuumi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Catecholamine-Induced Senescence of Endothelial Cells and Bone Marrow Cells Promotes Cardiac Dysfunction in Mice. *Int Heart J.* 2018;59(4): 837-844. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-313>.
35. Yoshida Y, Shimizu I, Katsuumi G, et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85: 183-198. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.06.001>.
36. Nuamnaichati N, Sato VH, Moongkarndi P, et al. Sustained β -AR stimulation induces synthesis and secretion of growth factors in cardiac myocytes that affect on cardiac fibroblast activation. *Life Sci.* 2018;193: 257-269. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.10.034>.
37. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Compr Physiol.* 2014; 4(3): 1177-1200. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130051>.