

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Е.М.Римская, М.М.Беляева, Н.А.Миронова, С.В.Добровольская, Г.С.Тарасовский,
Х.Ф.Салами, В.Г.Киктев, С.П.Голицын

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, улица Академика Чазова, 15а.

Цель. Оценить показатели выживания и динамику клинко-инструментальных проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН), осложненной фибрилляцией предсердий (ФП), на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы исследования. Включено 54 пациента, (40 мужчин, медиана возраста 59,7 [56,6; 63,9] лет) с признаками ХСН II (n=27, 50%) и III (n=27, 50%) функционального класса по NYHA, значительным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ =30 [24,7; 35,5]%), расширением полости ЛЖ и пароксизмальной (n=27, 50%) или постоянной (n=27, 50%) формой ФП. Всем пациентам было имплантировано устройство для МСС. Динамика клинко-инструментальных показателей оценивалась через 2, 6, 12, 24 месяцев после имплантации МСС. Реальные параметры выживания больных с МСС были сопоставлены с прогнозируемыми, рассчитанными с помощью сизтлской модели сердечной недостаточности и шкалы риска MAGGIC.

Результаты. У 14 (28%) пациентов на фоне МСС отмечено значительное улучшение клинических, эхокардиографических показателей (увеличение ФВ ЛЖ на 15 [11; 20]%, снижение конечно-систолического объема ЛЖ на 68,5 [37,5; 104,5] мл и конечно-диастолического объема ЛЖ на 44 [30; 100] мл), дистанции ходьбы при тесте 6-минутной ходьбы и выраженное снижение уровня NT-proBNP. Единственным фактором, значимым для достижения улучшения на фоне МСС, оказалась неишемическая этиология ХСН ($\chi^2=4,54$, $p=0,034$). За время наблюдения умер 21 (42%) больной. Реальная частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, двухгодичная - 40% и оказалась достоверно выше, чем прогнозируемая согласно сизтлской модели ($\chi^2=10,93$, $p=0,001$). При оценке параметров выживания согласно шкале MAGGIC прогнозируемый и реальный риск смерти в точке 12 месяцев наблюдения оказались сопоставимыми ($\chi^2=2,24$, $p=0,134$).

Закключение. Применение МСС у части больных, преимущественно с ХСН неишемической этиологии, может приводить к улучшению всех клинко-инструментальных показателей. В то же время, влияние МСС на прогноз пациентов с ХСН среди всех пациентов отсутствует, что позволяет предположить необходимость проведения дополнительных исследований с увеличением количества наблюдения.

Ключевые слова: модуляция сердечной сократимости; хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса левого желудочка; фибрилляция предсердий; выживаемость

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 28.11.2023 **Исправленная версия получена:** 10.03.2024 **Принята к публикации:** 14.03.2024

Ответственный за переписку: Римская Елена Михайловна, E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Е.М.Римская - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, М.М.Беляева - ORCID ID 0009-0002-7990-4581, Н.А.Миронова - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, С.В.Добровольская - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, Г.С.Тарасовский - ORCID ID 0000-0002-2143-8912, Х.Ф.Салами - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, В.Г.Киктев - ORCID ID 0000-0002-2628-3796, С.П.Голицын - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

Для цитирования: Римская ЕМ, Беляева ММ, Миронова НА, Добровольская СВ, Тарасовский ГС, Салами ХФ, Киктев ВГ, Голицын СП. Эффективность модуляции сердечной сократимости: результаты двухлетнего наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2024; 31(2): 13-23. <https://doi.org/10.35336/VA-1300>.

THE EFFECTIVENESS OF CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION: RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW-UP

Е.М.Rimskaya, М.М.Belyaeva, N.A.Mironova, S.V.Dobrovolskaya, G.S.Tarasovskiy,
H.F.Salami, V.G.Kiktev, S.P.Golitsyn

FSBI "Chazov NMRC of Cardiology" of the MH RF, Russia, Moscow, 15a Academician Chazov str.

Aim. To evaluate the survival and dynamics of clinical and instrumental data in patients with chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF) and cardiac contractility modulation (CCM).

Methods. There were included 54 patients (40 men, median age 59.7 [56.6; 63.9] years) with signs of CHF II (n=27, 50%) functional class and III (n=27, 50%) NYHA functional class, significantly decreased left ventricular ejection frac-

tion (LVEF=30 [24,7; 35,5]%), LV dilatation and paroxysmal (n=27, 50%) or permanent (n=27, 50%) AF. In all patients, devices for CCM were implanted. The dynamics of clinical and instrumental parameters were assessed in 2, 6, 12 and 24 months after implantation. The actual survival patients with CCM was compared with the predicted survival calculated using the Seattle model of heart failure and MAGGIC risk score.

Results. In 14 (28%) of patients CCM resulted in significantly increased clinical, echocardiographic parameters (increase in LVEF by 15 [11; 20]%, decrease in end-systolic volume by 68,5[37.5;104.5] ml and end-diastolic volume by 44 [30,100] мл), increase in walking distance during 6-minute walking test and decrease of NT-proBNP. The only factor significant for maximal response was non-ischemic etiology of CHF ($\chi^2=4.54$, $p=0.034$). During 2 years 21 (42%) patients died. The all-cause mortality in patients with CCM to the first year of observation was 16%, two-year all-cause mortality - 40%. These figures turned out to be significantly higher than predicted according to the Seattle model ($\chi^2=10.93$, $p=0.001$). The predicted and actual risk of death at 12-month follow-up turned out to be comparable when assessing survival parameters according to the MAGGIC scale. ($\chi^2=2.24$, $p=0.134$).

Conclusion. CCM therapy in some patients with CHF of non-ischemic etiology can lead to an improvement of all clinical and instrumental characteristics. At the same time, there is no effect of CCM on the prognosis of patients with CHF. This fact may suggest the need of additional studies with increased number of cases.

Key words: cardiac contractility modulation; chronic heart failure; left ventricle ejection fraction; atrial fibrillation; survival

Conflict of Interest: none.

Funding: none.

Received: 28.11.2023 **Revision received:** 10.03.2024 **Accepted:** 14.03.2024

Corresponding author: Rimskaya Elena, E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

E.M.Rimskaya - ORCID ID 0000-0002-0063-5474, M.M.Belyaeva - ORCID ID 0009-0002-7990-4581, N.A.Mironova - ORCID ID 0000-0002-2374-3718, S.V.Dobrovolskaya - ORCID ID 0000-0003-0580-393X, G.S.Tarasovskiy - ORCID ID 0000-0002-2143-8912, H.F.Salami - ORCID ID 0000-0001-9751-7767, V.G.Kiktev - ORCID ID 0000-0002-2628-3796, S.P.Golitsyn - ORCID ID 0000-0001-9913-9974

For citation: Rimskaya EM, Belyaeva MM, Mironova NA, Dobrovolskaya SV, Tarasovskiy GS, Salami HF, Kiktev VG, Golytsin SP. The effectiveness of cardiac contractility modulation: results of two-year follow-up. *Journal of Arrhythmology*. 2024; 31(2): 13-23. <https://doi.org/10.35336/VA-1300>.

Несмотря на очевидный прогресс как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения с хронической сердечной недостаточности (ХСН) у части больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по-прежнему сохраняются симптомы [1]. Согласно опубликованным источникам, смертность среди больных с ХСН в течение 1 года составляет 7,2%, а частота госпитализаций за 1 год - 31,9% [2]. Даже при использовании всего спектра терапевтических возможностей, остается категория больных, клиническая ситуация которых не укладывается в современные стандарты лечения сердечной недостаточности с помощью имплантируемых устройств. В частности, за пределами показаний к хорошо зарекомендовавшей себя сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) остается многочисленная когорта пациентов с длительностью комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) менее 130 мс [3]. Кроме того, у трети пациентов с СРТ, проводимой по актуальным показаниям, сохраняются симптомы ХСН и отсутствует повышение ФВ ЛЖ [4]. Поиск иных способов лечения этих категорий больных явился основой разработки нового подхода к инвазивному лечению ХСН.

В 2000 году впервые были инициированы клинические исследования с применением имплантируемых устройств для модуляции сердечной сократимости (МСС). В основу новой методики легли

экспериментальные работы, продемонстрировавшие усиление сократительных свойств кардиомиоцитов на фоне высокоамплитудного двухфазного электрического импульса высокого напряжения, нанесенного в абсолютный рефрактерный период. Через 30 мс от начала комплекса QRS на ЭКГ, электрический импульс, нанесенный в эту фазу сердечного цикла не способен вызвать электрическую активацию миокарда желудочков, при этом было обнаружено увеличение амплитуды последующего сокращения миокарда и укорочение потенциала действия. Все эти эффекты полностью исчезли после прекращения стимуляции [5, 6]. Несколько клинических, в том числе рандомизированных исследований (РКИ) выявили положительное влияние МСС на функциональный класс (ФК) ХСН, толерантность больных к физической нагрузке, а также на пиковое потребление кислорода и качество жизни у пациентов с ФВ ЛЖ 25-45% и отсутствием у них расширенных комплексов QRS [7-9]. Однако, данные о влиянии МСС на показатели выживания пациентов с ХСН по результатам проведенных исследований являются противоречивыми.

Из проведенных РКИ только в исследование FIX-HF-5C было показано достоверное снижение комбинированной точки (кардиоваскулярная смертность или госпитализация из-за ХСН), при этом данная точка была поисковой и число событий было небольшим [9]. По данным мета-анализов, включив-

ших все РКИ, достоверное влияние МСС на смертность от всех причин отсутствовала [10-11]. Кроме того, весьма ограниченной является информация о возможностях использования МСС у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), часто осложняющей течение ХСН.

Целью исследования явилось собственное изучение показателей выживания и динамики клинико-инструментальных проявлений хронической сердечной недостаточности, осложненной фибрилляцией предсердий, на фоне модуляции сердечной сократимости.

Таблица 1.

Исходные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	59,7 [56,6; 63,9]
Мужчины, n (%)	40 (74,1)
Давность анамнеза ХСН, мес	48 [16; 81]
Неишемическая этиология ХСН, n (%)	39 (72)
Ишемическая этиология ХСН, n (%)	15 (28)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	27 (50)
Постоянная форма ФП, n (%)	27 (50)
Больные с СРТ-Д, n (%)*	6 (11,1)
Имплантация ИКД, n (%)**	17 (31,5)
II ФК ХСН, n (%)	27 (50)
III ФК ХСН, n (%)	27 (50)
Уровень NT-pro-BNP, пкг/мл	2493 [1210; 4489]
ТШХ, метров	315 [280; 380]
ФВ ЛЖ, %	30 [24,7; 35,5]
КДО ЛЖ, мл.	220 [193; 263]
КСО ЛЖ, мл.	155 [121; 200]
КДР ЛЖ, см.	6,8 [6,4; 7,5]
КСР ЛЖ, см.	5,8 [5,1; 6,5]
иАПФ / БАР / сакубитрил / валсартан, n (%)	54 (100)
Бета-блокаторы, n (%)	54 (100)
Диуретики, n (%)	54 (100)
Аллопуринол, n (%)	8 (14,8)
АМР - n (%)	54 (100)
Амиодарон, n (%)	16 (29,6)
Дигоксин, n (%)	8 (14,8)
Варфарин / аписабан / ривароксабан, n (%)	54 (100)
Аспирин и/или клопидогрел, n (%)	6 (11,1)

Примечание здесь и далее: ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФП - фибрилляция предсердий; СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции; МСС - модуляция сердечной сократимости; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФК - функциональный класс; NT-pro-BNP - концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида; ТШХ - тест с 6 минутной ходьбой; ФВ - фракция выброса; ЛЖ - левый желудочек; КДО - конечный диастолический объем; КСО - конечный систолический объем; КДР - конечный диастолический размер; КСР - конечный систолический размер; иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БАР - блокаторы ангиотензиновых рецепторов; АМР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов; * - на момент имплантации устройства для МСС; ** - до или после имплантации МСС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное одноцентровое исследование было выполнено в рамках клинической апробации «Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне различных форм фибрилляции предсердий», утвержденной Министерством Здравоохранения РФ индекс КА 2018-9-18. Проведение клинической апробации было одобрено независимым этическим комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации 15 мая 2018 г., протокол №4.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) наличие ХСН II-III ФК по NYHA, с длительностью комплекса QRS ≤ 130 мс (кроме пациентов, не ответивших на СРТ) при величине ФВЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) 20-40%; 2) возраст пациентов 18 лет и старше; 3) наличие любой формы ФП; 4) оптимальная в соответствии с текущими рекомендациями медикаментозная терапия ХСН в течение не менее 3 месяцев до включения в исследование; 5) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 мес; 6) подписанное информированное согласие пациента.

Пациенты, находившиеся в листе ожидания трансплантации сердца, с терминальной стадией ХСН, с недавно (в течение 3 месяцев до момента включения в исследование) перенесенным инфарктом миокарда, чрескожным коронарным вмешательством, коронарным шунтированием, операцией на клапанах сердца, острыми воспалительными заболеваниями не включались в исследование.

За период 2018-2019 гг согласно критериям включения было отобрано 54 пациента, 40 мужчин и 14 женщин, медиана возраста которых составила 59,7 [56,6; 63,9] лет. Давность анамнеза ХСН составила 48 [16; 81] месяцев. Среди включенных в исследование больных с ХСН 27 (50%) имели II ФК по NYHA и 27 (50%) - III ФК по NYHA. Ишемическая этиология ХСН была диагностирована у 15 (28%) пациентов, неишемическая - у 39 (72%). У пациентов с ишемической болезнью сердца во всех случаях была полностью выполнена реваскуляризация миокарда на момент имплантации устройства для проведения МСС. У всех пациентов, включенных в исследование, на ЭКГ была документирована ФП. Пароксизмальная форма ФП отмечалась у 27 (50%) пациентов. Во всех случаях благодаря антиаритмической терапии или успешно выполненной радиочастотной абляции / кривоабляции

устьев легочных вен у этих пациентов был достигнут стойкий синусовый ритм. У 27 (50% пациентов) ФП носила постоянный характер с достигнутой на момент имплантации устройства нормосистолией, при этом средняя ЧСС за сутки по данным холтеровского мониторирования на момент имплантации устройства составляла $75,8 \pm 9,8$ ударов в минуту. Исходно все больные характеризовались значительным снижением глобальной сократимости миокарда (ФВ ЛЖ составила 30 [24,7; 35,5]%) и расширением полости ЛЖ (конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ составил 220 [193;263] мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ составил 155 [121;200] мл). Уровень NT-proBNP составил 2493 [1210; 4489] пг/мл. По данным теста с шестиминутной ходьбой пациенты (ТШХ) прошли 315 [280; 380] м. С учетом показаний первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), у 6 (11,1%) больных на момент включения в исследование был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), еще 11 (20,4%) больным ИКД был имплантирован в течение последующего наблюдения. Кроме того, в исследование были включены 6 больных с явлениями ХСН ФК 3, сохраняющимися несмотря на уже проводимую медикаментозную терапию и СРТ на момент имплантации устройства для МСС.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Основные характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Всем пациентам на момент имплантации МСС проводилась оптимальная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов или сакубитрил / валсартан, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, бета-блокаторы, петлевые диуретики и антикоагулянтные препараты (варфарин или апиксабан или дабигатран). 16 (29,6%) больным проводилась антиаритмическая терапия амиодароном в связи с пароксизмальной формой ФП или желудочковыми нарушениями ритма сердца, 8 (14,8%) пациентам в связи с тахисистолией на фоне постоянной формы ФП наряду с бета-блокаторами проводилась терапия дигоксин. 8 (14,8%) пациентов получали терапию аллопуринолом в связи с гиперурикемией, 6 (11,1%) пациентов продолжали получать терапию антитромботическими препаратами (аспирином и/или клопидогрелом).

После предварительного обследования всем включенным пациентам с целью проведения МСС в условиях стационара была выполнена имплантация 2-х электродной системы Optimizer Smart с позиционированием электродов в область межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка. Первичное программирование устройства МСС, а также снятие телеметрической информации о параметрах работы имплантированного прибора и о характере сердечного ритма (так называемое интер-

рогирование) проводилось всем пациентам во время оперативного вмешательства. Во всех случаях оперативные вмешательства прошли без осложнений. После операции по данным контрольных ЭхоКГ исследований не было выявлено гемодинамически значимых нарушений функции трикуспидального клапана электродами устройства. В дальнейшем программирование устройств МСС выполнялось на 1-е сутки после имплантации, далее - через 2, 6, 12 и 24 мес. в течение периода наблюдения. При программировании соблюдались необходимые рекомендации: достижение максимального процента времени терапевтической стимуляции (более 70%) и установка максимально переносимой амплитуды стимуляции миокарда желудочков. Рекомендованная амплитуда и длительность импульсов стимуляции желудочков при МСС составляют 5-7,5 В и 5,14 мс, соответственно.

Согласно протоколу клинической апробации, период наблюдения за пациентами составил 24 месяца, в ходе которого было проведено 4 визита: I - через 2 месяца после имплантации МСС; II - через 6 месяцев; III - через 12 месяцев и IV - через 24 месяца после имплантации МСС. Всем включенным пациентам на этапе отбора, а также на всех визитах проводились 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в крови, ТШХ, а также оценка качества жизни согласно Миннесотскому опроснику. Анализ данных также включал оценку частоты повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, аритмических событий в виде устойчивых эпизодов желудочковых тахикардий / фи-



Рис. 1. Схема исследования. Примечания: МО - Миннесотский опросник качества жизни; МСС - модуляция сердечной сократимости; ФК - функциональный класс сердечной недостаточности; ЭКГ - электрокардиограмма; ЭХОКГ - эхокардиография; ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой.

брилляции желудочков и случаев ВСС и смертельных исходов от всех причин в течение двух лет после выписки из стационара. Схема исследования представлена на рис. 1. За время наблюдения из исследования выбыли 4 пациента - двое по причине инфекционных осложнений, в виде нагноения ложа МСС, потребовавшего удаления прибора через 1 месяц и 12 месяцев после имплантации, один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, контакт с еще одним пациентом был потерян, проследить его судьбу не удалось.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25-го и 75-го перцентилей в зависимости от нормальности распределения. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых $n > 50$) или критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$). Сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента.

Таблица 2.

Исходные характеристики пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС (подгруппа 1) и не ответивших на МСС (подгруппа 2)

	Подгруппа 1 (n=14)	Подгруппа 2 (n=36)	p
Мужчины, n (%)	11 (78,6)	26 (72,2)	0,82
Возраст	57[46;63]	64,5[57;66,8]	0,067
ФК ХСН (NYHA)	2[2;3]	3[2;3]	0,38
Неишемическая ХСН, n (%)	13 (93)	5(24)	0,026
Пароксизмальная ФП, n (%)	5(35,7)	9(25)	0,31
ФВ ЛЖ, %	30 [26,6; 33]	29,5 [24,5; 37]	0,61
КДР ЛЖ, см.	6,8 [6,5; 7,0]	6,9 [6,3; 7,8]	0,36
КСР ЛЖ, см.	5,7 [5,4; 6,0]	6,2 [5,0; 6,8]	0,23
КДО ЛЖ, мл.	220 [198; 251]	220 [180; 285]	0,72
КСО ЛЖ, мл.	159,5 [121; 185]	155 [127; 208]	0,60
ТШХ, метры	350 [310; 390]	300 [266; 375]	0,13
NT-pro-BNP, пкг/мл	1540 [945; 4427]	2285 [1242;4877]	0,36

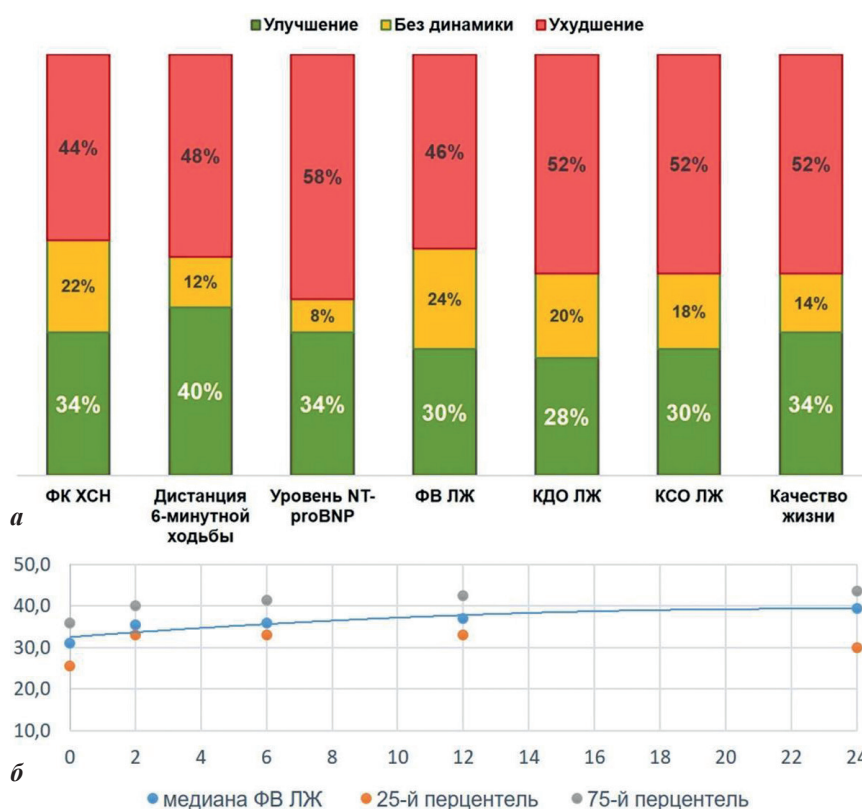


Рис. 2. Динамика исследованных параметров у всех пациентов (а) и ФВ ЛЖ у пациентов с положительными результатами (б) на фоне МСС за 24 месяца наблюдения.

Анализ номинальных переменных проводился с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, точного критерия Фишера, для оценки меры связи номинальных величин использовался коэффициент сопряженности ϕ и коэффициент V Крамера. Для оценки значимости бинарных величин использован относительный риск. Прогнозируемые параметры выживания рассчитывались с помощью сиэтлской модели сердечной недостаточности (SHFM) [12] и шкалы риска MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [13]. Для построения прогнозируемой кривой выживания использовались исходные клинико-инструментальные характеристики каждого пациента до имплантации устройства. На основании них рассчитывался индивидуальный риск смерти, затем вычислялась медиана прогнозируемой вероятности выживания через год и два для шкалы SHFM и через год для шкалы (MAGGIC) для всей группы исследования. Чтобы сравнить прогнозируемую выживания с фактической, были построены кривые Каплана-Мейера для наблюдаемой когорты. Статистическая разница между кривой Каплана-Мейера и прогнозируемыми вероятностями выживания была проверена с использованием логарифмического рангового теста. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялся с помощью Microsoft Excel 2010, статистических пакетов Статистика 8, SPSS 20.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе динамики каждого из исследуемых показателей больные были разделены на под-

группы с «улучшением», «ухудшением» и «без динамики». В подгруппу «ухудшение» были также включены пациенты, оценить исследуемые показатели не представлялось возможным в связи с развившимся летальным исходом. Сравнение исходных характеристик пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС и не ответивших на МСС представлено в табл. 2. Процентное соотношение больных в каждой подгруппе представлено на рис. 2а. Среди исследуемых показателей было обнаружено, что наиболее часто - у 20 (40%) пациентов - отмечалась положительная динамика показателя ТШХ. Увеличение дистанции ТШХ в среднем на 140 [80;175] метров, регистрировалось уже спустя 2 месяца после имплантации системы МСС. В ходе последующих визитов дополнительного достоверного прироста дистанции выявлено не было, тем не менее по окончании исследования медиана и 25-75 квартили значений ТШХ составили 450 [380; 550] метров, при этом у 9 (31%) из оставшихся в исследовании пациентов результаты теста приблизились к верхней границе значений по группе и достигли нормального значения в 550 метров. Отсутствие динамики ТШХ отмечалось у 6 (12%) больных, у 24 (48%) отмечалось ухудшение этого показателя или летальный исход.

Улучшение показателя ТШХ в 17 (34%) случаев сопровождалось улучшением ФК ХСН, при этом у 10 (20%) больных отмечалось снижение на 2 ФК, у 7 (14%) больных - на 1 ФК. У 11 больных ФК ХСН остался без динамики. Ухудшение / летальный исход были зафиксированы еще в 22 (44%) случаях. Параллельно с уменьшением ФК ХСН у тех же 17 (34%) больных отмечалось уменьшение лабораторного маркера ХСН - уровня NT-proBNP в среднем на 1431[660; 3629] пг/мл. Улучшение клинико-лабораторных показателей у этой подгруппы пациентов сопровождалось положительными субъективными ощущениями. Те же 17 (34%) пациентов отметили улучшение состояния в виде уменьшения количества баллов по данным миннесотского опросника качества жизни в среднем на 35 [17,5;44,5] баллов.

По данным повторных ЭхоКГ исследований у 15 (30%) больных было зарегистрировано значительное увеличение ФВ ЛЖ в среднем на

15 [11, 20]%. Учитывая возможную погрешность при измерении этого показателя, за положительную динамику принималось увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более. Необходимо отметить, что повышение ФВ ЛЖ развивалось постепенно с выходом на плато ко второму году наблюдения (рис. 2б). Повышение ФВ ЛЖ у тех же 15 (30%) больных сопровождалось существенным снижением КСО ЛЖ в среднем на 68,5[37,5;104,5] мл и снижением КДО ЛЖ у 14 (28%) в среднем на 44 [30;100] мл.

Таким образом, среди обследованных пациентов проявилась подгруппа из 14 (28%) больных со значительной положительной динамикой на фоне проведения МСС. У этих пациентов отмечалось существенное улучшение всех исследуемых клинико-инструментальных показателей, соответствующее обратному ремоделированию сердца. При анализе исходных данных, было обнаружено, что среди пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС пациенты с ХСН неишемической этиологии

Таблица 3.

Исходные характеристики пациентов с ХСН различной этиологии

	Пациенты с неишемической ХСН, (n=38)	Пациенты с ишемической ХСН (n=14)	p
Мужчины, n (%)	29 (76,3)	13 (81,3)	0,92
Возраст	58 [54;64]	71 [66;71,5]	0,000001
ФК ХСН (NYHA)	2 [2;3]	3 [2;3]	0,19
Пароксизмальная ФП, n (%)	14(36,8)	7(43,8)	0,31
ФВ ЛЖ, %	28,3 [23,5; 33,5]	32,0 [29,5; 36]	0,057
КДР, см.	7,0 [6,5; 7,6]	6,5 [6,2; 6,9]	0,02
КСР, см.	6,1 [5,4; 6,8]	5,4 [5,0; 6,0]	0,02
КДО, мл.	220 [198; 280]	192 [174; 228]	0,18
КСО, мл.	165,5 [130; 208]	142,5 [114,5; 174]	0,17
ТШХ, метр	310 [280; 380]	311 [275; 385]	0,75
NT-pro-BNP, пгг/мл	1666 [1200; 4460]	2264 [1349;5772]	0,52

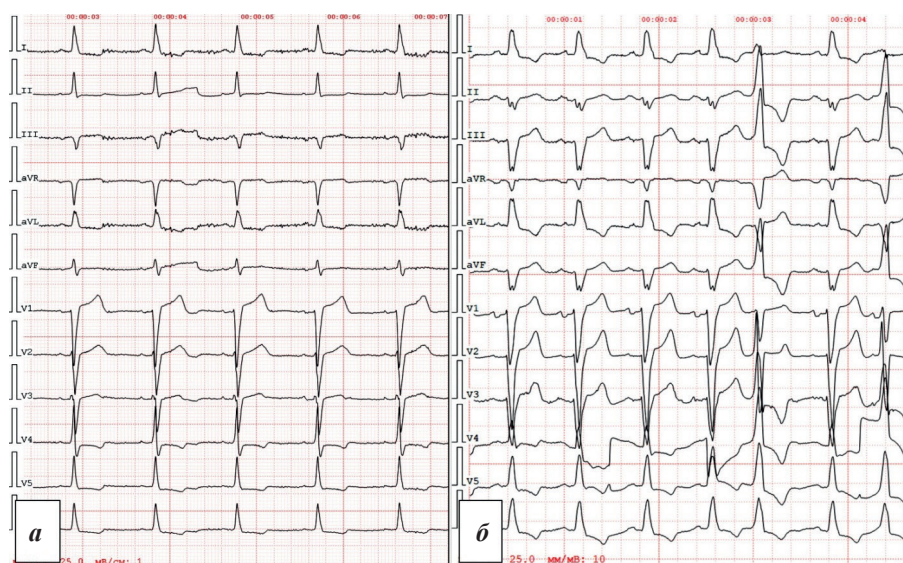


Рис. 3. ЭКГ пациентки Р. до имплантации устройства МСС с «узким» (130 мс) комплексом QRS (а) и спустя 24 месяца после имплантации с «широким» (154 мс) комплексом QRS, признаками блокады левой ножки пучка Гиса (б).

встречались чаще ($\chi^2=4,54$, $p=0,034$), чем среди не ответивших на терапию (рис. 2). Дополнительный статистический анализ продемонстрировал среднюю силу связи между неишемической этиологией ХСН и максимальным улучшением на фоне МСС (Критерий ϕ = Критерий V Крамера = 0,31). Необходимо отметить, что пациенты с неишемической этиологией ХСН преобладали в исследовании (38 против 16 пациентов с ишемической этиологией ХСН). Этих больных отличал более молодой, чем у пациентов ишемической этиологией ХСН возраст (58 [54;64] против 71 [66;71,5] лет, $p=0,000001$) и исходно большая степень патологического ремоделирования миокарда ЛЖ, что проявлялось большими значения-

ми КДР (7,0 [6,5; 7,6] против 6,5 [6,2; 6,9], $p=0,02$) и КСР (6,1 [5,4; 6,8] против 5,4 [5,0; 6,0], $p=0,02$) и тенденцией к меньшей (ФВ ЛЖ 28,3 [23,5; 33,5] против 32,0 [29,5; 36]), $p=0,057$), что не явилось препятствием к достижению максимального улучшения на фоне МСС (табл. 3). Других отличительных особенностей, кроме неишемической этиологии ХСН, позволяющих охарактеризовать пациентов с максимальным улучшением на фоне МСС, в ходе нашего исследования выявить не удалось (см. табл. 2).

Одним из критериев отсутствия эффекта или ухудшения на фоне проведения МСС считалось развитие эпизодов декомпенсации имеющейся сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации и

применения внутривенных диуретиков. За время наблюдения 1 или более эпизодов декомпенсации были зарегистрированы у 32 (64%) пациентов. Среднее время до развития эпизода декомпенсации составило $11,4 \pm 7,0$ месяцев после имплантации. Необходимо отметить, что прогрессирование ХСН у 4 (8%) больных было ассоциировано с расширением комплекса QRS на ЭКГ выше 150 мс и формированием блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 3). Это послужило поводом для имплантации устройства для СРТ de novo в двух случаях и в еще двух случаях замены имеющегося ИКД на СРТ-Д, что привело к последующей стабилизации клинического состояния больных.

Кроме того, у 13 (26%) пациентов за время наблюдения на фоне МСС были зафиксированы эпизоды аггравации течения желудочковых нарушений ритма сердца в виде развития повторных устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков или электрического шторма или ВСС среди пациентов без ИКД. Эпизоды угрожающих желудочковых тахикардий зарегистрированы в течение 13[6;19] месяцев после имплантации МСС. Необходимо отметить, что развитие эпизодов жизнеугрожающих аритмий во всех случаях наблюдалось у пациентов, не имевших положительных результатов от МСС, и сопровождалось декомпенсацией сердечной недостаточности или предшествовало летальному исходу. Пример развития аггравации течения желудочковых аритмий представлен на рис. 4.

За время наблюдения умерли 21 (42%) больной. Среднее время до возникновения летального исхода составило 16 [7;20] мес. В большинстве случаев ($n=10$, 48%) смерть наступила от прогрессирования сердечной недостаточности, в четырех случаях (19%) отмечалось развитие ВСС, в трех случаях (14%) причиной смерти являлось острое нарушение мозгового кровообращения, в одном случае (5%) смерть повлекло за собой желудочно-кишечное кровотечение. Уста-

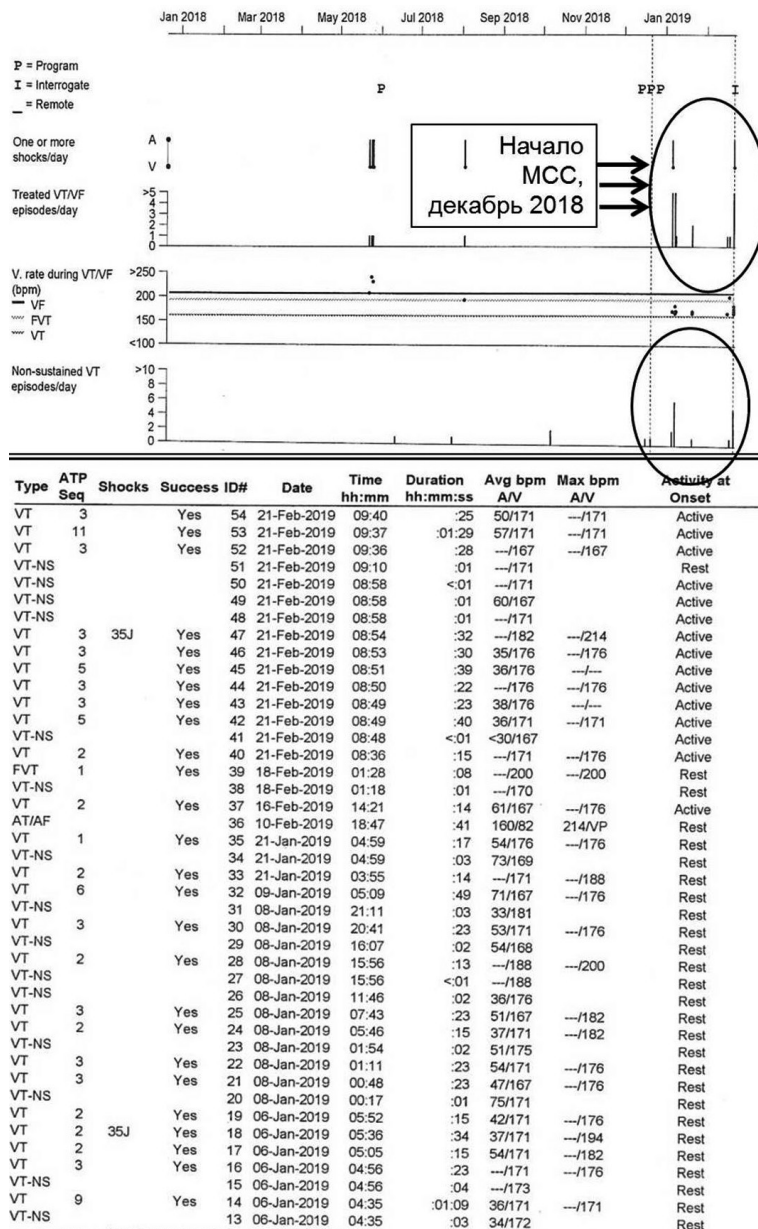


Рис. 4. Пример развития аггравации течения желудочковых нарушений ритма сердца по данным интеррогирования устройств у пациента с МСС и ХСН неишемической этиологии. Имплантация устройства для МСС в декабре 2018 года, в январе-феврале 2019 года развитие электрического шторма на фоне декомпенсации ХСН, потребовавшее неотложной госпитализации, где верхний овал - эпизоды ЖТ, купированные ИКД, нижний овал - эпизоды неустойчивой ЖТ.

новить причину смерти в трех случаях (14%) оказалось невозможно (рис. 5).

Анализ исходных параметров у выживших (группа 1) и погибших пациентов (группа 2) позволил обнаружить некоторые отличия. Так, на момент включения в исследование пациенты обеих групп не отличались по ФК ХСН, ФВ ЛЖ, объемам ЛЖ, а также результатам ТШХ. Группа умерших пациентов отличалась достоверно более высоким исходным уровнем NT-pro-BNP (4220,5 [1455;7177] против 1641 [909,5; 3564] у выживших, $p=0,014$), а также более высоким процентом больных с постоянной формой ФП (85,7 против 55,2% среди выживших пациентов, критерий $\chi^2=5,22$, $p=0,023$). Наличие постоянной формы ФП было напрямую связано с развитием летального исхода (критерий ϕ = критерий Крамера = 0,32, средняя сила связи). Кроме того, у умерших пациентов прослеживалась тенденция к исходно большему КДР ЛЖ (7,2 [6,4; 7,9] против 6,8 [6,3; 7,0], $p=0,07$) и большему КСР ЛЖ (6,4 [5,1; 7,0] против 5,7 [5,1; 6,1], $p=0,05$) (табл. 4). Дополнительный анализ подтвердил связь между развитием летального исхода и исходным абсолютным значением КДО ЛЖ ($r=0,4$, $p<0,05$), КСО ЛЖ ($r=0,31$, $p<0,05$), КДР ЛЖ ($r=0,41$, $p<0,05$), КСР ЛЖ ($r=0,47$, $p<0,05$), и ФВ ЛЖ ($r=-0,29$, $p<0,05$). Полученные данные указывают, на исходно более тяжелое состояние больных, у которых впоследствии развился летальный исход. Это нашло свое отражение в большей дилатации полости ЛЖ, более низкой ФВ ЛЖ, что, вероятно, обусловлено большей длительностью заболевания.

Наряду с отмеченной выше значимостью неишемической природы ХСН в достижении максимального ответа на МСС, была проанализирована роль этиологии в развитии смертельного исхода у больных. Процент пациентов с ишемической этиологией ХСН в группах выживших и умерших пациентов был сопоставим (21% против 24% критерий $\chi^2=0,315$, $p=0,58$). Дополнительный анализ также не выявил достоверной разницы в вероятности наступления летального исхода у пациентов с различной этиологией ХСН (относительный риск=1,034 95%ДИ 0,38-2,8, $p=0,95$). Таким образом, связь между этиологией ХСН и вероятностью летального исхода отсутствовала. Кроме того, этиология ХСН не влияла на развитие эпизодов декомпенсации (критерий $\chi^2=0,189$, $p=0,66$), или на развитие аритмических событий (критерий $\chi^2=0,34$, $p=0,56$).

Отдельно была проанализирована эффективность

МСС у 6 больных, ранее рефрактерных к проведению СРТ. Улучшения клинко-инструментальных проявлений ХСН с помощью МСС ни в одном из этих случаев добиться не удалось. У троих за время наблюдения развился летальный исход (в двух случаях из-за прогрессирования ХСН, в одном случае в связи с острым нарушением мозгового кровообращения), еще трое пациентов продемонстрировали отсутствие динамики имеющихся показателей.

Параметры выживания пациентов были проанализированы с помощью построения кривых Каплана-Майера. Реальные показатели выживания были сопоставлены с прогнозируемыми параметрами, рассчитанными с помощью сиэтлской модели, как это делалось в других аналогичных исследованиях (рис. 5б) [14-16]. Рассчитанная таким образом годовая летальность в исследуемой группе составила 6 [3;12]% двухгодичная 12,5 [7;23,8]%. При этом, реальная частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, двухгодичная - 40% и оказалась достоверно выше, чем прогнозируемая согласно сиэтлской модели ($\chi^2=10,93$, $p=0,001$). При оценке выживания согласно шкале MAGGIC прогнозируемый риск смерти в исследуемой группе пациентов к концу первого года наблюдения составил 9,3 [6,5-13,6]%, к концу третьего года - 22,7 [16,4;33,1]. В связи с тем, что данная шкала не позволяет рассчитать 2-летний риск смерти, наблюдаемые и прогнозируемые параметры выживания были сопоставлены с помощью кривых Каплана-Майера



Рис. 5. Причины смерти пациентов ($n=27$) с МСС (а), где ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; кривые Каплана-Майера, иллюстрирующие выживание пациентов с проводимой МСС по сравнению с рассчитанной согласно сиэтлской модели сердечной недостаточности (б) и шкалы риска MAGGIC (в) на основании исходных показателей каждого пациента до имплантации устройства.

в точке 12 месяцев наблюдения (рис. 5в) и оказались сопоставимыми ($\chi^2=2,24$, $p=0,134$). Вместе с тем у пациентов с ответом на МСС, развившимся уже ко второму месяцу после имплантации устройства, в течение последующего наблюдения (следующие 22 месяца) не было зарегистрировано ни одного случая смерти.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Принимая во внимание разнонаправленность динамики клинико-инструментальных показателей на фоне МСС, в ходе проведенного анализа впервые было применено разделение пациентов на подгруппы «улучшения», «ухудшения» и «без динамики». Данный подход позволил выявить подгруппу из 14 (28%) пациентов с максимальным улучшением на фоне проводимой МСС. Применение МСС у этих пациентов сопровождалось значительным улучшением клинических, ЭхоКГ показателей, в том числе ФВ ЛЖ, дистанции ТПХ и выраженным снижением уровня NT-proBNP. Подобные результаты использования МСС могут вносить существенный вклад в лечение этой крайне тяжелой категории больных. При этом пациенты с максимальным улучшением в нашем исследовании отличались неишемической этиологией ХСН и несколько более молодым возрастом. Выявить иные отличительные особенности, предопределяющие эффективность использования данной методики обнаружить не удалось.

В то же время необходимо отметить, что проведенные РКИ свидетельствуют об отсутствии очевидного влияния МСС на ФВ ЛЖ [17]. Кроме того, положительная динамика на фоне проведения МСС может быть обусловлена не непосредственным воздействием этого метода лечения, а отсроченными эффектами оптимальной медикаментозной терапии [18-21], что требует уточнения в дальнейшем. Отсутствие достоверного эффекта МСС на ФВ ЛЖ по данным РКИ, вероятно, согласуется с результатами нашего исследования: в подгруппе максимального ответа оказались 14 (28%) больных, у 23 (46%) отмечалось ухудшение, либо летальный исход, у остальных 13 (26%) больных

динамики ФВ ЛЖ выявлено не было. Вероятно, аналогичные разнонаправленные изменения инструментальных показателей в существующих РКИ привели к отсутствию суммарного достоверного улучшения ФВ ЛЖ и являются характерными для подобных нашему наблюдательных исследований [22, 23].

Существенным ограничением данного исследования является отсутствие контрольной группы, сформированной на основе рандомизации. Это ограничение побудило к сопоставлению реально полученных параметров выживания наших пациентов с прогнозируемыми по данным сиэтлской модели сердечной недостаточности (шкала SHFM) и шкалы риска MAGGIC. Аналогичная методика сравнения применялась и ранее в работах, посвященных МСС [14-16]. Шкала SHFM основана на простых клинико-лабораторных и терапевтических характеристиках, доступных для применения на амбулаторном этапе построения прогноза жизни. Использование этой модели позволило A.Klorpe et al. (2016) продемонстрировать положительное влияние МСС на показатели выживания больных с ХСН [14].

С помощью применения той же шкалы SHFM в европейском регистре CCM-REG были выявлены отличия в выживании в течение 1 года, 2 и 3 лет у подгруппы пациентов с МСС и ФВ ЛЖ 35-45%, при этом у пациентов с ФВ ЛЖ 25-34% реальные показатели выживания были сравнимы с ожидаемыми [16]. Однако, в ходе проведенного нами анализа параметры выживания пациентов оказались достоверно хуже прогнозируемых согласно сиэтлской модели ($\chi^2=10,93$, $p=0,001$). При этом, частота случаев смерти от любых причин у пациентов с МСС к концу первого года наблюдения составила 16%, при прогнозируемой 6%, через 2 года - 40%, при прогнозируемой - 12,5%. Необходимо отметить, что в ходе аналогичного отечественного проспективного исследования, включившего 55 пациентов с МСС, шкала SHFM также прогнозировала более высокие показатели выживания пациентов: ожидаемый показатель выживания к концу первого года на 3,2%, а к концу второго года на 13,8% существенно превышая реальные показатели выживания больных с МСС, составивших к концу первого года - 5,5%, к концу второго года - 20% [15].

Подобные отличия в ожидаемой и реальной продолжительности жизни больных, вероятно, обусловлены известными ограничениями к применению сиэтлской модели у госпитализированных пациентов с выраженной жизнеугрожающей коморбидностью (циррозом печени, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, онкологическими заболеваниями). Кроме того, она недооценивает или переоценивает риски у пожилых пациентов и пациентов с имплантированными устройствами. В связи с этим прогнозируемые показатели

Таблица 4.

Исходные характеристики групп выживших и умерших пациентов

	Выжившие пациенты (n=29)	Умершие пациенты (n=21)	P
Мужчины, n (%)	20 (69)	19 (90,5)	0,07
Возраст, лет	63[55;66]	64[57;66]	0,54
ФК СН (NYHA)	2[2;3]	3[2;3]	0,28
Ишемическая ХСН, n (%)	9 (21)	5(24)	0,58
Постоянная ФП, n (%)	16(55,2)	18(85,7)	0,023
ФВ ЛЖ, %	31 [25,5; 36]	29 [23; 31,7]	0,21
КДРЛЖ, см.	6,8 [6,3; 7,0]	7,2 [6,4; 7,9]	0,07
КСРЛЖ, см.	5,7 [5,1; 6,1]	6,4 [5,1; 7,0]	0,05
КДО ЛЖ, мл.	220 [180; 250]	221 [200; 330]	0,23
КСО ЛЖ, мл.	151 [120; 183]	167 [135; 272]	0,12
ТПХ, метр	330 [300; 380]	300 [265; 385]	0,39
NT-pro-BNP, пкг/мл	1641 [909,5; 3564]	4220,5 [1455;7177]	0,014

выживания наших пациентов были повторно оценены по данным шкалы риска MAGGIC. Применение этой шкалы для оценки показателей выживания пациентов с МСС находило применение в зарубежных исследованиях [15, 24, 25] и в двух из трех раз указывало на преимущества МСС [15, 24]. Однако, в ходе анализа наших данных с использованием шкалы MAGGIC показатели выживания пациентов с МСС оказались сопоставимыми с прогнозируемыми ($\chi^2=2,24$, $p=0,134$), для всех групп включенных в исследование пациентов, что входит в противоречие с результатами регистра CCM-REG и отечественного исследования [15, 24].

Вероятно, на положительные результаты регистра CCM-REG могли повлиять признаваемые авторами ограничения: проведенный анализ не учитывал пациентов, выпавших из-под наблюдения или умерших. Кроме того, авторами этого регистра не приводятся данные о частоте случаев смерти больных в ходе самого наблюдения, что могло повлиять на итоговые результаты [24]. Очевидно, что на реальную частоту случаев смерти больных с МСС существенное влияние оказывает исходная тяжесть пациентов. Пациенты с МСС, участие которых в исследовании завершилось летальным исходом отличались изначально более тяжелым состоянием, проявляющимся более высоким исходным уровнем NT-pro-BNP, большей степенью дилатации полости ЛЖ, более низкой величиной ФВ

ЛЖ, наличием сопутствующей постоянной формы ФП. Эти данные согласуются с результатами как отечественных [16, 26], так и зарубежных исследований [15], продемонстрировавших более неблагоприятный прогноз в условиях проведения МСС у исходно более тяжелых пациентов с ХСН более III ФК и при величине ФВ ЛЖ не достигающей 25%. Вероятно, этими же факторами можно объяснить отсутствие улучшения клинического статуса от применения МСС у пациентов, рефрактерных к СРТ, как это было показано в нашем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне применения модуляции сердечной сократимости удалось достичь улучшения у 14 больных, что составило 28% от всех случаев. У этих пациентов зарегистрировано значительное улучшение всех клинико-инструментальных показателей. Единственным фактором, значимым для достижения максимального эффекта от МСС, оказалась неишемическая этиология ХСН. Проведенное исследование продемонстрировало отсутствие достоверного влияния МСС на показатели выживания пациентов с ХСН, однако существенные ограничения проведенного исследования позволяют предположить необходимость проведения дополнительных рандомизированных исследований с большим количеством наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daubert C, Behar N, Martins RPB et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19): 1463-1472.
2. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5): 488-504. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35): 3427-3520. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
4. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10): 1061-72. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898>.
5. Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. 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. *Circ Res*. 1969;24(3): 409-445.
6. Feaster TK, Casciola M, Narkar A, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Physiol Rep*. 2021;9(21): 15085. <http://doi.org/10.14814/phy2.15085>.
7. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8): 1019-28. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>.
8. 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. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025>.
9. 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. <http://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
10. Nadeem M, Tariq EF, Aslam HM, et al. All-Cause Mortality Outcomes of Usage of Cardiac Contractility Modulation in Patients With Dilated Cardiomyopathy Ineligible for Cardiac Re-Synchronization Therapy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2020;12(9): e10627. <http://doi.org/10.7759/cureus.10627>.
11. Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019: 9769724.
12. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11): 1424-33. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>.
13. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34: 1404-1413.
14. 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. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.001>.
15. Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term

- clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7): 1160-1169. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2202>.
16. Вандер МА, Лясникова ЕА, Белякова ЛА, и др. Динамика маркеров выраженности хронической сердечной недостаточности и обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1): 4035. [Vander MA, Lyasnikova EA, Belyakova LA, et al. Dynamics of heart failure markers and cardiac reverse remodeling in patients receiving cardiac contractility modulation therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1): 4035. (In Russ.)] <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4035>.
17. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9): 1103-13. <http://doi.org/10.1002/ejhf.137>.
18. Чугунов ИА, Мареев ЮВ, Фудим М, Миронова НА, Мареев ВЮ, Давтян КВ. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2022;62(11): 71-78 [Chugunov IA, Mareev YuV, Fudim M, Mironova NA, Mareev VYu, Davtyan RV. Cardiac contractility modulation in heart failure with reduced ejection fraction treatment. *Kardiologiya.* 2022;62(11): 71-78. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.11.n2014>.
19. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(6): 591-601. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.042>.
20. Strange G, Playford D, Scalia GM, et al. Change in ejection fraction and long-term mortality in adults referred for echocardiography. *European Journal of Heart Failure.* 2021;23(4): 555-63. <http://doi.org/10.1002/ejhf.2161>.
21. Felker GM, Butler J, Ibrahim NE, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Eligibility After Initiation of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure: Insights From PROVEHF. *Circulation.* 2021;144(2): 180-2. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054034>.
22. Jabbour RJ, Shun-Shin MJ, Finegold JA, et al. Effect of Study Design on the Reported Effect of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) on Quantitative Physiological Measures: Stratified Meta-Analysis in Narrow-QRS Heart Failure and Implications for Planning Future Studies. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(1): e000896. <http://doi.org/10.1161/JAHA.114.000896>.
23. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(7): 674-8. <http://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
24. Сафиуллина АА, Ускач ТМ, Образцов ИВ, и др. Ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в имплантированными устройствами модуляции сердечной сократимости. Кардиологический вестник. 2023;18(1): 38-48. [Safiullina AA., Uskach TM, Obratsov IV, et al. Life expectancy in patients with chronic heart failure, atrial fibrillation and implantable cardiac contractility modulation devices. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(1): 38-48 (In Russ.)] <http://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20231801138>.
25. Fastner C, Akin I, Yucel G, et al. Cardiac contractility modulation efficacy: is there a difference between ischemic vs. non-ischemic patients? *European Heart Journal.* 2020;41(Suppl 2): ehaa946.1117. <http://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1117>.
26. Сафиуллина АА, Ускач ТМ, Добровольская СВ, и др. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии. Терапевтический архив. 2021;93(12): 1443-1450. [Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(12): 1443-1450. (In Russ.)] <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201218>.