https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-21-29

МУЛЬТИМАРКЕРНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ

В.А.Кузнецов, Т.Н.Енина, А.М.Солдатова, Т.И.Петелина, С.М.Дьячков, Л.А.Саламова
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Цель: создание математической модели, способной предсказать благоприятный ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с синусовым ритмом, на основании комплексного анализа биомаркеров нейрогуморальной и иммунной активации, фиброза, почечной дисфункции, параметров эхокардиографии.

Материалы и методы: у 40 больных с ХСН (54,8±10,6 года; 75% мужчины; 65% с ишемической болезнью сердца) с синусовым ритмом в сроке максимального снижения конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ) (27,5 [11,1; 46,3] месяцев) были изучены параметры эхокардиографии, плазменные уровни NT-proBNP, интерлейкинов -1β, 6, 10, фактора некроза опухоли α, С-реактивного белка (CRP), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), тканевых ингибиторов металлопротеиназ 1 и 4, цистатина С (CYSTATIN). Были выделены респондеры (снижение КСОЛЖ ≥15%) и нереспондеры (снижение КСОЛЖ <15%).

Результаты: количество респондеров составило 26 (65%). В исходную совокупность переменных были включены возраст, фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, размер правого желудочка, уровень NT-proBNP, CRP, MMP-9, CYSTATIN. С использованием логистической регрессии была создана модель: F=3,231 + 0,344 x EF - 3,479 x CYSTATIN - 0,039 x MMP-9 - 0,638 x CRP. Прогнозирование ответа на СРТ (P) проводят по формуле: $P=1/(1+e^{(-F)})$, при значении P меньше 0,696 определяют принадлежность к группе нереспондеров, при значении P больше или равным 0,696 - к группе респондеров. Специфичность модели составила 92,9%, чувствительность - 83,3%, AUC=0,952 (p<0,001).

Заключение: предлагаемая модель, основанная на оценке фракции выброса левого желудочка и лабораторных показателей, отражающих ключевые механизмы развития и прогрессирования ХСН - иммунного воспаления, фиброза, почечной дисфункции, позволяет предположить возможный ответ на СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия; иммунное воспаление; фиброз; почечная дисфункция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.
Рукопись получена: 13.04.2020. **Рецензии получены:** 17.04.2020. **Принята к публикации:** 29.04.2020.
Автор, ответственный за переписку: Татьяна Николаевна Енина, E-mail: enina_tn@mail.ru.

Для цитирования: Кузнецов ВА, Енина ТН, Солдатова АМ, Петелина ТИ, Дьячков СМ, Саламова ЛА. Мультимаркерный подход к оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с синусовым ритмом. *Вестник Аритмологии*. 2020;1(99): 21-29. https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-21-29.

MULTIMARKER APPROACH FOR ASSESSING EFFICIENCY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH SINUS RHYTHM

V.A.Kuznetsov, T.N.Enina, A.M.Soldatova, T.I.Petelina, S.M.Dyachkov, L.A.Salamova
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Purpose: to design mathematical model, that can predict positive response to cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with congestive heart failure (CHF) and sinus rhythm, according to complex analysis of neurohumoral and immune activation biomarkers, fibrosis, renal dysfunction, echocardiography.

Material and methods: parameters of echocardiography, plasma levels of NT-proBNP, interleukins-1β, 6, 10, tumor necrosis factor α, C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 4, cystatin C (CYSTATIN) were studied in 40 CHF patients with sinus rhythm (65% coronary artery disease patients, 75% males, mean age 54.8±10.6 years old) during the period of maximum decrease of left ventricular end-systolic volume (LVESV) (mean duration 27.5 [11.1; 46.3] months). Responders (decrease in LVESV ≥15%) and non-responders (decrease in LVESV <15%) were identified.

Results: the number of responders was 26 (65%). Initial set of variables included: age, left ventricular ejection fraction (EF), systolic pressure in the pulmonary artery, right ventricle size and NT-proBNP, CRP, MMP-9, CYSTATIN. According to logistic regression analysis, a model was created: F=3.231 + 0.344 x EF - 3.479 x CYSTATIN - 0.039 x MMP-9 - 0.638 x CRP. Prediction of response to CRT (P) was carried out using the equation: $P=1/(1+e^{(-F)})$; a less than

© Коллектив авторов 2020 CC BY 4.0

0.696 p-value was associated with membership of non-responders group; p-value greater than or equaled to 0.696 was associated with group of responders. The specificity of the model was 92.9%, sensitivity - 83.3%, AUC=0.952 (p<0.001).

Conclusions: the proposed model, based on assessment of left ventricular EF and laboratory data, that reflect key mechanisms of development and progression of CHF - immune inflammation, fibrosis, renal dysfunction, suggests a possible response to CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy, immune inflammation, fibrosis, renal dysfunction.

Conflict of Interest: nothing to declare
Received: 13.04.2020 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted**: 29.04.2020
Corresponding author: Tatyana Enina, E-mail: enina_tn@mail.ru

For citation: Kuznetsov VA, Enina TN, Soldatova AM, Petelina TI, Dyachkov SM, Salamova LA. Multimarker approach for assessing efficiency of cardiac resynchronization therapy in patients with sinus. *Journal of Arrhythmology*. 2020;1(99): 21-29. https://doi.org/10.35336/VA-2020-1-21-29.

При все более стареющем населении распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации неуклонно растет и составляет более 14 млн. человек, что позволяет назвать заболевание глобальной проблемой современной кардиологии [1]. ХСН - это заболевание со сложным комплексом патофизиологических механизмов, изучение которых сопровождается совершенствованием методов лечения. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) совершила революцию в лечении пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) и расширенным комплексом QRS в связи с улучшением качества и увеличением продолжительности их жизни, снижением частоты госпитализаций и смертности [2].

В настоящее время нет единого подхода к оценке эффективности СРТ. Наряду с использованием показателей клинического ответа, функциональных критериев, лабораторных маркеров, а также их различных комбинаций, наиболее часто используется снижение конечно-систолического объема ЛЖ (КСОЛЖ) на 15% и более [3]. Несмотря на постоянно меняющиеся критерии отбора на имплантацию устройств для СРТ эффективность ее составляет около 70% [4]. Нереспондеры в сравнении с респондерами имеют более высокий риск желудочковых нарушений ритма сердца, сердечно-сосудистых событий и общей смертности [5]. В связи с чем неэффективность СРТ является серьезной клинической проблемой, которая, вероятно, является многофакторной и может быть обусловлена неоптимальным позиционированием электродов и программированием устройства, наличием постинфарктного рубца, отсутствием «корректируемой диссинхронии», а также присутствием сопутствующих заболеваний [6], среди которых немаловажную роль играет почечная недостаточность [7].

Ухудшение почечной функции у больных с ХСН встречается от 40% до 70% и является предиктором прогрессирования заболевания и смертности у больных, в том числе у получающих СРТ [8]. Активно изучаются молекулярные механизмы влияния СРТ. Установлена ассоциация ремоделирования сердца на фоне СРТ со снижением активности иммунного воспаления, нейрогуморальной активации, фиброза [9-11]. Однако, ни один из изучаемых биомаркеров не может предсказать положительный ответ на СРТ. В связи с чем поиск предикторов благоприятного ответа на СРТ весьма актуален. Современным направлением исследований является мультимаркерный подход с оценкой различных патофизиологических механизмов патогенеза ХСН.

Целью нашего исследования является создание математической модели, способной предсказать благоприятный ответ на СРТ у больных с ХСН и устойчивым синусовым ритмом на основании комплексного анализа биомаркеров нейрогуморальной и иммунной активации, фиброза, почечной дисфункции, параметров эхокардиографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование последовательно с 2003 по 2017 гг. было включено 40 больных с ХСН из «Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.) (65% ишемического генеза, 75% мужчин) и устойчивым синусовым ритмом в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст 54,8±10,6 года). Больные подписывали информированное согласие на проведение исследования, которое было одобрено этическим комитетом. Для отбора на имплантацию СРТ-устройств использовалось наличие внутрижелудочковой и/или межжелудочковой диссинхронии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее или равной 35%, II-IV функционального класса ХСН, ширина комплекса QRS на ЭКГ более 120 мс.

Критерием для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии в М-режиме считалось время задержки между пиками амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки свыше 130 мс. Для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии использовалась импульсно-волновая допплерография потока в выводном тракте ЛЖ. О наличии внутрижелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение периода предвыброса из ЛЖ более 140 мс, межжелудочковой диссинхронии - удлинение времени межжелудочковой механической задержки более 40 мс. Внутрижелудочковая диссинхрония определялась

при помощи тканевой допплерографии по величине разности интервала между базальными сегментами боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки более 60 мс. Исследование проводили исходно, через 1, 3, 6 месяцев и каждые последующие 6 месяцев после имплантации СРТ-устройств. При необходимости проводилась оптимизация параметров работы СРТ-устройства. Срок лучшего ответа на СРТ был оценен ретроспективно по максимальному снижению КСОЛЖ и составил 27,5[11,1; 46,3] месяцев. Функциональный класс сердечной недостаточности определяли с учетом результата теста 6-минутной ходьбы и клинических критериев в соответствии с Нью-Йоркской классификацией (NYHA). ЭхоКГ проводили с использованием стационарного ультразвукового аппарата Philips IE-33 (США). Рассчитывали конечный диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ) и КСОЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), размер левого (ЛП) и объем правого предсердий (ПП), размер правого желудочка (ПЖ). ФВЛЖ была оценена по методу Simpson. Плазменные уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкинов (ИЛ)-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1 и TIMP-4) MMP-9 были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Рассчитывали коэффициенты MMP-9/TIMP-1 и MMP-9/TIMP-4. Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). Количественное определение цистатина С в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом с использованием аналитических наборов Human Cystatin C Elisa (BioVendor, Чехия). Измерение оптической плотности проводилось с помощью ридера StatFax 4200.

Таблица 1.

Клиническая характеристика групп с различным ответом на СРТ

	1 группа, респондеры (n=26)	2 группа, нереспондеры (n=14)	p
Срок лучшего ответа, мес.	31,0[22,0;50,0]	12,0[5,0;26,7]	0,005
Средний возраст, лет	58,0±7,4	50,4±12,8	0,022
Мужчины, n (%)	16 (69,6)	14 (82,4)	0,356
ИБС, n (%)	16 (69,6)	10 (58,8)	0,481
ПИКС, n (%)	6 (26,1)	7 (41,2)	0,502
АКШ, n (%)	3 (13,0)	0	0,124
ЧКВ, n (%)	4 (17,4)	5 (29,4)	0,208
II ФК ХСН (NYHA), n (%)	13 (56,6)	8 (47,1)	0,144
III ФК ХСН (NYHA), n (%)	7 (30,4)	6 (35,3)	
IV ФК ХСН (NYHA), n (%)	3 (13,0)	3 (17,6)	
АГ, n (%)	20 (87,0)	9 (52,9)	0,017
ПФП, n (%)	4 (17,4)	5 (29,4)	0,345
СД, n (%)	2 (8,7)	2 (11,8)	0,480
Ожирение, n (%)	13 (56,5)	9 (52,9)	0,987
ИМТ, кг/м^2	30,7±5,5	29,3±6,2	0,492
Длительность QRS, мс	174,7±26,3	154,7±20,1	0,011
ПБЛНПГ, n (%)	20 (87,0)	10 (58,8)	0,042
Антиаритмик, n (%)	3 (13,0)	9 (52,9)	0,021
АМКР, n (%)	20 (87,0)	15 (88,2)	0,904
Диуретики, n (%)	19 (82,6)	16 (94,1)	0,277
Блокаторы Са-каналов, n (%)	7 (16,7)	0	0,070
БАБ, n (%)	20 (87,0)	15 (88,2)	0,904
Дигоксин, n (%)	4 (17,4)	1 (5,9)	0,277
ИАПФ, n (%)	16 (69,6)	14 (82,4)	0,356
БРА, n (%)	6 (26,1)	2 (11,8)	0,263
Статины, n (%)	19 (82,6)	5 (29,4)	0,001

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; ФК ХСН (NYHA)-функциональный класс хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; АГ - артериальная гипертония; ПФП - пароксизмальная фибрилляция предсердий; СД - сахарный диабет; ИМТ - индекс массы тела; ПБЛНПГ-полная блокада левой ножки пучка Гиса; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ - β-адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА - блокаторы ренинангиотензиновых рецепторов.

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±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. Для сравнения количественных показателей в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манн-Уитни, в связанных группах - парный t-критерий Стьюдента либо критерий Вилкоксона. Математическая модель строилась с использованием логистической регрессии. Для нахождения оптимальной диагностической точки разделения (порогового значения) показателей и оценки диагностической значимости мо-

дели использовали ROC-анализ. Различия считались значимыми при p<0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По динамике КСОЛЖ на фоне СРТ было выделено 2 группы: 1 группа (n=26; 65%) - респондеры (снижение КСОЛЖ≥15%); 2 группа. (n=14; 35%) - нереспондеры (снижение КСОЛЖ<15%). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Пациенты 2 группы были моложе, реже страдали артериальной гипертонией, реже принимали антиаритмические препараты и статины. Во 2 группе был выявлен более короткий срок лучшего ответа на СРТ, была отмечена меньшая частота полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и длительность комплекса QRS.

Динамика параметров ЭхоКГ и толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы представлена в табл. 2. При отсутствии динамики толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы во 2 группе, в 1 группе было отмечено высоко значимое ее увеличение.

По данным ЭхоКГ пациенты 2 группы исходно и в динамике имели большие размеры ПЖ и цифры СДЛА, исходно тенденцию к большему КСОЛЖ и значимо меньшую ФВЛЖ. В динамике на фоне СРТ во 2 группе наблюдалось значимое уменьшение только КСОЛЖ, КДОЛЖ, СДЛА и увеличение ФВЛЖ. В 1 группе было отмечено достоверное уменьшение ЛП, ПП, ПЖ, КСРЛЖ, КДРЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ, и увеличение ФВЛЖ. Степень изменения ПП была высоко значимо противоположной в группах. Степень уменьшения КСРЛЖ, КДРЛЖ, КСОЛЖ, КДОЛЖ и увеличения ФВЛЖ были достоверно более выражены в 1 группе.

Результаты анализа динамики биомаркеров иммунного воспаления, нейрогуморальной активации и фиброза, а также цистатина С в группах с различным ответом на СРТ представлены в табл. 3. Исходно у больных 2 группы был отмечен значимо более высокий уровень СРБ, цистатина С, ММР-9, тенденция к более высоким цифрам NT-proBNP. Анализ биомаркеров иммунного воспаления не выявил их значимой динамики во 2 группе. Была отмечена лишь тенденция к снижению концентрации ФНО-α. В 1 группе на фоне СРТ было выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α. Не было выявлено в группах различий, динамики и степени изменения галектина-3.

В динамике во 2 группе была отмечена тенденция к снижению уровня ММР-9, при отсутствии достоверных изменений концентрации ММР-9 в 1-ой группе. Степень изменения ММР-9 в группах была значимо противоположной (37,9[-48,3;106,1] нг/мл в 1 группе против -73,2[-108,9;8,6] нг/мл во 2 группе; p=0,017). На фоне СРТ в 1 группе концентрация ММР-9 была достоверно выше. Не было выявлено в группах различий и динамики уровней TIMP-1 и TIMP-4. При отсутствии

Таблица 2.

Динамика параметров эхокардиографии и толерантности к физической нагрузке

		1 группа, респондеры (n=26)	2 группа, нереспондеры (n=14)	P между группами
Т6Х, м	исходно	292,6±100,8	302,7±128,8	0,797
	динамика	379,5±83,8	339,7±75,0	0,145
p в группе		<0,001	0,450	
ЛП, мм	исходно	46,8±5,1	49,6±5,7	0,123
	динамика	43,3±7,5	48,4±5,3	0,016
p в группе		0,027	0,251	
ПП, мл	исходно	61,6±19,0	68,6±20,4	0,292
	динамика	51,7±17,5	78,1±15,9	<0,001
p в группе		0,018	0,198	
ПЖ, мм	исходно	28,0±3,2	31,3±3,8	0,007
	динамика	26,2±17,5	30,8±3,6	<0,001
p в группе		0,014	0,661	
КСР ЛЖ, мм	исходно	56,9±6,9	61,3±9,3	0,276
	динамика	43,2±9,1	56,9±6,3	0,001
p в группе		0,010	0,419	
КДР ЛЖ, мм	исходно	65,4±6,0	68,8±8,1	0,158
	динамика	56,8±7,8	67,9±7,8	0,001
p в группе		<0,001	0,573	
КСО ЛЖ, мл	исходно	150,8±39,8	178,4±55,4	0,091
	динамика	82,8±39,1	168,6±51,7	<0,001
p в группе		<0,001	0,010	
КДО ЛЖ, мл	исходно	220,7±46,5	249,7±69,1	0,147
	динамика	150,2±49,8	242,2±65,2	<0,001
p в группе		<0,001	0,047	
EF, %	исходно	32,3±5,1	29,0±4,6	0,042
	динамика	46,9±8,6	30,9±5,0	<0,001
p в группе		<0,001	0,022	
СДЛА мм рт.ст.	исходно	39,5±8,8	50,1±11,2	0,011
	динамика	29,9±13,1	46,9±11,6	0,001
p в группе		0,193	0,036	

Примечание: Т6Х - тест 6-минутной ходьбы; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСРЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСОЛЖ - конечно-систолический объем ЛЖ; КДОЛЖ - конечно-диастолический объем ЛЖ; EF- фракция выброса ЛЖ; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

динамики соотношений MMP-9/TIMP-1 и MMP-9/TIMP-4 во 2 группе, в 1 группе было отмечено значимое повышение коэффициента MMP-9/TIMP-1, а также тенденция к большему значению MMP-9/TIMP-4 на фоне СРТ.

С помощью ROC-анализа была исследована прогностическая значимость всех исследуемых биомаркеров. Для оптимального распознавания пациентов с вероятным благоприятным ответом на СРТ, были установлены пороговые значения следующих показателей: уровень NT-pro-BNP (1432,0 пг/мл, чувствительность 86,7%, специфичность 63,6%, AUC=0,745, p=0,012), СРБ (4,29 мг/мл, чувствительность 80,0%, специфичность 77,3%, AUC=0,753, p=0,010), MMP-9 (155,75 нг/мл, чувствительность 78,6%, специфичность 61,1%, AUC=0,706, p=0,048), цистатина С (0,395 мг/л, чувствительность 85,7%, специфичность 65%, AUC=0,759, p=0,011).

Таблица 3.

Биомаркеры иммунной и нейрогуморальной активации, фиброза, цистатина С в группах с различным ответом на СРТ

		1 группа, респондеры (n=26)	2 группа, нереспондеры (n=14)	P между группами
ИЛ-1β, пг/мл	исходно	3,8[2,9;4,4]	3,9[3,2;4,4]	0,996
	динамика	2,7[2,4;3,2]	3,7[3,2;5,3]	0,028
p в группе		0,022	0,598	
ИЛ-6, пг/мл	иходно	2,6[2,4;3,3]	3,3[2,8;5,3]	0,108
	динамика	2,3[1,7;2,5]	3,7[2,1;8,0]	0,002
p в группе		0,010	0,388	
ИЛ-10, пг/мл	исходно	2,4[1,6;5,0]	3,1[2,4;4,8]	0,408
	динамика	1,9[1,6;2,2]	3,7[2,1;4,7]	0,004
p в группе		0,045	0,814	
ФНО-α, пг/мл	исходно	8,3[6,4;10,1]	8,6[6,7;11,2]	0,527
	динамика	5,4[4,1;7,9]	5,6[4,5;9,2]	0,501
p в группе		0,021	0,066	
CRP, мг/мл	исходно	2,4[0,9;4,3]	7,2[4,5;10,1]	0,010
	динамика	1,4[0,8;3,6]	6,2[3,4;10,1]	0,002
p в группе		0,514	0,670	
Цистатин С, мг/л	исходно	0,2[0,2;0,4]	0,9[0,4;1,8]	0,011
	динамика	0,5[0,2;1,8]	0,3[0,2;1,9]	0,553
p в группе		0,212	0,731	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	1044,5[673,5;2786,0]	2794,5[1499,3;5230,3]	0,094
	динамика	518,0 [174,5;1894,5]	2232,5[1140,8;4155,0]	0,155
p в группе		0,335	0,946	
MMP-9, нг/мл	исходно	144,4[110,4;203,7]	190,2[157,2;255,2]	0,038
	динамика	218,2[145,1;264,6]	130,6[101,8;236,3]	0,022
p в группе		0,119	0,078	
TIMP-1, нг/мл	исходно	297,4[201,8;471,5]	409,4[272,3;473,4]	0,649
	динамика	240,9[163,3;358,2]	354,5[205,0;441,5]	0,107
p в группе		0,107	0,649	
TIMP-4, нг/мл	исходно	2203,0[1461,1;2686,8]	2138,6[1665,6;2082,8]	0,900
	динамика	2067,1[1570,7;2495,3]	2301,9[1860,4;2715,1]	0,410
p в группе		0,624	0,736	
MMP-9/ TIMP-1, n	исходно	0,5[0,3;0,8]	0,5[0,4;0,7]	0,774
	динамика	0,7[0,5;1,5]	0,5[0,2;0,7]	0,014
p в группе		0,045	0,651	
MMP-9/ TIMP-4, n	исходно	0,07[0,05;0,1]	0,09[0,07;0,1]	0,336
	динамика	0,1[0,08;0,1]	0,07[0,03;0,1]	0,065
p в группе		0,232	0,480	

Примечание: ИЛ - интерлейкин; ФНО-α - фактор некроза опухоли α; CRP - С реактивный белок; NT-proBNP - N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; MMP-9 - матриксная металлопротеиназа 9; TIMP-1 и TIMP-4 - тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы 1 и 4.

При проведении мультивариантного анализа (бинарной логистической регрессии) в исходную совокупность переменных были включены признаки, значимо различающиеся или имеющие тенденцию к различию в исследуемых группах больных. В их число вошли: возраст, размер правого желудочка, СДЛА, ФВЛЖ, MMP-9, СРБ, цистатин С, NT-proBNP.

В результате анализа была создана модель с четырьмя переменными. Технический результат выражается формулой расчёта значения функции F: F = 3,231 + 0,344 x EF - 3,479 x CYSTATIN - 0,039 x MMP9 - 0,638 x CRP, где EF фракция выброса ЛЖ в %; CYSTATIN - уровень цистатина С в мг/л; MMP9 - уровень матриксной металлопротеиназы 9 в нг/л; CRP - уровень С-реактивного белка в нг/л.

Прогнозирование ответа на СРТ проводится по формуле: $P=1/(1e^{(-F)})$, где P - вероятность того, что произойдет интересующее событие (развитие ответа на СРТ); e - математическая константа, равная 2,718; F - значение функции F. При значении P меньше 0,696 определяют принадлежность к группе нереспондеров, а при значении P больше или равным 0,696 - к группе респондеров и прогнозируют ответ на СРТ. Специфичность данной

модели составила 92,9%, чувствительность - 83,3%. Площадь под кривой ROC составила 0,952 (p<0,001), что соответствует отличному качеству модели (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы полагаем, что для адекватной оценки эффективности СРТ необходимо использовать не фиксированные сроки, а сроки лучшего ответа на СРТ по максимальному снижению КСОЛЖ, что позволяет учитывать индивидуальные адаптивные возможности пациентов. Ранее нами было показано, что у ряда пациентов в течение первого года наблюдения отсутствует положительная динамика КСОЛЖ. Однако, в более поздние сроки эти пациенты чаще становятся суперреспондерами (снижение КСОЛЖ≥30%) [12]. Результаты этого исследования вновь подтвердили значимо больший срок лучшего ответа на СРТ в группе респондеров в сравнении с нереспондерами.

По данным ЭхоКГ у пациентов 2 группы исходно были отмечены большие размеры ПЖ, прогностическая значимость которого обсуждается в литературе [13], а также были выявлены значимо более высокие цифры СДЛА исходно и в динамике. На фоне СРТ степень изменения объема ПП была противоположной в группах - уменьшалась в 1 группе и увеличивалась во 2 группе. Ранее была выявлена ассоциация сниженной функции ПЖ с повышением уровня креатинина и мозгового натрий-уретического пептида [14]. В нашем исследовании была отмечена тенденция к более высокому базальному уровню NT-proBNP у больных 2 группы. Возможными механизмами негативного влияния увеличенных правых отделов сердца являются увеличение застоя, снижения почечного кровотока, с последующим развитием почечной дисфункции. На фоне СРТ у пациентов 1 группы улучшаются параметры ЭхоКГ не только левых, но и правых отделов сердца, подтверждая данные литературы о способности СРТ вызывать благоприятное ремоделирование ПЖ [15].

Известно, что в развитии сердечной недостаточности центральную роль играет активация иммунного воспаления, медиаторами которого являются ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, СРБ, ФНО-α [16]. Выявлена тесная связь уровней цитокинов с тяжестью клинических проявлений ХСН [17]. Установлена ассоциация эффективности СРТ со снижением иммунной активации [9], что подтверждают результаты нашего исследования - было выявлено значимое снижение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α в группе респондеров. Мы не выявили в исследуемых группах значимой динамики СРБ. Однако его достоверно более высокий уровень в группе нереспондеров и включение в модель, способной предсказать ответ на СРТ, свидетельствует о важной роли СРБ в качестве маркера иммунной активации, а также о значимости иммунного воспаления в эффективности СРТ.

Установлено, что медиаторы воспаления через активацию клеточных сигнальных путей, таких как TGF-β/Smad и Notch [18], способствуют активации матричных металлопротеиназ, играющих ключевую роль в реконструкции экстрацеллюлярного матрикса (ЭКМ). ЭКМ является динамичной средой. Являясь на начальных стадиях заболевания важным адаптивным фактором, реорганизация ЭКМ становится фактором патогенеза при прогрессировании ХСН. Активность MMPs может быть блокирована тканевыми ингибиторами MMPs - TIMPs. Нарушение равновесия между MMPs и TIMPs, оцениваемое соотношением MMPs/TIMPs, ведет к неконтролируемой активации MMPs, дисбалансу между синтезом и деградацией ЭКМ, фиброгенезу, ремоделированию сердца, прогрессированию ХСН. Истинная функция MMPs и TIMPs еще изучена недостаточно. Мало информации о конкретных типах MMPs и TIMPs, участвующих в процессах тканевого ремоделироливания при ХСН, а в ряде случаев она имеет противоречивый характер, что может быть обусловлено различными паттернами экспрессии гормонов, факторов роста, медиаторов воспаления и стадией заболевания.

Установлена связь увеличения концентрации MMP-9, TIMP-1 [19, 20] с тяжестью ХСН. Имеющаяся информация относительно их прогностической полезности при ХСН и СРТ, является спорной [21]. В одних исследованиях не было отмечено динамики уровня MMP-9, TIMP-1на фоне СРТ [22], в других было выявлено их значимое снижение [23]. В исследовании M.Szulik et al. значимое снижение экспрессии MMP-9 на фоне СРТ было отмечено только у 67% пациентов с ишемической кардиомиопатией и было ассоциировано с более низкой исходной концентрацией CRP [24]. В большинстве проводимых исследований не было выявлено корреляций между уровнями MMP-9, TIMP-1 и параметрами геометрии ЛЖ, в связи с чем точная связь между оборотом коллагена и ответом на СРТ остается не ясной. Мы не встретили в литературе данных о влиянии СРТ на уровень TIMP-4.

По данным нашего исследования не было отмечено значимой динамики уровня MMP-9, TIMP-1, TIMP-4 в исследуемых группах. Однако степень изменения MMP-9 в группах была противоположной -

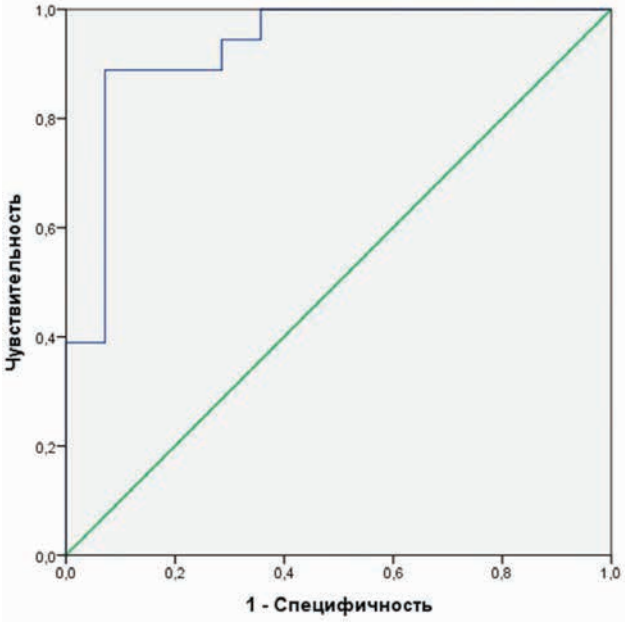

Рис. 1. ROC-кривая логистической регрессии (AUC=0,952, p<0,001)

увеличивалась у респондеров и уменьшалась у нереспондеров. На фоне СРТ в группе респондеров была отмечена тенденция к более высокому значению соотношения MMP-9/TIMP-4 и достоверно более высокий коэффициент MMP-9/TIMP-1. Поскольку данный паттерн изменений биомаркеров фиброза выявлен в группе благоприятного ответа на СРТ, вероятно, он имеет положительный физиологический смысл. В исследовании D.D.Bonnema et al. было обнаружено снижение отношений MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-4 и MMP-2/TIMP-4 во время старения, что указывает на сниженную способность к деградации ЭКМ с возрастом и способствует развитию интерстициального фиброза [25]. Вероятно, коэффициенты MMP-9/TIMP-1 и MMP-9/TIMP-4 отражают сохранную способность к реконструкции ЭКМ и более высокие адаптивные возможности респондеров, несмотря на их более старший возраст.

Известно, что функция почек является важным предиктором неблагоприятного клинического течения ХСН, смертности, ответа на СРТ [7]. Чувствительным маркером ранней почечной дисфункции является цистатин С, биологическая роль которого связана с подавлением активности внеклеточных катепсинов. Выявлена связь исходного уровня цистатина С выше 1 мг/л с четырехкратным возрастанием риска отсутствия ответа на СРТ, а также повышенным риском развития значимых сердечно-сосудистых событий в течение двух лет [26]. Вероятно, уровень цистатина С линейно связан с риском прогрессирования сердечной недостаточности в связи с выявленной его корреляцией с уровнем NT-proBNP [27]. Комбинация высоких уровней цистатина С и NT-proBNP сопровождается девятикратным увеличением риска не ответа на СРТ [28]. По данным нашего исследования исходный уровень цистатина С у нереспондеров был значимо выше в сравнении с респондерами, что подтверждает влияние функции почек на эффективность СРТ.

В представленной модели сочетание MMP-9, CRP и цистатина С демонстрирует тесную взаимосвязь трех ключевых механизмов патогенеза ХСН - иммунного воспаления, фиброза и почечной дисфункции, определяющих тяжесть заболевания и ответ на СРТ. В этой модели медиаторы воспаления индуцируют активность MMPs. Желатиназы, к которым относится MMP-9, через различные взаимодействия с ФНО-α и ФНО-β, моноцитными хемоаттрактантными белками, факторами роста, окислительным стрессом, влияют на развитие и прогрессирование почечной дисфункции [29], способствуя реконструкции ЭКМ, развитию почечного фиброза, блокированию интерстициального капиллярного русла и гипоксии почек. В исследуемых в группах не было отмечено значимой динамики уровня NT-proBNP, что, вероятно, было обусловлено небольшим количеством пациентов, а также их тяжестью. В качестве примера использования полученной математической модели представляем 2 клинических наблюдения.

Больная К., 64 лет, обратилась с жалобами на одышку, разнохарактерные боли в области грудной клетки, возникающие без четкой связи с физическими и эмоциональными нагрузками. В течение года было выявлено повышение артериального давления до 180/120 мм рт.ст. Регулярно гипотензивные препараты не принимала. Ухудшение самочувствия отмечала в течение трех месяцев. Исходно по ЭКГ была выявлена ПБЛНПГ (QRS-160 мс). По данным ЭхоКГ: атеросклероз аорты, склероз створок аортального клапана с незначительной регургитацией; дилатация преимущественно левых отделов с признаками умеренной митральной недостаточности; на фоне диффузного гипокинеза умеренное снижение сократительной функции сердца (ФВЛЖ-35%), КСОЛЖ-120 мл; признаки незначительной легочной гипертензии, внутрижелудочковой диссинхронии. При селективной коронароангиографии данных за гемодинамически значимое стенотическое поражение коронарных артерий не выявлено. Пациентка была выписана с диагнозом: Гипертоническая болезнь III стадии, степень 3, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). ПБЛНПГ. ХСН IIA ФК III (NYHA). Через 3 месяца оптимальной медикаментозной терапии сохранялись жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, общую слабость и утомляемость, периодически разнохарактерные боли в прекордиальной области, возникающие без связи с физической нагрузкой и купирующиеся самостоятельно. Лабораторное исследование: уровень цистатина С - 0,21 нг/л, MMP-9 - 62,45 нг/л, СРБ - 4,09 нг/л. Используя имеющиеся данные, было рассчитано значение функции F, равное 8,134 и значение вероятности P, равное 0,999.

Полученное значение P позволило у пациентки на дооперационном этапе в дополнение к общепринятым критериям предположить развитие благоприятного ответа на СРТ. С учетом клинико-анамнестических данных, прогрессирования симптомов ХСН, неэффективности медикаментозной терапии и высокого риска пациентке был имплантирован постоянный бивентрикулярный кардиостимулятор - Consulta Medtronic с эндокардиальными электродами. Уже через неделю после имплантации СРТ-устройства пациентка отмечала улучшение самочувствия. По данным ЭхоКГ через 6 месяцев была отмечена положительная динамика в виде уменьшения объемов (КСОЛЖ до 105 мл), увеличения ФВЛЖ до 43%, снижения ФК по NYHA. Через 12 месяцев по данным ЭхоКГ: КСОЛЖ - 85 мл, ФВЛЖ - 45%; ФК II по NYHA. Через 18 месяцев - КСОЛЖ - 55 мл, ФВЛЖ - 49%, в динамике нормализация размеров левых отделов сердца, ФК II по NYHA. Через 30 месяцев - КСОЛЖ - 49 мл, ФВЛЖ - 55%, ФК I по NYHA. Предлагаемый способ позволил спрогнозировать благоприятный ответ на СРТ.

Больной Ч., 37 лет, наблюдался в Тюменском кардиологическом научном центре с 2005 года с диагнозом: ИБС. Постинфарктный (2005 г.) кардиосклероз. Постинфарктная апикальная аневризма ЛЖ. Фибрилляция желудочков. Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. ХСН IIA. ФК III (NYHA). Дислипидемия. Дважды была проведена коронароангиография (2006, 2009 гг.): данных за стенотическое поражение артерий не выявлено. В 2009 году пациен-

ту был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор Virtuoso DR Medtronic с эндокардиальными электродами Medtronic. В 2011 г. поступил с жалобами на одышку, сердцебиение и давящие боли в области сердца при нагрузке (подъем на 2-ой этаж), общую слабость, быструю утомляемость. По счетчику аритмий имплантированного устройства было зарегистрировано 2 эпизода неустойчивой желудочковой тахикардии (5-65 комплексов). По данным ЭКГ зарегистрирована ПБЛНПГ (QRS - 160 мс.) По результатам ЭхоКГ: повышение эхогенности стенок аорты; обширные циркулярные рубцовые изменения миокарда ЛЖ с признаками постинфарктной апикальной аневризмы ЛЖ; выраженная дилатация левых отделов сердца с признаками умеренной митральной недостаточности; ФВЛЖ - 31%; признаки внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Лабораторное исследование: уровень цистатина С - 0,41 нг/л, ММР-9 - 318,3 нг/л, СРБ - 4,49 нг/л. Используя имеющиеся данные, было рассчитано значение функции F, равное -2,809 и вероятности P, равной 0,057. Полученное значение P позволило у пациента с наличием классических критериев для имплантации (III ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ-31%, ПБЛНПГ, QRS-160 мс,) предположить отсутствие ответа на СРТ. Пациенту было имплантировано устройство СРТ-Р CONTAK RENEWAL Boston Scientific. По данным ЭхоКГ через 6 месяцев: КСОЛЖ - 189 мл, ФВЛЖ - 33%; ФК III по NYHA. Через 12 месяцев в динамике было отмечено увеличение полостей сердца, КСОЛЖ - 239 мл, ФВЛЖ - 31%, ФК III по NYHA. Проведена оптимизация параметров работы СРТ-системы: AV задержка - 120 мс, VV задержка - 30 мс. Через 18 месяцев: ФВЛЖ - 33%, размеры полостей сердца без существенной динамики, КСОЛЖ - 230 мл, ФК III по NYHA. Проведена оптимизация параметров работы СРТ системы: AV задержка - 120 мс, VV задержка - 0 мс. Через 30 месяцев: ФВЛЖ 30%, без существенной динамики, КСОЛЖ - 232 мл, ФК III по NYHA. Таким образом, пациенту на дооперационном этапе было спрогнозировано отсутствие благоприятного ответа на СРТ. Однако с учетом имеющихся показаний пациенту было имплантировано СРТ-Д устройство, положительного эффекта от которого получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемый нами способ предсказания возможного ответа на СРТ включает оценку фракции выброса левого желудочка, а также лабораторные показатели, отражающие ключевые механизмы развития и прогрессирования ХСН - иммунного воспаления, фиброза, почечной дисфункции. Результаты исследования подчеркивают необходимость комплексного обследования пациента с ХСН, являющегося претендентом на имплантацию СРТ-устройства. Использование метода позволяет предположить ответ на СРТ, и может улучшить качество отбора пациентов.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая наш опыт имплантации СРТ-устройств с 2003 г., когда еще отсутствовали современные рекомендации, в исследование были включены пациенты с длительностью комплекса QRS≥120 мс. До 2013 г. для направления на сердечную ресинхронизацию был использован протокол госпиталя Св. Марии (Лондон), основу которого составляют данные спектрального тканевого допплеровского исследования [30]. Ограничением нашей работы является ретроспективный дизайн и небольшое количество пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136): 7-13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol.* 2016;8(136): 7-13. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

2. 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): 1601-87. DOI: 10.1093/europace/euv319.

3. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20): 2567-2569. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.

4. Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting cardiac resynchronization therapy in non-responders. *Can J Cardiol*. 2017;33(8): 1060-1065. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.04.007.

5. Rickard J, Baranowski B, Wilson Tang WH, et al. Echocardiographic predictors of long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: what is the optimal metric? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2017;28(4): 410-415. DOI: 10.1111/jce.13175.

6. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Failure Reviews.* 2019;24: 41-54. DOI: 10.1007/s10741-018-9734-8.

7. Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, et al. Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2017;33(5): 417-423. DOI: 10.1016/j.joa.2017.04.005.

8. Gronda E, Genovese S, Padeletti L, et al. Renal function impairment predicts mortality in patients with chronic heart failure treated with resynchronization therapy. *Cardiol J*. 2015;22(4): 459-66. DOI: 10.5603/CJ.a2015.0019.

9. Almeida-Morais L, Abreu A, Oliveira M, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on inflammatory biomarkers and cardiac remodeling: the paradox of functional and echocardiographic response. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(2): 105-113. DOI: 10.1016/j.repc.2017.06.017.

10. Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, et al. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy - the role of NT-ProBNP and a combined

response score. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1): 70. DOI: 10.1186/s12872-018-0802-8.
11. Massoullié G, Sapin V, Ploux S, et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response. *Sci Rep.* 2019;9: 6103. DOI: 10.1038/s41598-019-42468-4.
12. Кузнецов ВА, Солдатова АМ, Криночкин ДВ, и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2017;18(3): 172-177. [Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an "early" response? *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(3): 172-177. (In Russ.)] DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2341.
13. Сумин АН, Архипов ОГ. Прогностическое значение функции правого желудочка у больных ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(3):190-200. [Sumin AN, Arkhipov OG. Prognostic significance of the right ventricular function in patients with CHF. *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(3):190-200. (In Russ.)] DOI: 10.18087/rhfj.2017.3.2340.
14. Murninkas D, Alba AC, Delgado D, et al. Right ventricular function and prognosis in stable heart failure patients. *J Card Fail.* 2014;20(5): 343-9. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.01.018.
15. Sharma A, Lavie CJ, Vallakati A, et al. Changes in parameters of right ventricular function with cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):1033-1043. DOI: 10.1002/clc.22762.
16. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*. 2019;44(2): 96-106. DOI: 10.1007/s00059-019-4785-8.
17. Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart "in flame"? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic research in cardiology.* 2013;108(4): 1-19. DOI: 10.1007/s00395-013-0356-y.
18. Wiercinska E, Naber HPH, Pardali E, et al. The TGF-β/Smad pathway induces breast cancer cell invasion throughtheup-regulation of matrixmetalloproteinase 2 and 9 inaspheroidinvasionmodelsystem. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128: 657-666. DOI: 10.1007/s10549-010-1147-x.
19. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med.* 2017;59: 241-53. DOI: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
20. Тепляков АТ, Андриянова АВ, Пушникова ЕЮ, и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал.* 2014;29(2): 28-33. [Teplyakov AT, Andriyanova AV, Pushnikova EY, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in heart failure. *Siberian Medical Journal.* 2014;29(2): 28-33.(In Russ.)].
21. 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. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000639.
22. Maass AH, Vernooy K, Wijers S C, et al. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. *Europace*. 2018;20: e1-e10 DOI: 10.1093/europace/euw445.
23. McAloon CJ, Barwari T, Hu J, et al. Characterisation of circulating biomarkers before and after cardiac resynchronisation therapy and their role in predicting CRT response: the COVERT-HF study. *Open Heart.* 2018;5(2): e000899. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000899.
24. Szulik M, Stabryła-Deska J, Boidol J, et al. Echocardiography-based qualification and response assessment to cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure. The matrixmetalloproteinase-9 substudy. *Kardiol Pol*. 2011;69(10):1043-51.
25. Bonnema DD, Webb CS, Pennington WR, et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases. *J Card Fail*. 2007;13: 530-540. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.010.
26. Chatterjee NA, Singh JP, Szymonifka J, et al. Incremental value of cystatin C over conventional renal metrics for predicting clinical response and outcomes in cardiac resynchronization therapy: The BIOCRT study. *International journal of cardiology.* 2016; 205: 43-49. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.12.002.
27. Kim TH, Kim H, Kim IC. The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: a comparative study. *Acute Card Care*. 2015;17: 72-76. DOI: 10.1080/17482941.2016.1203440.
28. Truong QA, Szymonifka J, Januzzi JL, et al. Cardiorenal status using amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C on cardiac resynchronization therapy outcomes: From the BIOCRT Study. *Heart Rhythm*. 2019;16(6): 928-935. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.12.023.
29. Cheng Z, Limbu MH, Wang Z, et al. MMP-2 and 9 in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4): 776. DOI:10.3390/ijms18040776.
30. Whinnett ZI, Davies JER, Lane RE. et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53(3): 211-20.