

## Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора

Илов Н. Н.<sup>1,2</sup>, Петрова О. В.<sup>1,2</sup>, Твердохлебова Д. К.<sup>2</sup>, Йотио К. Д. Э.<sup>1</sup>, Нечепуренко А. А.<sup>2</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; <sup>2</sup>ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России. Астрахань; <sup>3</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесения электротерапии (анти-тахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 35\%$  без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное клиническое исследование было включено 319 больных (83% мужчин) в возрасте 57 (51-63) лет с ФВ ЛЖ=29 (24-33)% на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН, госпитализированных для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Перед процедурой определяли концентрацию биомаркеров крови — электролитов крови, С-реактивного белка, креатинина, растворимого стимулирующего фактора роста (sST-2), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3. На основании концентрации креатинина крови рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Больные подверглись двухлетнему проспективному наблюдению для регистрации конечной точки — впервые возникшего клинически значимого пароксизма ЖТ, детектированного имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором.

**Результаты.** Изучаемая аритмическая конечная точка возникла у 84 (26,3%) больных. В ходе проведенного многофакторного анализа выявлено три биомаркера крови, концентрация которых ассоциировалась с вероятностью первой манифестации ЖТ. Было обнаружено, что при sST-2  $> 35$  нг/мл такой риск повышался в  $\sim 3$  раза — отношение шансов (ОШ)=2,86; 95% доверительный интер-

вал (ДИ): 1,23-6,64 ( $p=0,013$ ). Сопоставимое прогностическое значение имел уровень галектина-3  $> 12$  нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ( $p=0,032$ ). В случае увеличения концентрации NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл риск того же исхода был ниже в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ( $p=0,034$ ).

**Заключение.** Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , направляемых на интервенционную первичную профилактику внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, биомаркеры крови, прогнозирование, внезапная сердечная смерть.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 24/07-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 10/09-2023



**Для цитирования:** Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Йотио К. Д. Э., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

### Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation

Ilov N. N.<sup>1,2</sup>, Petrova O. V.<sup>1,2</sup>, Tverdokhlebova D. K.<sup>2</sup>, Yotio K. D. E.<sup>1</sup>, Nechepurenko A. A.<sup>2</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University. Astrakhan; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery. Astrakhan; <sup>3</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To conduct a comparative analysis of blood biomarker concentrations, to study their prognostic role in the occurrence of sus-

tained ventricular tachyarrhythmia (VT) or VT episodes requiring electrotherapy in patients with heart failure (HF) and left ventricular

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

[Илов Н. Н.\* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Петрова О. В. — д.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3544-2266, Твердохлебова Д. К. — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-6754-6348, Йотио К. Д. Э. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009-0009-2412-2639, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$  without prior syncope or sustained ventricular arrhythmias.

**Material and methods.** This single-center prospective clinical study included 319 patients (men, 83%) aged 57 (51-63) years with LVEF of 29 (24-33)% receiving optimal therapy for HF, hospitalized for cardioverter-defibrillator implantation for the purpose of primary prevention of sudden cardiac death. Before the procedure, the concentration of blood biomarkers (blood electrolytes, C-reactive protein, creatinine, Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3) was determined. Based on blood creatinine concentration, glomerular filtration rate was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Patients underwent a two-year prospective follow-up to record the end point of newly occurring clinically significant VT episodes detected by an implantable cardioverter-defibrillator.

**Results.** The studied arrhythmic endpoint occurred in 84 (26,3%) patients. The multivariate analysis revealed three blood biomarkers, the concentration of which was associated with the first manifestation of VT. With sST-2  $>35$  ng/ml, this risk increased by  $\sim 3$  times (odds ratio (OR)=2,86; 95% confidence interval (CI): 1,23-6,64 ( $p=0,013$ )). Galectin-3 level  $>12$  ng/ml had a comparable prognostic value (OR=2,64; 95% CI: 1,06-6,53 ( $p=0,032$ )). In case of an increase in NT-proBNP  $>2000$  pg/ml, the risk of the same outcome was 2,2 times lower (OR=0,46; 95% CI: 0,22-0,95 ( $p=0,034$ )).

**Conclusion.** Pre-implantation laboratory screening of NT-proBNP, sST-2 and galectin-3 concentrations can help in personalized

assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF  $\leq 35\%$  referred for interventional primary prevention of sudden cardiac death.

**Keywords:** heart failure, ventricular tachyarrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator, blood biomarkers, prognosis, sudden cardiac death.

**Relationships and Activities:** none.

Ilov N. N.\* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Petrova O. V. ORCID: 0000-0003-3544-2266, Tverdokhlebova D. K. ORCID: 0000-0001-6754-6348, Yotio K. D. E. ORCID: 0009-0009-2412-2639, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

\*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

**Received:** 24/07-2023

**Revision Received:** 29/08-2023

**Accepted:** 10/09-2023

**For citation:** Ilov N. N., Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Yotio K. D. E., Nechepurenko A. A., Boytsov S. A. Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, АUC — area under curve (площадь под кривой), ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST-2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый супрессор туморогенеза-2).

## Введение

Несмотря на активное развитие медицинских технологий, результатом чего стало появление новых классов препаратов для медикаментозной терапии и ранее не известных методик интервенционного лечения, проблема диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) не теряет своей актуальности и сохраняет высокий интерес со стороны многих исследователей. Стоит признать, что вопреки прилагаемым усилиям, в этой области остаются неразрешенными ряд задач, в частности, стратификации рисков больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) [1]. Известно, что часть больных ХСНнФВ погибает по причине возникающих устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ) [2]. Единственным эффективным средством профилактики такого исхода является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [3]. Между тем, объем оказания этой высокотехнологичной помощи ограничен высоким экономическим бременем [4]. Исходами несовершенной стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) становятся имплантации ИКД больным, которые умирают от острой декомпенсации ХСН в течение ближайшего года [5], и смерть по причине ВСС больных из листа ожидания на эту процедуру. Для оптимизации отбора больных

на имплантацию ИКД предлагается использовать клинические данные [5], электрофизиологические показатели [6], результаты кардиовизуализационных методик [7]. Актуальным и востребованным направлением считается и анализ циркулирующих в крови биомаркеров, концентрации которых могут предоставить ценную информацию об анатомо-функциональных перестройках внеклеточного матрикса сердца, обладающих проаритмогенным потенциалом [8].

Цель работы — провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

## Материал и методы

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре

**Ключевые моменты**

**Что известно о предмете исследования?**

- Больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 35\%$  находятся в группе высокого риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), причиной которой, как правило, становятся желудочковые тахикардии.
- Единственным эффективным средством первичной профилактики ВСС является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.
- Не более трети больных после имплантации получают оправданную электротерапию имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, в остальных случаях целесообразность процедуры подвергается сомнению.

**Что добавляет результаты исследования?**

- Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.
- Риск первичной манифестации желудочковых тахикардий у больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  повышается при уровнях sST-2  $> 35$  нг/мл и галектина-3  $> 12$  нг/мл. В случае увеличения концентрации NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл риск того же исхода оказывается ниже.

**Key messages**

**What is already known about the subject?**

- Patients with heart failure (CHF) and a left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$  are at high risk of sudden cardiac death (SCD), which is usually caused by ventricular tachyarrhythmias.
- The only effective tool for primary prevention of SCD is cardioverter-defibrillator implantation.
- No more than a third of patients after implantation receive justified electrotherapy with an implantable cardioverter-defibrillator; in other cases, the reasonability of the procedure is questioned.

**What might this study add?**

- Preimplantation laboratory screening of concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2) and galectin-3 may help in personalized assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF  $\leq 35\%$  referred for interventional primary prevention of SCD.
- The risk of primary manifestation of ventricular tachyarrhythmias in patients with HF and LVEF  $\leq 35\%$  increases with levels of sST-2  $> 35$  ng/ml and galectin-3  $> 12$  ng/ml. If the NT-proBNP concentration increases  $> 2000$  pg/ml, the risk of the same outcome is lower.

clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

**Отбор больных**

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [9]: ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association) с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . Большинство пациентов с ХСН IV ФК, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

В исследование не включали пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, верифицированными наследственными каналопатиями, наличием показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/невключения в исследование были включены 319 пациентов, которым в период 2012-2020гг в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При выраженных нарушениях внутрисердечной

проводимости имплантировали ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д) — 190 (60%) пациентов, остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД (рисунок 1).

**Определение концентрации биомаркеров крови**

Для определения концентрации биомаркеров проводили взятие крови натощак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему "BD Vacutainer®" с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об./мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при  $-40^{\circ}$  С. Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Cobas e 411" ("Roche Diagnostics", Германия) и анализаторе "Cobas c 311" ("Roche Diagnostics", Германия).

Включенным в исследование больным определяли уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию электролитов выражали в ммоль/л, СРБ — в мг/л. Определяли уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).



Рис. 1 Поточная диаграмма процесса (Flow chart), отражающая дизайн исследования. Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

Части больных определяли концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3. Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор "Presage® ST2 Assay Kit" (Critical Diagnostics, США), основанный на "сэндвич" иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "Human Galectin-3 ELISA Kit" (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера "Multiskan FC" (Финляндия).

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов и справочной литературе.

#### Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН и наблюдались в течение 2 лет кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18, 24 мес.). Во время визитов в клинику проводили оценку клинического статуса, тестирование ИКД. Протокол программирования ИКД, наблюдения и регистрации конечных точек описан авторами ранее [10].

Регистрировали конечную точку: впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью  $\geq 30$  с), детектированный в "мониторной" зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антиахикардитической стимуляции или шоковой терапии).

**Статистический анализ.** Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS

Statistics 26. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторных прогностических моделей для определения 2-летней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых эхокардиологических показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных проводился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Мерой определенности, указы-

вающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показателем  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

## Результаты

В ходе 2-летнего наблюдения исследуемая конечная точка была зарегистрирована у 84 (26,3%) больных в среднем через 20,7 (0,4) мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 19,9-21,4 мес.). Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик (таблица 1).

Сформированные в зависимости от достижения исследуемой конечной точки группы различались по концентрации NT-proBNP и sST-2. Различия по уровню галектина-3 носили характер тенденции ( $p=0,066$ ) (таблица 2).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечно недостаточности у больных ХСНнФВ на основании исследуемых биомаркеров.

Лучшая прогностическая модель была представлена следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \text{ и} \\ z = 2,152 + 0,0001 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 0,026 \times X_{\text{sST-2}} - 0,015 \times X_{\text{гал}}, \quad (1)$$

где  $p$  — вероятность возникновения ЖТ,  $X_{\text{NT-proBNP}}$  — концентрация NT-proBNP в крови,  $X_{\text{sST-2}}$  — концентрация sST-2 в крови,  $X_{\text{гал}}$  — концентрация галектина-3 в крови,  $e$  — математическая константа, равная  $\sim 2,71828$ .

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 30,9% факторов, определяющих вероятность возникновения ЖТ в течение двух лет после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила  $0,750 \pm 0,058$  с 95% ДИ: 0,636-0,864.

После корректировки порога классификации на основании результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 65% (чувствительность — 66%, специфичность — 65%).

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ( $p < 0,05$ ) дополнительно был проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при sST-2  $> 35$  нг/мл риск первой

манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался в  $\sim 3$  раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 ( $p=0,013$ ). Сопоставимое прогностическое значение имел и уровень галектина-3  $> 12$  нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ( $p=0,032$ ). В случае увеличения концентрации NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл риск того же исхода был менее чем в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ( $p=0,034$ ).

Возникновение конечной точки в группах с повышенным уровнем этих биомаркеров регистрировалось раньше: в среднем через 18,7 (0,8) мес. (95% ДИ: 19,8-22,8 мес.) в группе sST-2  $> 35$  нг/мл и через 19,1 (0,9) мес. (95% ДИ: 17,4-20,8 мес.) при повышении галектина-3  $> 12$  нг/мл.

## Обсуждение

Проблему несовершенства действующей системы стратификации риска ВСС, основанной только на величине ФВ ЛЖ, подчеркивают результаты ряда проведенных исследований. В исследовании DANISH (A DANish Randomized, Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) было выявлено, что имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [11]. В итоге далеко не всегда ИКД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. В проведенном авторами оригинальном исследовании было показано, что биомаркеры крови способны предоставлять информацию, помогающую выявить среди больных с ХСНнФВ пациентов с крайне высоким риском возникновения ЖТ, нуждающимся в первую очередь в проведении имплантации ИКД.

Разный риск манифестации ЖТ, по всей видимости, объясняется гетерогенностью аритмического субстрата (анатомического/электрофизиологического) и проаритмогенных триггеров (ишемия, электролитные расстройства, вегетативный статус и пр.) у больных ХСНнФВ. Именно с наличием такой патофизиологической неоднородности связывают возможный прогностический потенциал биомаркеров крови.

Известно, что ST-2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST-2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST-2, обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина II, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [12]. Повышение уровня растворимой формы этого биомаркера — sST-2  $> 35$  нг/мл свидетельствует о на-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
1	2	3	4	5
Возраст, лет Me (Q1-Q3)	57 (51-63)	57 (52-63)	56 (50-65)	0,869
Мужской пол, n (%)	265 (83)	192 (82)	73 (87)	0,275
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,7-32,3)	28,4 (24,6-32,8)	0,695
ИБС, n (%)	160 (50)	111 (47)	49 (58)	0,081
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	82 (35)	36 (43)	0,203
ДКМП, n (%)	159 (50)	124 (53)	35 (42)	0,093
ХСН III ФК, n (%)	233 (74)	168 (72)	65 (77)	0,347
ХСН IV ФК, n (%)	22 (7)	17 (7)	5 (6)	0,678
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	126 (54)	54 (64)	0,091
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	43 (18)	18 (21)	0,531
Ожирение в анамнезе	119 (37)	90 (38)	29 (35)	0,539
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (7)	4 (5)	0,507
ХБП, n (%)	139 (46)	101 (45)	38 (49)	0,580
Анемия, n (%)	21 (8)	18 (10)	3 (4)	0,178
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	66 (28)	24 (29)	0,932
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	17 (7)	9 (11)	0,328
ЖТнеуст, n (%)	43 (14)	29 (12)	14 (17)	0,319
САД, мм рт.ст., Me (Q1-Q3)	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (120-130)	0,389
ДАД, мм рт.ст., Me (Q1-Q3)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-85)	0,513
ЧСС, уд./мин, Me (Q1-Q3)	78 (68-88)	77 (68-85)	80 (71-92)	0,091
ФВ ЛЖ, Simpson, %	29 (24-33)	29 (24-32)	30 (26-35)	0,113
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	94 (40)	40 (50)	0,118
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	50 (21)	12 (15)	0,223
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	20 (9)	9 (11)	0,464
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	235 (100)	84 (100)	—
иАПФ/АРА II, n (%)	218 (68)	164 (70)	54 (64)	0,352
АРНИ, n (%)	111 (35)	83 (35)	28 (33)	0,743
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	211 (90)	72 (86)	0,311
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	232 (99)	79 (94)	0,019
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	34 (15)	18 (21)	0,091
Соталол, n (%)	38 (12)	27 (12)	11 (13)	0,697
Амиодарон, n (%)	85 (27)	63 (27)	22 (26)	0,912
ИКД				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	144 (61)	46 (55)	0,296
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	91 (39)	38 (45)	0,312

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецепторам ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖТнеуст — неустойчивые пробежки ЖТ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

пряжении либо частичном истощении системы II-33/ST-2, ассоциированным с прогрессированием патологического ремоделирования миокарда в ответ на различные повреждающие факторы [13, 14].

Такое же отрезное значение концентрации sST-2 оказалось значимым и в представленном исследовании: вероятность возникновения ЖТ в течение ближайших двух лет после имплантации ИКД воз-

Таблица 2

## Исследуемые биомаркеры в группах сравнения

Исследуемый биомаркер, Ме (Q1-Q3)	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,2-2,3)	0,339
Магний, ммоль/л,	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,792
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,6 (4,2-4,7)	0,149
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	138 (135-141)	140 (135-142)	0,315
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-12)	7 (4-9)	0,529
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,5 (11,6-13,8)	13,2 (12,5-14,0)	0,046
sST-2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	27,1 (16,7-48,8)	39,4 (22,8-65,3)	0,021
NT-proBNP, пг/мл	2683 (1403-5044)	2780 (1610-6022)	2100 (1034-3772)	0,001
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67 (58-77)	67 (58-76)	68 (60-82)	0,241

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, sST-2 — растворимый супрессор туморогенеза-2, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

растала в ~3 раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 (p=0,013).

Согласно современным данным, уровень галектина-3 регулируется макрофагами, а триггерами, инициирующим его повышение, считаются растяжение и/или повреждение миокарда, а также повышение активности  $\beta$ -адренорецепторов и уровня альдостерона крови [15]. Учитывая доказанное участие галектина-3 в пролиферативных процессах, повышение концентрации этого биомаркера в крови часто связывают с наличием в миокарде аритмогенного субстрата, способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [16]. Сделанные нами выводы о возможности использования информации о концентрации галектина-3 в крови для прогноза ЖТ совпадают с рядом доступных для ознакомления работ как отечественных [17], так и зарубежных авторов [18]. Стоит отметить и наличие противоположной позиции экспертов, ставящих под сомнение наличие у биомаркера такого прогностического потенциала [19].

Пожалуй, самым неоднозначным результатом настоящей работы стало выявление высокой частоты впервые возникших ЖТ при концентрации NT-proBNP до 2000 пг/мл и 2-кратное снижение риска ЖТ при повышении биомаркера выше данной отрезной точки.

В литературе часто высказывается мнение, согласно которому высокие концентрации натрийуретических пептидов могут свидетельствовать об усилении активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [20]. В работе Levine YC, et al. повышение уровней натрийуретических пептидов оказалось важным предиктором возникновения ЖТ, независимо от ФК ХСН и величины ФВ ЛЖ [21]. В противоположность этому, при анализе данных проспективного регистра PROSe-ICD (The Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators) было выяв-

лено, что повышение концентраций биомаркеров воспаления, нейрогуморальной активации и миокардиального повреждения (включая NT-proBNP) указывало на риск смерти и не было ассоциировано с обоснованной электротерапией ИКД [22]. В 2023г был опубликован крупный метаанализ, включивший данные 5117 больных ХСН из 9 ранее проведенных клинических исследований [23]. Согласно сформулированным выводам, высокие уровни NT-proBNP ассоциировались с нанесением обоснованной электротерапии ИКД — ОШ=1,71; 95% ДИ: 1,18-2,48 (p<0,001). Стоит заметить, что большинство рассматриваемых исследований были проведены в период 2010-2014гг, поэтому правомочность переноса результатов на современную популяцию больных ХСН может вызывать сомнения. Интерес вызывают оригинальные исследования, опубликованные в последние годы. Так, в работе Sroubek J, et al. (2020) медиана и интерквартильный размах концентрации NT-proBNP всех больных составили 825 (406-2084) пг/мл [24], что значительно отличается от показателей наших пациентов — 2683 (1403-5044) пг/мл. Verstraelen TE, et al. (2021), подвергнув проспективному наблюдению большую когорту больных ХСН (1441 больных в обучающей и 1450 пациентов в валидационной выборке), не обнаружили прогностического потенциала NT-proBNP в отношении обоснованной шоковой терапии ИКД [25]. Наконец, Deng Yu, et al. (2022) пришли к выводу, что больные ХСН и высокими концентрациями NT-proBNP могут получить меньше пользы от имплантации ИКД, и это исследователи объяснили низкой вероятностью возникновения ВСС и высоким риском смерти от всех причин [26]. Исходя из представленных мнений, возможным объяснением наших результатов может стать гипотеза, согласно которой концентрация NT-proBNP в разных отрезных диапазонах может быть связана с риском развития различных клинически значимых событий, например, ЖТ и сердечно-сосудистой смерти. Такой подход, вероятно, позво-

лил бы разъяснить гетерогенность результатов разных исследователей, однако его обоснование требует накопления дополнительных данных, связанных со стратификацией рисков больных с ХСНнФВ.

**Ограничение исследования.** К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер и длительный период набора больных. Идентификация эпизодов ЖТ была обусловлена величиной интервала детекции, запрограммированной в ИКД, что ограничивало диагностику аритмий с более низкой частотой сердечных сокращений.

## Заключение

Использование современных статистических методов, отвечающих поставленным целям исследо-

вания, позволило получить прогностическую модель хорошего качества (AUC  $0,750 \pm 0,058$ ). Рассчитанный коэффициент детерминации Найджелкерка (30,9%) указывает на необходимость совершенствования модели путем добавления новых потенциальных предикторов ЖТ, в т.ч. клинических факторов и результатов инструментальной диагностики. Доимплантационный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.

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

## Литература/References

1. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
2. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41:1757-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz553.
3. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
4. Bessonova TO, Gorkavenko FV, Shchurov DG, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of using implantable cardioverter-defibrillators in the Russian Federation. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):5-22. (In Russ.) Бессонова Т.О., Горкавенко Ф.В., Щуров Д.Г. и др. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):5-22. doi:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.130.
5. Smirnova EA, Sedykh EV. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9:289-300. (In Russ.) Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9:289-300. doi:10.23888/hmj202192289-300.
6. Solovyeva EA, Blagova OV, Sedov VP, et al. Indications for implantation and efficiency of cardioverter-defibrillators in patients with dilated cardiomyopathy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(2):54-62. (In Russ.) Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П. и др. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(2):54-62. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62.
7. Matusik P, Bryll A, Matusik P, Popiela T. Ischemic and non-ischemic patterns of late gadolinium enhancement in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiol J*. 2021;28:67-76. doi:10.5603/CJ.a2020.0009.
8. Ilov NN, Nechepurenko AA, Shvartz RN. Predictive potential of blood biomarkers for subsequent ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: review. *J Arrhythmology*. 2022;29:58-69. (In Russ.) Илов Н.Н., Нечепуренко А.А., Шварц Р.Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы. *Вестник аритмологии*. 2022;29(2):58-69. doi:10.35336/VA-2022-2-06.
9. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). М.: "MedPraktika-M". 2018. 247 p. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) М.: "МедПрактика-М". 2018. 247 с. ISBN: 978-5-98803-397-4.
10. Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2022;18(3):251-60. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А. и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):251-60. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-01.
11. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136:215-31. doi:10.1161/circulationaha.116.027134.

12. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117:1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
13. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
14. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:827-40. doi:10.1038/nrd2660.
15. Nguyen M-N, Su Y, Vizi D, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. *Sci Rep.* 2018;8:8213. doi:10.1038/s41598-018-26115-y.
16. Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24. doi:10.1111/anec.12671.
17. Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(3):2676. (In Russ.) Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И. и др. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(3):2676. doi:10.15829/1728-8800-2021-2676.
18. Akbulut T, Saylik F, Sipal A. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Acta Cardiol.* 2021;1-7. doi:10.1080/00015385.2021.1968155.
19. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, et al. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117:531-41. doi:10.36660/abc.20200353.
20. Tada H, Ito S, Shinbo G, et al. Significance and Utility of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:1395-403. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x.
21. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014;11:1109-16. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.024.
22. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7:1084-91. doi:10.1161/CIRCEP.113.001705.
23. Prameswari HS, Putra ICS, Kamarullah W, et al. Role of N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a predictor of poor outcomes in patients with HFrEF receiving primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Open Heart.* 2023;10:e002225. doi:10.1136/openhrt-2022-002225.
24. Sroubek J, Matos J, Locke A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2021;18:71-8. doi:10.1016/j.hrthm.2020.08.014.
25. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur.* 2021;23:887-97. doi:10.1093/europace/euab012.
26. Deng Y, Cheng S-J, Hua W, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Heart Failure Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.823076.