

Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами

Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумуева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б.

Цель. Изучить динамические изменения биомаркеров N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимой циркулирующей формы стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2) для прогнозирования одиночных приступов желудочковых тахикардий (ЖТ) и “электрического шторма” (ЭШ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), а также устройствами модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы. В исследование включено 69 пациентов (59 муж./10 жен.), средний возраст 59±13 лет, имеющих систолическую ХСН I-III функционального класса на фоне ишемической (n=36) либо неишемической (n=33) кардиомиопатии. Обследование проводилось исходно, а также через 1, 3, 6 и 12 мес. после имплантации устройств, и включало: опрос, осмотр, определение NT-proBNP и sST2, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ), проверку параметров работы имплантированного устройства. Методами ROC- и многофакторного анализов выявлялись предикторы одиночных ЖТ и ЭШ.

Результаты. По результатам наблюдения (медиана 28 мес.) были сформированы 3 группы больных: “Без ЖТ” (n=45), “ЖТ без ЭШ” (n=15) и “ЭШ” (n=9). По итогам многофакторного анализа предикторами ЖТ без ЭШ являлись: 1) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл, 2) минимальное значение NT-proBNP >1100 пг/мл за первые 12 мес. наблюдения, 3) значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств, а также 4) наличие постинфарктного кардиосклероза и 5) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС. Предикторами ЭШ являлись: 1) значение конечно-систолического размера левого желудочка >7,0 см (по ЭхоКГ), 2) наличие пробежек ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру; 3) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии. **Заключение.** Полученные результаты указывают на перспективность оценки уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с систолической ХСН для прогнозирования приступов ЖТ, но не явления ЭШ. Процессы обратного ремоделирования сердца вследствие проведения эффективной СРТ или МСС-терапии сопряжены со значимым снижением риска возникновения ЖТ и явления ЭШ.

Ключевые слова: биомаркеры, NT-proBNP, sST2, желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Гаспарян А. Ж.* — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца, НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-9984-6505, Гусева Е. В. — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6500-3649, Тарасовский Г. С. — врач-кардиолог 7 “а” отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции с операционным блоком НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID:

0000-0002-2143-8912, Каштанова С. Ю. — врач-кардиолог 7-го клинического отделения НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Уцумуева М. Д. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0746-8012, Шарф Т. В. — н.с. НИИ Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0003-1993-9264, Миронова Н. А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-5418-7796, Масенко В. П. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3280-3521, Скворцов А. А. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2712-927X, Шлевков Н. Б. — к.м.н., с.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3956-1860.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
armen_ui@inbox.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковые тахикардии, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, СРТ — система сердечной ресинхронизирующей терапии, СРТ-Д — система сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭШ — “электрический шторм”, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association), sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

Рукопись получена 25.09.2020

Рецензия получена 09.11.2020

Принята к публикации 15.11.2020



Для цитирования: Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумуева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б. Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4123. doi:10.15829/1560-4071-2020-4123

Changes of NT-proBNP and sST2 levels for predicting isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias and electrical storm in patients with systolic heart failure and various implanted devices

Gasparyan A. Zh., Guseva E. V., Tarasovsky G. S., Kashtanova S. Yu., Utsumueva M. D., Sharf T. V., Mironova N. A., Sokolov S. F., Masenko V. P., Skvortsov A. A., Shlevkov N. B.

Aim. To study the changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and growth stimulation gene-2 (sST2) to predict isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias (VTA) and electrical storm (ES) in patients with systolic heart failure and implanted cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy (CRT) defibrillators, as well as cardiac contractility modulation (CCM) devices.

Material and methods. The study included 69 patients (mean, 59; women, 10; mean age, 59±13 years) with class I-III systolic HF and ischemic (n=36) or non-ischemic (n=33) cardiomyopathy. The survey was carried out at baseline, as well as 1, 3, 6 and 12 months after device implantation. This included data collection, physical examination, determination of NT-proBNP and sST2, 6-minute walk test, electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring, echocardiography, assessment of device performance. Predictors of isolated VTA and ES were identified using ROC and multivariate analyzes.

Results. According to the follow-up (median, 28 months) results, 3 groups of patients were formed: group 1 — without VTA (n=45); group 2 — isolated VTA (n=15); group 3 — ES (n=9). According to multivariate analysis, predictors of isolated VTA were as follows: 1) baseline NT-proBNP >3200 pg/ml; 2) minimum NTproBNP >1100 pg/ml during 12-month follow-up; 3) sST2 >26 ng/ml 3 months after device implantation; 4) presence of old myocardial infarction; 5) no echocardiographic signs of response to CRT or CCM therapy. There were following predictors of ES: 1) left ventricular end-systolic dimension >7,0 cm; 2) presence of VTA runs according to 24-hour Holter monitoring; 3) no echocardiographic signs of response to CRT or CCM therapy.

Conclusion. The results obtained indicate that NT-proBNP and sST2 assessment in patients with systolic heart failure is promising for predicting isolated VTA, but not ES. Cardiac reverse remodeling as a result of effective CRT or CCM therapy is associated with a significant risk reduction for isolated VTA and ES.

Key words: biomarkers, NT-proBNP, sST2, ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death, heart failure.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Gasparyan A. Zh.* ORCID: 0000-0001-9984-6505, Guseva E. V. ORCID: 0000-0001-6500-3649, Tarasovsky G. S. ORCID: 0000-0002-2143-8912, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Utsumueva M. D. ORCID: 0000-0003-0746-8012, Sharf T. V. ORCID: 0000-0003-1993-9264, Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Sokolov S. F. ORCID: 0000-0001-5418-7796, Masenko V. P. ORCID: 0000-0003-3280-3521, Skvortsov A. A. ORCID: 0000-0003-2712-927X, Shlevkov N. B. ORCID: 0000-0003-3956-1860.

*Corresponding author:
armen_ui@inbox.ru

Received: 25.09.2020 **Revision Received:** 09.11.2020 **Accepted:** 15.11.2020

For citation: Gasparyan A. Zh., Guseva E. V., Tarasovsky G. S., Kashtanova S. Yu., Utsumueva M. D., Sharf T. V., Mironova N. A., Sokolov S. F., Masenko V. P., Skvortsov A. A., Shlevkov N. B. Changes of NT-proBNP and sST2 levels for predicting isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias and electrical storm in patients with systolic heart failure and various implanted devices. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4123. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4123

В подавляющем большинстве случаев механизмом, лежащим в основе внезапной сердечной смерти (ВСС), являются пароксизмальные желудочковые тахикардии (ЖТ): желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1, 2]. Прогнозирование возникновения ЖТ, а особенно, так называемого явления “электрического шторма” (ЭШ) — трёх и более устойчивых приступов ЖТ в сут., тесно связано с возможностями предсказания случаев ВСС. Современные подходы по стратификации риска ВСС у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основаны исключительно на оценке значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и функционального класса (ФК) ХСН. При этом прогностическая роль современных биомаркеров напряжения и ремоделирования миокарда, таких как N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимая циркулирующая форма стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2), в отношении риска возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ у больных ХСН мало изучена.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения в исследование являлись наличие органического поражения миокарда со снижением насосной функции сердца (значение ФВ ЛЖ ≤35%) и признаки ХСН I-III ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), что обуславливало наличие высокого риска ВСС. В исследование не включались пациенты, имеющие противопоказания к имплантации устройств (кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД), системы сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), устройства модуляции сердечной сократимости (МСС)), с состояниями, требующими выполнения экстренного/срочного хирургического вмешательства, с острой соматической патологией, декомпенсацией хронических заболеваний, онкологическими заболеваниями (на момент первичного обследования и в анамнезе), а также с другими состояниями, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании и его дальнейшему динамическому наблюдению. По итогам отбора в ис-

следование было включено 69 пациентов (59 мужчин и 10 женщин) от 26 до 86 лет (средний возраст — 59 ± 13 лет). У 36 пациентов (52% от всех исследуемых) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у остальных 33 (48%) — было выявлено не ишемическое поражение миокарда (у 19 — дилатационная кардиомиопатия, у 11 — декомпенсированное “гипертоническое сердце”, у 2 — постмиокардитический кардиосклероз, у 1 — аритмогенная кардиомиопатия ЛЖ и правого желудочка). У 10 (15%) больных была установлена ХСН I ФК, у 27 (39%) пациентов — II ФК, а у 32 (46%) исследуемых — III ФК (по NYHA). Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям [3-5]. Для первичной профилактики ВСС 23 (33%) пациентам были имплантированы КВД. В связи с сохранением симптомов ХСН, 39 (57%) пациентам были имплантированы СРТ-Д и 12 (17%) больным — МСС. У 5 из 12 пациентов с МСС были дополнительно имплантированы КВД (на момент включения в исследование остальные 7 пациентов ожидали имплантации КВД). Ни у кого из включенных в исследование больных устойчивые ЖТ ранее не регистрировались. Пациенты с различными имплантированными устройствами не различались между собой по исходным значениям ФВ ЛЖ и исходным значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2.

Определение концентрации NT-proBNP проводилось в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Япония) с помощью набора proBNP II (Cobas Roche Diagnostics, Германия). Диапазон измерений NT-proBNP: 5-35000 пг/мл.

Измерение концентрации sST2-рецептора проводилось в плазме крови. После центрифугирования в течение 15 мин со скоростью 2500 об./мин при температуре $+4^{\circ}$ C пробы плазмы хранились при температуре -70° C в микропробирках типа Eppendorf в объеме 500 мкл. Анализ проводился на приборе Luminometer Photometer LMA 01 фирмы Beckman Coulter (450 нм) с помощью набора для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Чувствительность: 1,8 нг/мл.

Исходно и через 1, 3, 6, 12 и 18-24 мес. после имплантации устройств проводилась оценка общего состояния пациента, выполнялись клинический осмотр и опрос врачом-кардиологом, тест 6-минутной ходьбы, определение класса ХСН, оценка наличия и выраженности застойных явлений, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное 12-канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение уровня биомаркеров (NT-proBNP и sST2), проверка параметров работы имплантированного устройства

с изменением, по необходимости, параметров и алгоритмов его программы. При возникновении устойчивых ЖТ проводился внеочередной осмотр больных с оценкой их клинического статуса, детализацией аритмических событий по данным интеррогирования имплантированных устройств, внеочередное определение NT-proBNP и sST2. По результатам наблюдения оценивались промежуточные и конечные точки исследования: 1) возникновение устойчивых ЖТ, требовавших срабатывания КВД/СРТ-Д (анти-тахикардическая стимуляция или/и электрошоковая терапия); 2) возникновение ЭШ; 3) смерть пациента от сердечных причин (ВСС, декомпенсация ХСН).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакетов программ Statistica 7,0, SPSS 22,0 и MedCalc 5,0. Изучаемые параметры были обозначены в качестве медиан и интерквартильного размаха: 25 и 75 перцентили. Для сравнительного анализа признаков использовали непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни для сравнения непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для сравнения дискретных величин. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые (значения $p < 0,05$) различия между группами, применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. Для выявления независимых предикторов возникновения аритмических событий проводился множественный регрессионный анализ признаков.

Результаты

По результатам наблюдения, составившего 28 (22-33) мес., эпизоды ЖТ были зарегистрированы у 24 (35%) пациентов, из них у 9 (16%) больных регистрировалось явление ЭШ. За время наблюдения умерли 8 (12%) пациентов, из них 2 (25%) — внезапно, 5 (63%) — вследствие прогрессирования ХСН, а 1 больной — вследствие несердечной причины (инфекционное заболевание). В 6 (75%) случаях смерти больных предшествовали документированные эпизоды ЖТ. По итогам наблюдения за пациентами были сформированы 3 группы сравнения: группа “Без ЖТ” (n=45), группа “ЖТ без ЭШ” (n=15), и группа “ЭШ” (n=9).

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у больных с наличием и отсутствием пароксизмальных ЖТ по результатам наблюдения

Сравнительный анализ клинических параметров между группами представлен в таблице 1. У пациентов группы “ЖТ без ЭШ” (n=15) было отмечено более частое наличие постинфарктного кардиоскле-

Таблица 1

**Сравнительный анализ клинико-инструментальных
и лабораторных показателей в исследуемых группах больных**

Параметры	Группа "Без ЖТ" (n=45)	Группа "ЖТ без ЭШ" (n=15)	Группа "ЭШ" (n=9)
Клинические параметры			
Наличие ПИКС, доли	44%	80%*	44%
Наличие АКШ/МКШ в анамнезе	7%	40%*	0%
Терапия дигоксином	33%	67%*	44%
Признаки ответа на СРТ или МСС-терапию	49%	13%*	11%*
Данные ЭхоКГ (исходно)			
КДР ЛЖ, см	7,1 (6,8-7,5)	7,0 (6,5-7,6)	8,2 (7,1-8,6)
КСР ЛЖ, см	6,1 (5,7-6,8)	6,0 (5,7-6,7)	7,5 (6,9-7,6)*
ФВ ЛЖ, %	27 (25-31)	26 (23-32)	23 (21-26)
Степень недостаточности трикуспидального клапана	1 (1-2)	2 (1-2)*	1 (1-2)
СДЛА, мм рт.ст.	35 (28-46)	46 (40-55)*	33 (29-52)
Данные ХМЭКГ (исходно)			
Количество ЖЭ в сут.	313 (62-2660)	1511 (251-5436)	2211 (543-4343)*
Наличие пробежек ЖТ	11%	47%*	56%*

Примечание: * — значение $P < 0,05$ по сравнению с группой "Без ЖТ".

Сокращения: АКШ/МКШ — аорто-/маммарокоронарное шунтирование, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СРТ — система сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭШ — "электрический шторм", ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2

Сравнительный анализ значений биомаркеров NT-proBNP и sST2 в динамике у исследуемых больных

Параметры	Группа "Без ЖТ" (n=45)	Группа "ЖТ без ЭШ" (n=15)	Группа "ЭШ" (n=9)
Значения NT-proBNP (исходно и в динамике)			
NT-proBNP (исходно), пг/мл	1253 (567-2399)	3290* (1574-4266)	2158 (376-4890)
NT-proBNP (1 мес.), пг/мл	1245 (544-2200)	2783* (1628-4204)	2090 (464-4243)
NT-proBNP (3 мес.), пг/мл	1105 (470-1748)	2188* (1299-3962)	1969 (629-4741)
NT-proBNP (6 мес.), пг/мл	895 (383-1515)	2584* (1214-4161)	2131 (552-4240)
NT-proBNP (12 мес.), пг/мл	871 (376-1553)	2526* (1312-3462)	1955 (686-3017)
NT-proBNP (18-24 мес.), пг/мл	871 (376-1553)	2676* (2103-4313)	1967 (673-3741)
Мин. значение NT-proBNP за 12 мес., пг/мл	609 (299-1280)	2167* (1127-2814)	739 (376-2628)
Значения sST2 (исходно и в динамике)			
sST2 (исходно), нг/мл	24,1 (20-44)	43,0 (22-64)*	28 (21-49)
sST2 (1 мес.), нг/мл	23,8 (19-42)	37,0 (23-58)*	28,0 (21-42)
sST2 (3 мес.), нг/мл	24,6 (21-38)	37,0 (25-58)*	28,0 (21-52)
sST2 (6 мес.), нг/мл	24,2 (19-40)	32,0 (26-60)*	27,0 (20-59)
sST2 (12 мес.), нг/мл	24,9 (20-40)	37,0 (23-70)*	28,0 (21-48)
sST2 (18-24 мес.), пг/мл	25,5 (20-41)	45,3 (25-75)*	28,0 (21-52)
Мин. значение sST2 за 12 мес., нг/мл	20,3 (17-25)	24,1 (20-55)	24,1 (19-25)

Примечание: * — значение $P < 0,05$ по сравнению с группой "Без ЖТ".

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, ЭШ — "электрический шторм", NT-proBNP — N-концевой предшественник BNP, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

роза, операции аортокоронарного шунтирования в анамнезе (80% и 44%, соответственно, $p=0,03$), а также частой потребности в постоянном приёме дигоксина (67% и 33%, соответственно, $p=0,04$), обусловленной тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Значимых различий между ис-

следованными группами пациентов по характеру лекарственной терапии ХСН, включая прием бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антиаритмических препаратов (амиодарон), выявлено не было. В то же время груп-

Таблица 3

Сравнение диагностической ценности биомаркеров крови NT-proBNP и sST2 в отношении развития пароксизмов ЖТ в исследованной группе пациентов (n=69)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
Значение NT-proBNP (исходно) >1270 пг/мл	0,73 (ДИ: 0,58-0,88)	87%	54%
Минимальное значение NT-proBNP (за 12 мес. наблюдения) >1100 пг/мл	0,691 (ДИ: 0,53-0,85)	67%	79%
Значение sST2 (через 3 мес. после имплантации устройств) >30 нг/мл	0,628 (ДИ: 0,50-0,78)	60%	65%
Значение sST2 (исходно) >26 нг/мл	0,608 (ДИ: 0,50-0,80)	73%	59%

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа, NT-proBNP — N-концевой предшественник BNP.

Таблица 4

Сравнение диагностической ценности клинично-инструментальных показателей в отношении развития ЭШ у исследованных пациентов (n=69)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
КСР ЛЖ >6,5 см (по ЭхоКГ)	0,729 (ДИ: 0,62-1,0)	78%	71%
Наличие >540 ЖЭ в сут. по данным ХМЭКГ	0,717 (ДИ: 0,552-0,881)	78%	61%
Наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ	0,714 (ДИ: 0,504-0,923)	56%	87%
Наличие "ответа" на применение СРТ/МСС-терапии	0,689 (ДИ: 0,520-0,858)	67%	66%

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ХМЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ.

па “ЭШ” отличалась от двух других групп пациентов наибольшими значениями конечно-диастолического размера ЛЖ (8,2 (7,1-8,6) см) и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (7,5 (6,9-7,6) см), $p < 0,05$. Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий между всеми тремя группами больных по исходным значениям ФВ ЛЖ.

Выраженные различия между группами больных “Без ЖТ” и “ЖТ без ЭШ” были отмечены по исходным значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2 (табл. 2), которые сохранялись по ходу наблюдения за пациентами. В частности, исходные значения NT-proBNP у больных группы “ЖТ без ЭШ” были почти в 3 раза выше — 3290 (1574-4266) пг/мл, чем у пациентов группы “Без ЖТ” — 1253 (567-2399) пг/мл, $p = 0,01$. Обращала на себя внимание тенденция к большим значениям sST2 и NT-proBNP (исходно и в динамике) в группе “ЭШ” по сравнению с группой “Без ЖТ”, не достигавшим критериев статистической значимости.

Сравнение диагностической ценности биомаркеров NT-proBNP и sST2, ассоциированных с развитием пароксизмов ЖТ у исследованных больных (результаты ROC-анализа)

Наибольшую диагностическую ценность из всех исследованных биомаркеров имело исходное значение NT-proBNP значений площади (S) под ROC-кривой (S=0,730). Данный показатель также имел наивысшую чувствительность (87%) для выявления больных с возникновением приступов ЖТ в общей группе пациентов (табл. 3). Несколько меньшую диагностическую ценность имели минимальное

значение NT-proBNP за 12 мес. после имплантации устройств (S=0,691) и значение sST2 через 3 мес. после имплантации устройств (0,691). При этом минимальное значение NT-proBNP за 12 мес. наблюдения после имплантации устройств имело наиболее высокую специфичность (79%) для выявления больных с возникновением приступов ЖТ в общей группе пациентов.

Сравнение диагностической ценности признаков, ассоциированных с развитием ЭШ у исследованных больных (результаты ROC-анализа)

В связи с тем, что значения биомаркеров NT-proBNP и sST2 (исходно и в динамике) статистически значимо не различались между группами пациентов “Без ЖТ” и “ЭШ”, они не включались в процедуру ROC-анализа признаков. По его итогам (табл. 4) наибольшую диагностическую ценность (площадь под ROC-кривой =0,729) имели повышенные КСР ЛЖ >6,5 см по данным исходной ЭхоКГ, а также наличие частой желудочковой эктопической активности: >540 желудочковых экстрасистол в сут. (S=0,717) и наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ (S=0,714). Последний показатель продемонстрировал наивысшую специфичность (87%) применительно к возникновению ЭШ. Несколько меньшее значение площади под ROC-кривой отмечалось для признака “наличие ответа на применение СРТ/МСС” (S=0,663).

Определение предикторов возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с возникновением ЖТ у исследованных

больных, 3-5 показателей, продемонстрировавших по результатам ROC-анализа наивысшую диагностическую значимость в каждой группе, были включены в процедуру множественного регрессионного анализа. По результатам данного анализа предикторами ЖТ без ЭШ у исследованных больных являлись:

- 1) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл,
- 2) минимальное значение NTproBNP >1100 пг/мл за 12 мес. наблюдения,
- 3) значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств,
- 4) наличие постинфарктного кардиосклероза,
- 5) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии.

Наличие 3 из 5 вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ у исследованных больных с точностью 82% (чувствительность 89%, специфичность 60%).

По результатам проведения аналогичного многофакторного регрессионного анализа предикторами ЭШ являлись:

- 1) значение КСР ЛЖ >7,0 см (по ЭхоКГ),
- 2) наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ,
- 3) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии.

Наличие 2 из 3 вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЭШ у исследованных больных с точностью 90% (чувствительность 93%, специфичность 78%).

Обсуждение

Одним из основных результатов настоящей работы явилось выявление биомаркеров NT-proBNP и sST2 в качестве независимых предикторов приступов ЖТ у больных с систолической ХСН. Наши данные согласуются с результатами крупного ретроспективного исследования Levine YC, et al. (2014) [6], показавшего, что мониторинг NT-proBNP может быть использовано для отбора больных с высоким риском ЖТ и ВСС. Известно, что NT-proBNP обладает высокой вариабельностью, а sST2 является более специфичным биомаркером [7]. При субанализе исследования MADIT-CRT повышение sST2 являлось независимым (в т.ч. от NT-proBNP) предиктором смерти или ЖТ/фибрилляции желудочков. Данный анализ также показал, что оценка sST2 в динамике позволяет выявлять повышенный риск ЖТ и смерти при увеличении sST2 более чем на 10% от исходного (относительный риск =1,11, p=0,004). Подобные результаты были получены и в нашем исследовании: одним из предикторов возникновения ЖТ являлось значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств.

По результатам нашей работы, единичные ЖТ и ЭШ хотя и являются явлениями одного порядка, но, по-видимому, имеют существенные различия по

патофизиологическим механизмам. Если в возникновении субстрата для пароксизмальной ЖТ участвуют процессы перенапряжения миокарда и нарушения в нём репаративных свойств, что объясняется свойственными этим явлениям повышенными значениями биомаркеров NT-proBNP и sST2, то к возникновению ЭШ предрасполагает выраженное перерастяжение желудочкового миокарда с появлением его электрической нестабильности, на что указывает увеличение КСР ЛЖ и частая желудочковая эктопическая активность. В то же время универсальным предиктором ЖТ и явления ЭШ являлось наличие ответа на применение СРТ или МСС-терапии.

Результаты нашей работы не продемонстрировали статистически значимой связи между уровнем изучаемых биомаркеров и вероятностью развития ЭШ. Однако, по данным Streitner F, et al. (2009), оценка значений NT-proBNP, интерлейкина-6 и С-реактивного белка позволяла спрогнозировать развитие ЭШ [8]. Возможной причиной этих отличий может являться различная выборка пациентов — в опубликованном ранее исследовании сравнивались группы пациентов с существенно лучшей сократительной функцией ЛЖ — ФВ ЛЖ =37±15%, в то время как в нашем исследовании значения ФВ ЛЖ составляли 26 (23-32)%. Кроме того, далеко не все эпизоды ЭШ могут быть результатом декомпенсации недостаточности кровообращения, сопровождающейся значительным увеличением уровней NT-proBNP и других биомаркеров. В генезе развития ЭШ в настоящее время рассматривается и широкий спектр воспалительных изменений, электролитных расстройств, а также перерастяжения миокарда, причём изучение аритмогенеза ЭШ активно продолжается [9].

Важным итогом нашей работы явилось выявление отсутствия ЭхоКГ-признаков “ответа” на СРТ или МСС-терапию в качестве единственного универсального предиктора пароксизмов ЖТ и явления ЭШ. Обращало на себя внимание, что с отсутствием ЖТ была ассоциирована возможность снижения данного показателя на фоне эффективной СРТ и МСС-терапии до значений <1100 пг/мл. Известно, что в результате эффективной СРТ и МСС-терапии у больных систолической ХСН наблюдается обратное ремоделирование миокарда, уменьшение размеров камер сердца и, соответственно, уменьшение растяжения миокарда. Это, в свою очередь, ведёт к улучшению процессов де- и реполяризации в области аритмогенного субстрата и снижению вероятности развития ЖТ. Аналогичные результаты были ранее продемонстрированы и в другом исследовании у больных с СРТ устройствами [10], но в нашей работе они впервые отмечены для пациентов с положительным ответом на применение МСС-терапии.

Ограничением настоящего исследования являлось относительно малое количество пациентов

в исследованных группах больных сердечной недостаточностью. Хотя использованные в нашей работе непараметрические методы статистического анализа и позволяют выявлять статистически значимые различия даже в относительно небольших группах больных (до 10 человек), имеющиеся различия можно упустить в случаях неоднородности состава малочисленной группы. Именно эти особенности могут отчасти объяснять отсутствие статистически значимых различий между группами “электрический шторм” и пациентами без ЖТ по значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2. Всё это указывает на необходимость продолжения работы по исследованию прогностической значимости биомаркеров NT-proBNP и sST2 на больших группах пациентов с сердечной недостаточностью.

Основываясь на данных нашего исследования и результатах других ранее опубликованных работ, часть из которых описана выше, можно предполагать, что динамическое определение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с ХСН и высоким

риском ВСС позволит лучше оптимизировать ведение данных больных и своевременно прогнозировать возникновение у них приступов ЖТ.

Заключение

Полученные результаты указывают на перспективность динамической оценки уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с систолической ХСН для прогнозирования пароксизмов ЖТ, но не явления ЭШ. Различия между предикторами приступов ЖТ и явления ЭШ косвенно указывают на разные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих явлений. Процессы обратного ремоделирования сердца вследствие проведения эффективной СРТ или МСС-терапии сопряжены со значительным снижением риска возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ.

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

Литература/References

- Lupón J, Cadiel G, Moliner P, et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score. *International Journal of Cardiology*. 2019;293:148-52. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.046.
- Bayes de Luna A, Elosuab R. Sudden Death. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1039-52. doi:10.1016/j.recesp.2012.03.032.
- 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). *Europace*. 2015;17:1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-164. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ejhf.1531.
- Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1109-16. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.024.
- Medina A, Moss AJ, McNitt S, et al. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in MADIT-CRT. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):852-9. doi:10.1016/j.hrthm.2015.12.024.
- Streitner F, Kuschik J, Veltmann C, et al. Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine*. 2009;47:166-72. doi:10.1016/j.cyt.2009.06.003.
- Gupalo EM, Kostyukevich MV, Mironova NA, et al. Electrical storm due to myocarditis in post-infarct patient: When two diseases meet. *Cor et Vasa*. 2015;57:e347-e353. doi:10.1016/j.crvasa.2015.05.006.
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz290.