

УДК 616.12-008.46-036.12-037-036.88
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-74-82>

Внешняя валидация многофакторной модели прогнозирования риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Лебедева Н.Б.¹, Парфенов П.Г.¹, Егле А.П.¹, Иванов В.И.², Галинцев Ю.В.², Кашталап В.В.¹, Барбараш О.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ) Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель. Внешняя валидация многофакторной модели прогнозирования риска смерти у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) на независимой выборке.

Материалы и методы. Группа разработки модели была представлена 260 пациентами из Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, которым ИКД был имплантирован в период с 2015 по 2019 г. Внешняя валидация модели проведена в когорте независимого проспективного наблюдения пациентов из этого же регистра, которым ИКД был имплантирован в период с 2020 по 2021 г., всего 94 пациента, медиана возраста 66 (52;73) лет, 73 (77,6%) мужчин, 21 (22,4%) женщина. У 89 (94,7%) пациентов ИКД был имплантирован с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Путем телефонного опроса, изучения медицинской документации баз данных стационаров и поликлиник были получены данные о статусе «жив/умер» и о причинах смерти в течение 2,5 лет наблюдения. Сравнивалась фактическая и прогнозируемая по оцениваемой многофакторной модели смертность.

Результаты. За период наблюдения в группе внешней валидации всего умерли 26 (27,7 %) пациентов, что было сопоставимо с группой разработки ($p > 0,05$). В группе умерших у 15 (57,7%) развилась острая декомпенсация сердечной недостаточности, у 4 (14,8 %) установлен инфаркт миокарда, у 6 (23,1%) – пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией, 1 (3,8%) пациент умер из-за инфекционного осложнения.

Диагностическая точность многофакторной модели прогнозирования риска смерти у пациентов с ИКД на независимой выборке была достаточной (площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8). Чувствительность модели составила 76,2%, специфичность – 76,1%. Ранее на когорте разработки площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8; чувствительность модели – 75,7%; специфичность – 80%. Значимость модели в группах разработки и внешней валидации существенно не отличалась ($p = 0,102$, тест McNeil).

Заключение. Многофакторная модель прогнозирования обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования риска смерти в отдаленном периоде после имплантации ИКД, что подтверждено внешней валидацией.

Ключевые слова: имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечная недостаточность, прогностическая модель, смерть, валидация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с уче-

✉ Лебедева Наталья Борисовна, lebenb@mail.ru

том коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КПССЗ (протокол № 1 от 26.01.2015).

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Парфенов П.Г., Егле А.П., Иванов В.И., Галинцев Ю.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Внешняя валидация многофакторной модели прогнозирования риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-74-82>.

External validation of a multivariate model for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure and an implantable cardioverter – defibrillator

Lebedeva N.B.¹, Parfenov P.G.¹, Ivanov V.I.², Egle A.P.¹, Galintsev Yu.V.², Kashtalap V.V.¹, Barbarash O.L.¹

¹ *Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

² *Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To perform external validation of a multivariate model for predicting the risk of death in patients with an implantable cardioverter – defibrillator (ICD) in an independent sample.

Materials and methods. The group for model development included 260 patients from the Implantable Cardioverter – Defibrillator Patient Registry who had an ICD implanted between 2015 and 2019. External validation of the model was carried out in an independent, prospective, observational cohort study of patients from the same registry, in whom an ICD was implanted between 2020 and 2021, a total of 94 patients, median age 66 (52;73) years, 73 (77.6%) men, 21 (22.4%) women. In 89 (94.7%) patients, an ICD was implanted for primary prevention of sudden cardiac death. Following a telephone survey and examination of medical records from hospital and clinic databases, data on the vital status (alive / dead) and causes of death were obtained during a 2.5-year follow-up. The actual and predicted mortality from the estimated multivariate model were compared.

Results. During the follow-up, a total of 26 (27.7%) patients died in the external validation group, which was comparable to the development group ($p > 0.05$). In the group of deceased, 15 (57.7%) people developed acute decompensated heart failure, 4 (14.8%) had myocardial infarction, 6 (23.1%) had pneumonia caused by a new coronavirus infection, and one (3.8%) patient died due to an infectious complication.

The diagnostic accuracy of the multivariate model for predicting the risk of death in patients with ICD in an independent sample was sufficient (the area under the curve (AUC) of the created model was 0.8). The sensitivity of the model was 76.2%, specificity – 76.1%. Previously, in the development cohort, AUC of the created model was 0.8, the sensitivity of the model was 75.7%, and the specificity was 80%. Model significance did not differ significantly between the development and external validation groups ($p = 0.102$, McNeil test).

Conclusion. The multivariate prediction model has sufficient statistical power to predict the risk of long-term death after ICD implantation, which was externally validated.

Keywords: implantable cardioverter – defibrillator, heart failure, prognostic model, death, validation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the basic research topic of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases “Developing innovative risk management models for cardiovascular dis-

eases with account of comorbidity based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and medical care organization technologies in conditions of the industrial region of Siberia” (state registration No. 122012000364-5 of 20.01.2022).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 1 of 26.01.2015).

For citation: Lebedeva N.B., Parfenov P.G., Ivanov V.I., Egle A.P., Galintsev Yu.V., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. External validation of a multivariate model for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure and an implantable cardioverter – defibrillator. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-74-82>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным, распространенность пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в РФ возросла до 8,2% [1]. Известно, что низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является одним из основных предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и связанного с ними высокого риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [2]. Современные клинические рекомендации по профилактике ВСС рассматривают ФВ ЛЖ менее 35% как основное показание (класс доказательности IA) для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью первичной профилактики ВСС [1, 3].

Таким образом, потребность в ИКД в качестве метода профилактики ВСС представляется весьма высокой. С одной стороны, несмотря на устойчивый рост количества установленных ИКД, по уровню обеспеченности регионов методами интервенционной аритмологии Россия находится на одном из последних мест в Европе [4]. С другой стороны, данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что пациенты с низкой ФВ ЛЖ чаще умирают от острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), чем от других причин, в том числе и ВСС [5]. Поэтому прогностическая модель, которая позволит оценить степень риска смерти у пациентов с низкой ФВ ЛЖ перед имплантацией ИКД, поможет в осуществлении персонализированного подхода к отбору пациентов на данный вид высокотехнологичной медицинской помощи.

Клиническое прогнозирование, основанное на доступных клинических данных и применении современных статистических ресурсов, которое позволяет оценить риск развития того или иного события, является важным направлением научного поиска и имеет четкую практическую направленность. В этой связи в медицине в целом и в кардиологии в частности отмечается экспоненциальный рост различных прогностических моделей. Проблема их применения в клинике

заключается в том, что далеко не все из их проходят внешнюю валидацию. Так, было показано, что из 1 366 различных моделей для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний только 43,4% представили данные о внешней валидации [6]. Единичные модели, помимо внешней валидации, имеют еще и доказанную клиническую эффективность, показавшую, что использование модели на практике приводит к улучшению результатов для пациентов и врачей.

Целью настоящего исследования явилась внешняя валидация многофакторной модели прогнозирования риска смерти у пациентов с ИКД на независимой выборке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многофакторная прогностическая модель определения риска неаритмической смерти у пациентов с ХСН и ИКД была разработана и прошла внутреннюю валидацию в результате проведения одноцентрового наблюдательного проспективного исследования на основе данных Кузбасского Регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. В регистр последовательно включались все пациенты Кемеровской области, которым имплантировался ИКД с 2015 по 2019 г., всего 264 пациента. Организация регистра и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом учреждения и соответствовали положениям Хельсинкской декларации. Информированное согласие подписывалось всеми пациентами при поступлении в стационар. При ведении регистра соблюдались все требования Федерального закона от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных».

Возраст пациентов, включенных в группу разработки прогностической модели, составил 59 (53; 66) лет, 214 (82,3%) – мужчины, 28 (10,8%) работающих. У всех больных была диагностирована ХСН. Медиана ФВ ЛЖ составила 30 (25; 36)%. Кардиовертер-дефибриллятор был установлен с целью первичной профилактики ВСС 158 (60,8%) пациентам. До

имплантации ИКД одновременную трехкомпонентную медикаментозную терапию (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокатор (БАБ)), согласно существующим на тот момент клиническим рекомендациям по лечению ХСН, получали всего 122 (46,9%) пациента.

Для определения наиболее значимых предикторов смерти в течение периода наблюдения была выполнена пошаговая логистическая регрессия с включением наиболее важных переменных (все из них могут быть определены при скрининге пациента) и составлены прогностические модели для риска развития смерти, комбинированной конечной точки и прогрессирования сердечной недостаточности. При моделировании применялось регрессивное уравнение: $y = a + b1 \times X1 + b2 \times X2 + \dots + bi \times Xi$, где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет события, 1 – есть событие; a – константа; bi – коэффициенты регрессии; Xi – переменные.

Рассчитывалась вероятность возникновения события P : $P = 1 / (1 + e^{-y})$, где P – прогностическая вероятность, e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

Проверка нулевой гипотезы о совпадении теоретических и практических частот модели (валидности) проводилась с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешова, граница критического уровня значимости $p > 0,05$ свидетельствует о валидности модели.

После формирования моделей были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности возникновения события. В прогнозе смерти в качестве порога отсечения взято значение 0,2. В остальных случаях 0,5.

Для первичного включения в модель вошли признаки, имеющие статистические различия в тестах сравнения. Показатели, полученные при разработке прогностической модели риска смерти с помощью пошаговой регрессии, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Коэффициенты регрессии прогностической модели риска развития смерти в отдаленном (4-летнем) периоде у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибрилятором

Переменные в уравнении						
Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
P (ЛА), мм рт. ст., X1	0,049	0,014	12,696	1	0,000	1,050
NYHA, X2	1,312	0,353	13,854	1	0,000	3,715
Вид профилактики ВСС, X3	-1,396	0,370	14,203	1	0,000	0,248
Возраст, X4	0,054	0,017	9,596	1	0,002	1,055
РААС + БАБ + АМКР, X5	1,244	0,380	10,737	1	0,001	3,470
БАБ, X6	-1,626	0,681	5,701	1	0,017	0,197
Константа	-5,691	1,336	18,145	1	0,000	0,003

Примечание. P (ЛА) – систолическое давление в легочной артерии, NYHA – функциональная классификация степени сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Формула прогностической вероятности развития смерти имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{(-5,691 + 0,049 \times x1 + 1,312 \times x2 - 1,396 \times x3 + 0,054 \times x4 + 1,244 \times x5 - 1,626 \times x6)}) \times 100\%$$

P выше 28% свидетельствует о высоком риске смерти.

Таким образом, разработанная прогностическая регрессионная модель учитывает: систолическое давление в легочной артерии выше 45 мм рт. ст. ($p = 0,000$), класс NYHA ($p = 0,000$), вид профилактики ВСС ($p = 0,000$), прием трехкомпонентной медикаментозной терапии ХСН ($p = 0,001$), прием БАБ ($p = 0,017$). При проведении внутренней валидации критерий согласия Хосмера – Лемешова для дан-

ной прогностической модели составил $\chi^2 = 4,210$; $p = 0,838$; площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели – 0,8; чувствительность модели была равна 80%, специфичность – 75,7%, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Модель представлена в виде компьютерной программы-калькулятора для применения на базе операционных систем Microsoft Windows 9x/NT/2000/Vista, 7, 8 «Калькулятор расчета риска смерти у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибрилятором» [7].

С целью внешней валидации данной прогностической модели на независимой выборке в одноцентровое проспективное исследование были включены

94 пациента, госпитализированных в НИИ КПССЗ с 2020 по 2021 г. для имплантации ИКД. Медиана возраста пациентов составила 66 (52; 73) лет, 73 (77,6%) мужчин, 21 (22,4%) женщина, 16 (17%) работающих пациентов. Сравнительная клиническая характеристика групп разработки модели и ее внешней валидации представлены в табл. 2.

У всех пациентов оценивался риск развития смерти в отдаленном периоде после имплантации ИКД с помощью разработанной прогностической модели [7]. Далее проводилось проспективное наблюдение с ежегодной регистрацией жизненного статуса пациентов и причин смерти. Период наблюдения составил 2,5 года.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 23.0 (IBM, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью *t*-теста Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения применялся непараметрический критерий Манна – Уитни (*U*-критерий). Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп (5 и менее), использовался двусторонний критерий Фишера (*F*-критерий). Данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха *Me* (Q_{25} ; Q_{75}), а также в виде абсолютной и относительной величины *n* (%). Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Внешнюю валидацию проводили с помощью ROC-анализа. Анализ диагностической точности тестируемой модели осуществляли путем построения характеристических кривых. Для каждого тестируемого диагностического критерия рассчитывали чувствительность и специфичность. Сравнение диагностической значимости в разных клинических группах проводили путем сравнения площадей под ROC-кривыми с помощью теста McNeil. Классификацию и оценку согласия модели и реальных данных выполняли с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Модель считали адекватной при отсутствии значимых различий ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение характеристик групп разработки и внешней валидации представлено в табл. 2.

Когорты пациентов сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии ХСН и ФВ ЛЖ. Группа внешней валидации была несколько

тяжелее по сердечной недостаточности (СН), большинству пациентов ИКД имплантировался для первичной профилактики ВСС (см. табл. 2). Учитывая факт того, что оптимальная медикаментозная терапия ХСН явилась важным прогностическим признаком, проведен сравнительный анализ медикаментозной терапии в группах внешней и внутренней валидации (табл. 3)

Таблица 2

Исходная клинико-anamnestическая характеристика групп, <i>n</i> (%)		
Показатель	Группа разработки, <i>N</i> = 260, 2015–2019 гг.	Группа валидации, <i>N</i> = 94, 2019–2020 гг.
Мужчины	214 (82,3)	73 (77,6)
Возраст, лет, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	59 (53; 66)	66 (52; 73)
Работающие	28 (10,8)	16 (17)*
ИБС	194 (74,6)	76 (80,8)
ПИКС	156 (60)	58 (61,7)
Некоронарогенные заболевания	66 (25,4)	18 (19,2)
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	30 (25; 36,5)	29,5 (24; 37)
Все формы ФП	106 (40,8)	41 (43,6)
НУНА I–II	179 (68,8)	44 (46,8)*
НУНА III–IV	81 (31,2)	50 (53,2)*
Первичная профилактика ВСС	158 (60,8)	89 (94,7)*

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, *N* – количество пациентов. * $p < 0,01$.

Таблица 3

Частота назначения медикаментозной терапии по поводу сердечной недостаточности до ИКД, <i>n</i> (%)		
Препарат	Группа разработки, <i>N</i> = 260	Группа валидации, <i>N</i> = 94
ИАПФ	164 (57,3)	56 (59,5)
АРА*	41 (14,3)	36 (38,2)
АРНИ*	5 (1,7)	14 (14,9)
БАБ	259 (90,6)	87 (92,5)
АМКР*	167 (58,4)	65 (69,1)
Амиодарон	144 (50,3)	54 (57,4)

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, *N* – количество пациентов. * $p < 0,01$.

При сравнении проводимой перед имплантацией ИКД терапии оказалось, что пациентам в группе валидации чаще назначали АМКР и блокаторы РААС. Однако одновременную трехкомпонентную терапию ХСН получали всего 122 (46,9%) пациента группы разработки и 49 (52,1%) пациентов группы валидации ($p < 0,05$).

За период наблюдения в группе разработки модели умерли 54 пациента, 4 были потеряны для наблюдения и расценены как умершие и, таким образом, летальность в общей группе составила 21,9 %. В группе умерших у 19 (35,2 %) пациентов смерть наступила в стационаре, из них у 3 (17,6 %) установлен инфаркт миокарда, у 1 (5,9 %) – острое нарушение мозгового кровообращения, 13 (76,5%) умерли по причине ОДСН и 2 (3,7%) – из-за пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Вне стационара умерли 35 (64,8 %) пациентов, у них развилась клиника ОДСН, в качестве причины смерти заявлено основное заболевание: у 10 (27 %) – дилатационная кардиомиопатия, у 1 (2,8 %) – ревматический митральный

порок, у остальных 24 (68,6 %) – ишемическая кардиомиопатия. Подавляющее большинство случаев смерти развилось в первые 1,5 года наблюдения.

В течение 2,5 лет наблюдения в группе внешней валидации было зарегистрировано 26 (27,7%) случаев смерти, что сопоставимо с группой разработки ($p > 0,05$). В группе умерших у 15 (57,7%) развилась ОДСН, у 4 (14,8 %) установлен инфаркт миокарда, у 6 (23,1%) – пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией, 1 (3,8%) пациент умер из-за инфекционного осложнения (сепсис).

Диагностическая ценность разработанной модели в группе внешней валидации показала себя достаточно высокой (рис.).

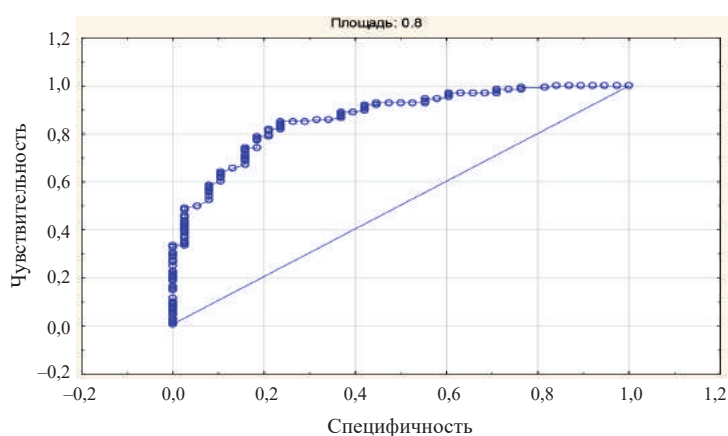


Рисунок. Прогностическая мощь модели (ROC-кривая) оценки риска смерти у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в группе внешней валидации

Критерий согласия Хосмера – Лемешова для данной прогностической модели составил: $\chi^2 = 4,210$; $p = 0,838$. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 76,2%; специфичность – 76,1%. Все приведенные показатели подтверждают высокую валидность модели.

Диагностическая значимость модели в группах разработки и внешней валидации существенно не отличалась ($p = 0,102$, тест McNeil).

Таблица 4

Классификации					
Наблюдаемые		Предсказанные			Доля правильных, %
		Смерть			
		0	1		
Смерть	0	143	45	76,1	
	1	15	48	76,2	
Общая процентная доля		–	–	76,1	

Значение отсечения – 0,280.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают тот факт, что пациенты с низкой ФВ ЛЖ, в том числе и при наличии ИКД, чаще всего умирают по причине ОДСН [8]. В настоящее время много внимания уделяется проблеме остаточной высокой смерти у пациентов с ИКД и поиску предикторов для выделения групп высокого риска неблагоприятного исхода среди пациентов с уже имеющимся ИКД [9–12]. В этой связи особую актуальность при применении ИКД приобретает возможность прогнозирования индивидуального риска смерти, в чем может помочь разработка прогностических моделей для применения в клинической практике.

Для клинической стратификации выгоды ИКД-терапии ранее была предложена шкала MADIT-II risk score, которая включает восемь предикторов развития ЖНР (мужской пол, возраст менее 75 лет, неустойчивая желудочковая тахикардия в анамнезе, частота сердечных сокращений более 75 уд/мин, систолическое артериальное давление менее 140 мм рт. ст., ФВ ЛЖ $\leq 25\%$, инфаркт миокарда в анамнезе и предсердная аритмия) и семь предикторов

неаритмической смертности (возраст 75 лет и более, сахарный диабет, индекс массы тела более 23 кг/м², ФВ ЛЖ ≤ 25%, класс по NYHA ≥ II, ИКД вместо кардиоресинхронизирующей терапии, фибрилляция предсердий, уровень мозгового натрийуретического пептида и продолжительность комплекса QRS) [13]. На основании совокупного анализа этих предикторов была разработана прогностическая модель для индивидуальной оценки риска развития ЖНР по сравнению с неаритмической смертью. Однако эта шкала была разработана на основе данных исследований более чем 20-летней давности, ее применение возможно только у пациентов с ишемической кардиомиопатией, шкала не валидизирована на российской популяции.

В отношении применения ИКД исследования в основном нацелены на определение риска развития ЖНР и неадекватных шоков у пациентов с ХСН. Одно из немногих исследований по изучению предикторов смертности у пациентов с ИКД – исследование PROSe-ICD (Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators), включавшее 1 189 пациентов с систолической ХСН, которым для первичной профилактики ВСС был установлен ИКД. В течение четырехлетнего периода наблюдения умерли 343 (28,8%) пациента, а адекватные срабатывания ИКД имели место у 137 (11,5%) пациентов. Было показано, что повышение уровня С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, мозгового натрийуретического пептида, тропонина Т и интерлейкина-6 повышали риск смерти ($p < 0,001$ для всех показателей) [14]. Метод полностью основан на определении биохимических маркеров, большинство из которых рутинно не применяется в реальной клинической практике. Кроме того, этот метод также не валидизирован на российской популяции.

Известные шкалы SHFM (Seattle Heart Failure Model), используемая для оценки продолжительности жизни пациентов с ХСН на амбулаторном этапе, и шкала риска MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) также основаны на результатах достаточно давних исследований, не учитывают коморбидную патологию, не могут применяться на стационарном этапе и использоваться для оценки рисков у пациентов с имплантированными устройствами, в частности с ИКД [15, 16].

В исследовании T.E. Verstraelen с соав. (2021) по разработке и внешней валидации модели прогнозирования смертности в группе с ИКД для первичной профилактики ВСС в течение 2,7 лет наблюдения 193 (13,4%) умерли в группе разработки и 223 (15,4%) – в группе валидации, что существенно отличается от российской популяции [10]. Предикторами смертно-

сти от всех причин были возраст, прием диуретиков, уровень натрия и мозгового натрийуретического пептида, прием блокатора РААС. С-статистика составила 0,74 как при внешней, так и при внутренней валидации. Российские исследователи также активно работают над возможностью прогнозирования исходов у пациентов с ХСН, однако практически все предложенные способы включают необходимость определения либо генетических маркеров, либо сложных биохимических показателей, что ограничивает применение данных методов областью теории, а также не включают пациентов с ИКД-терапией [17].

Таким образом, в настоящее время не существует адекватных способов оценки риска неаритмической смерти в отдаленном периоде после имплантации ИКД при наличии ХСН с низкой ФВ ЛЖ, подходящего для применения в российской клинической практике. Предложенная и валидизированная на внешней выборке модель оценки риска неаритмической смерти у пациентов с имплантированным ИКД отличается от существующих тем, что при определении прогноза учитывается наличие обоих факторов (ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ИКД), коморбидность и приверженность к оптимальной медикаментозной терапии, которая для российской популяции также явилась важным прогностическим фактором.

Применение прогностической модели основано на определении рутинных показателей, входящих в стандарт обследования пациента с ХСН, и не требует дополнительных экономических затрат. Важно, что данная прогностическая модель может и должна применяться до имплантации ИКД и направлена на выявление тех пациентов, у которых имплантация ИКД не способна существенно улучшить отдаленный прогноз из-за высокого риска внезапной смерти. В целом прогностическая ценность исследуемой модели, оцененная на материале независимой выборки, оказалась сопоставимой с результатами внутренней валидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная многофакторная модель обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования риска смерти в отдаленном периоде у пациентов с ИКД, что было подтверждено внешней валидацией. Вместе с тем стратификация риска по-прежнему остается сложной задачей, и на основании проведенного исследования нельзя говорить о выделении группы с недостаточной пользой от имплантации ИКД. Однако использование представленной модели прогнозирования может иметь клиническую ценность, определяя сценарии, при которых имплантация ИКД может быть отложена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11):311–374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser S.H. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur. Heart J.* 2014;35(25):1642–1651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu176.
3. Ревиншвили А.Ш., Неминуций Н.М., Голицын С.П. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:256.
4. Богачевская С.А., Богачевский А.Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функционирования службы в Дальневосточном регионе. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;1(53):2. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1.
5. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91–100. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014.
6. Adibi A., Sadatsafavi M., John P.A., Ioannidis J.P.A. Validation and utility testing of clinical prediction models time to change the approach. *JAMA*. 2020;324(3):235–236. DOI: 10.1001/jama.2020.1230
7. Boriani G., De Ponti R., Guerra F., Palmisano P., Zanutto G., D’Onofrio A. et al. Synergy between drugs and devices in the fight against sudden cardiac death and heart failure. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;28(1):110–123. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa015.
8. Looi K.L., Sidhu K., Cooper L., Dawson L., Slipper D., Gavin A. et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. *J. Arrhythm.* 2017;34(1):46–54. DOI: 10.1002/joa3.12027.
9. Piccini J.P., Zhang M., Pieper K., Solomon S.D., Al-Khatib S.M., Van de Werf F. et al. Predictors of sudden cardiac death change with time after myocardial infarction: results from the VAL-IANT trial. *Eur. Heart J.* 2010;31(2):211–221. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp425.
10. Verstraelen T.E., van Barneveld M., van Dessel P.H.F.M., Boersma L.V.A., Delnoy P.P.H.M., Tuinenburg A.E. et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2021;23(6):887–897. DOI: 10.1093/europace/euab012.
11. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое обсервационное исследование). *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2018;6(3):98–106. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-13011.
12. Younis A., Goldberger J.J., Kutlyfa V., Zareba W., Polonsky B., Klein H. et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur. Heart J.* 2021;42(17):1676–1684. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1057.
13. Naksuk N., Akkaya M., Adabag S. Application of the Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial II risk score in a nontrial setting. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(4):530–532. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.04.019.
14. Cheng A., Zhang Y., Blasco-Colmenares E., Dalal D., Butcher B., Norgard S. et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit from Primary Prevention ICDs: Findings from the PROSE-ICD Study. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(6):1084–1091. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001705.
15. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T., Sutradhar S.C., Anker S.D., Cropp A.B. et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424–1433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
16. Khanam S.S., Choi E., Son J.W., Lee J.W., Youn Y.J., Yoon J. et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in hospitalized patients with heart failure. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206380. DOI: 10.1371/journal.pone.0206380.
17. Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. *Практическая медицина*. 2014;6(14):101–104.

Вклад авторов

Лебедева Н.Б. разработала концепцию и дизайн исследования, внесла вклад в анализ, интерпретацию и обобщение полученных данных, одобрила первоначальную версию статьи.

Парфенов П.Г. внес существенный вклад в ведение регистра, получение данных, их анализ и интерпретацию, литературный поиск. Эгле А.П. осуществлял ведение регистра, проведение статистического анализа, интерпретацию полученных данных. Галинцев Ю.В. осуществлял ведение регистра, проведение проспективного этапа наблюдения группы внешней валидации. Иванов В.И. проводил статистический анализ, разработал прогностическую модель и калькулятор расчета риска. Кашталап В.В. провел проверку критически важного интеллектуального содержания. Барбараш О.Л. принадлежит идея исследования, правка и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и несут ответственность за все аспекты работы.

Информация об авторах

Лебедева Наталия Борисовна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, lebenb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2769-3807>

Парфенов Павел Геннадьевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория фиброзирования миокарда, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Pavel90548bars@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0019-766X>

Егле Альберт Павлович – ординатор, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, albert_egle@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2547-0782>

Иванов Вадим Иванович – канд. биол. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии им. профессора Н.А. Барбараш, КемГМУ, г. Кемерово, trampviy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2383-9768>

Галинцев Юрий Вячеславович – студент 6-го курса, лечебный факультет, КемГМУ, г. Кемерово, galinzev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-5244-7245>

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, v_kash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово, olb61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

(✉) **Лебедева Наталия Борисовна**, lebenb@mail.ru

Поступила в редакцию 15.12.2023;
одобрена после рецензирования 26.02.2024;
принята к публикации 06.02.2024