

ИЛОВ НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ОТБОРА БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА
ИМПЛАНТАЦИЮ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА С ЦЕЛЮ
ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Астрахань, 2024 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Бойцов Сергей Анатольевич

Официальные оппоненты:

Ларина Вера Николаевна – заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Лебедева Наталия Борисовна – ведущий научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Неминуций Николай Михайлович - профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени доктора медицинских наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва ул. Академика Чазова, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растёт. Согласно последним эпидемиологическим данным, ХСН страдает 1-2% всего взрослого населения развитых стран, а в возрасте старше 70 лет частота ХСН достигает >10% [McDonagh Т.А. и соавт., 2021]. Высокая медико-социальная значимость синдрома ХСН заключается не только в большой распространенности, но и в значимых процентах инвалидизации и летальности. Зарубежные исследования свидетельствуют о пятикратном увеличении риска смерти при развитии ХСН [Magnussen С. и соавт., 2019]. Анализируя структуру летальности, стоит выделить внезапную сердечную смерть (ВСС), которая реализуется посредством возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ), и острую декомпенсацию сердечной недостаточности (ОДСН), являющиеся основными причинами смерти пациентов с ХСН [Vaduganathan М. и соавт., 2017].

Проведенные клинические исследования Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) и The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) продемонстрировали, что использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) у больных ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ позволяет проводить эффективную профилактику ВСС как при ишемическом, так и при неишемическом происхождении сердечной недостаточности [Moss J. и соавт., 2002; Bardy G.H. и соавт., 2005]. Полученные многообещающие данные легли в основу концепции профилактической имплантации ИКД, закрепленную в качестве I класса действующих международных и отечественных клинических рекомендаций [Al-Khatib S.M. и соавт., 2018; Лебедев Д.С. и соавт., 2021].

В действующих национальных и европейских рекомендациях по профилактике ВСС с самым высоким доказательным уровнем регламентируется отказ от имплантации ИКД в случае ожидаемой продолжительности жизни больного менее 1 года [Шляхто Е.В. и соавт., 2018; Zeppenfeld K. и соавт., 2022]. Терминальная ХСН часто проявляется затянувшимся состоянием электрической нестабильности миокарда как одним из вариантов сердечно-сосудистой смерти. В этой ситуации шоки, наносимые ИКД, оказываются не эффективными и могут вызывать серьезные физические и психологические расстройства, что требует рассмотрения вопроса о его деактивации в случае наличия ранее имплантированного устройства [Лебедева В.К. и соавт., 2020].

Степень разработанности темы исследования

По мере накопления практического материала оказалось, что ФВ ЛЖ является слишком обобщенным показателем, который может выступать интегральным индикатором общей сердечно-сосудистой смертности, но лишен специфичности в определении риска ЖТ [Zaman S. и соавт., 2019; Notaristefano F. и соавт., 2019]. Известно, что лишь 20-25% пациентов с ИКД, имплантированными для первичной профилактики ВСС, получают оправданную жизнеспасающую терапию ЖТ [Amara N. и соавт., 2017; Илов Н.Н. и соавт., 2021]. В остальных случаях наличие ИКД не увеличивает продолжительность жизни и требует регулярной замены устройства в связи с истощением источника питания (в среднем, каждые 5–6 лет), что ассоциируется с высоким финансовым бременем и может сопровождаться опасными послеоперационными осложнениями [Boriani G. и соавт., 2018]. Целесообразность имплантации ИКД особенно остро стоит для больных сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) неишемического генеза, которые имеют еще меньшую частоту

возникновения ЖТ, а значит, требуют еще более тщательного отбора [Halliday В.Р. и соавт., 2017; Илов Н.Н. и соавт., 2021].

Процесс принятия решений о возможности применения высокотехнологичных методов лечения ХСН в клинической практике основан на прогностической оценке рисков. Трудности в прогнозировании исходов у этой когорты больных с одной стороны объясняются высокой частотой коморбидной патологии, тяжесть которой оказывает негативное влияние на отдаленные клинически значимые конечные точки. С другой стороны, появление и широкое использование ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в составе квадротерапии ХСН повысило выживаемость больных СНнФВ и значительно изменило подходы к оценке сердечно-сосудистого риска, основанные на результатах клинических исследований, проведенных до начала широкого использования этих препаратов [Павловская А.В. и соавт., 2023].

Большинство существующих в настоящее время прогностических моделей не подразумевают одновременное решение сразу двух прогностических задач – расчет рисков возникновения ЖТ и смерти по причине осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Meng F. и соавт., 2019]. Отсутствие валидированных и общепринятых многофакторных прогностических моделей, позволяющих выстраивать персонифицированную стратегию ведения этой категории больных, исходя из индивидуального риска ВСС и противопоказаний к имплантации ИКД, обусловило актуальность проблемы, на решении которой сконцентрировано настоящее исследование.

Цель исследования

Разработать дополнительные критерии отбора на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС на основании стратификации риска

возникновения устойчивых ЖТ и оценки вероятности смерти по причине развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Задачи исследования

1. На основе изучения клинико-демографических показателей разработать и оценить клинические критерии прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий и смерти от осложнений ССЗ у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

2. Провести сравнительный анализ показателей поверхностной электрокардиограммы (ЭКГ), установить электрокардиографические предикторы и их прогностическую роль в отношении возникновения желудочковых тахикардий и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

3. Провести эхокардиографическую диагностику, исследовать взаимосвязь между эхокардиографическими характеристиками, включая показатели деформации миокарда ЛЖ, и частотой возникновения желудочковых тахикардий и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

4. Проанализировать результаты лабораторных методов определения концентрации циркулирующих в крови биомаркеров, оценить их роль в прогнозировании вероятности возникновения желудочковых тахикардий и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

5. Исследовать влияние проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на частоту возникновения желудочковых тахикардий и регистрацию смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

6. На основании результатов научного исследования разработать прогностические модели, позволяющие рассчитать двухлетнюю вероятность возникновения желудочковых тахикардий и однолетнюю смертность по причине развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

7. Провести валидацию полученных результатов путем проведения сравнения прогностических ценностей разработанных моделей.

8. Разработать диагностический алгоритм оценки потенциальной пользы от имплантации кардиовертера-дефибриллятора, основанный на предимплантационной стратификации рисков возникновения желудочковых тахикардий и смерти по причине развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на проведение интервенционной первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Научная новизна исследования

Впервые в стране дана комплексная оценка прогностического потенциала клинических данных, результатов современной инструментальной и лабораторной диагностики, в определении вероятности развития ЖТ и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных СНнФВ.

Впервые в стране с применением современных методов медико-статистического анализа для больных СНнФВ, направленных на имплантацию

кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти, разработаны модели предимплантационной диагностики, позволяющие определить прогноз течения ХСН, основываясь на лабораторно-инструментальных параметрах, в том числе широко используемых в клинической практике.

Впервые в стране были разработаны и валидированы прогностические индексы, направленные на выявление пациентов СНнФВ с разными рисками развития ЖТ и смерти по причине осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, для разработки персонифицированной стратегии проведения интервенционной первичной профилактики ВСС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная диагностическая тактика направлена на определение сроков и уточнении противопоказаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС у больных СНнФВ, в основе чего лежит своевременная оценка рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ. Результаты наблюдения за пациентами в отдаленном периоде после имплантации ИКД продемонстрировали, что заблаговременная предимплантационная стратификация этих рисков позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выделить группу больных СНнФВ, нуждающихся в имплантации ИКД в максимально ранние сроки.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения в лечебно-профилактическую деятельность разработанного программного обеспечения для удобства расчета индивидуального риска возникновения желудочковых тахикардий у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе. На материалах данной работы основаны практические рекомендации, позволяющие

прогнозировать неблагоприятные исходы ХСН. Полученные результаты направлены на совершенствование критериев отбора больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС и могут быть внедрены в унифицированную программу обследования пациентов СНнФВ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось на базе кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в соответствии с принципами доказательной медицины. Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. В работе применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Статистический анализ результатов проведен с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) и постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП), атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) с наличием стеноза более 30% ассоциированы с высокой вероятностью первой манифестации ЖТ у больных СНнФВ как ишемического, так и неишемического происхождения.

2. Анализ показателей поверхностной ЭКГ, деформационных характеристик миокарда ЛЖ, оценка концентраций биомаркеров крови NT-proBNP, sST-2 и галектина-3 у больных ХСН, отобранных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС, позволяет оценить риск возникновения ЖТ.

3. СРТ при наличии ЭКГ паттерна полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) по Strauss ассоциируется со снижением риска первичной манифестации ЖТ у больных СНнФВ.

4. При сочетании у больных СНнФВ признаков: снижение ФВ ЛЖ $<25\%$, наличие эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ), регистрации уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и концентрациях NT-proBNP >2000 пг/мл решение об имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС должно приниматься с учетом предполагаемого высокого риска смерти по причине осложнений ССЗ.

5. Создание многофакторных моделей прогнозирования рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ является перспективным направлением по совершенствованию критериев отбора больных ХСН на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Возможные области применения и формы внедрения

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе для студентов медицинских высших учебных заведений, клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей амбулаторного звена и стационаров по специальностям: «Кардиология», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Терапия», «Семейная медицина» в разделах по острой и хронической сердечной недостаточности.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный и лечебный процессы ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань).

Степень достоверности и апробация результатов

Намеченные в работе задачи, а также дизайн проведенного исследования соответствуют поставленной цели. Достоверность результатов диссертационного исследования определяется достаточным объёмом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью статистических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. На основании анализа ранее изученных и полученных данных были сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, обоснование теоретической значимости и практические рекомендации.

Основные положения диссертационного исследования отражены в 19 печатных работах (из них 18 статей – в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских диссертаций, 1 – свидетельство о государственной регистрации базы данных).

Результаты диссертационной работы представлены в виде устных докладов на 5-й Международной научно-практической веб-конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020), 9-м Всероссийском съезде аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (Санкт-Петербург, 2021), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная

недостаточность 2021» (Москва, 2021), 2-й Всероссийской конференции «Каспийские Встречи. Новые горизонты в лечении сердечной недостаточности» (Астрахань, 2021), Каспийском международном медицинском форуме (Астрахань, 2022), Конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность 2022" (Москва, 2022), Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2023), 8-й Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2023), 10-м Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2023), 60-м Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России 29 марта 2024 года (протокол № 3). Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения диссертационного исследования отражены в 19 печатных работах (из них 18 статей – в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских диссертаций, 1 – свидетельство о государственной регистрации базы данных).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, собственные результаты и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 338 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 21 таблицей и 29 рисунками.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается как в выборе темы, постановке цели и задач, так и в непосредственном отборе пациентов, включенных в исследование. Соискатель является разработчиком оригинального протокола исследования. Автор самостоятельно провел операции по имплантации кардиовертера-дефибриллятора 180 из 451 больных, включенных в исследование, а также участвовал в программировании параметров и скрининге большинства участников исследования, заполнял исследовательскую документацию, выполнял работу по анализу и статистической обработке материала, интерпретации полученных данных. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было определено как проспективное, открытое, когортное. В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [Шляхто и соавт., 2018]: ХСН 2-3 функционального класса по классификации NYHA с ФВ ЛЖ ≤ 35 % на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение последних шести месяцев. Обязательным условием включения в исследование было проведение максимально возможной реваскуляризации миокарда (при наличии показаний).

Критерии невключения: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, верифицированные наследственные каналопатии,

наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности), документированные устойчивые пароксизмы ЖТ, анамнестические данные за перенесенный эпизод ВСС.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Отбор больных проводился в период с 2012 по 2021 гг. на клинической базе кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России – в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и проводимости ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань). После проверки на соответствие критериям включения/невключения проводилось стандартное общеклиническое обследование, входящее в алгоритм диагностики больных ХСН.



Рисунок 1 – Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Исследовались основные клинико-демографические показатели: возраст, пол, индекс массы тела; наличие ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, ФП, АГ, анемии, сахарного диабета, ожирения, перенесенного мозгового инсульта (на основании анамнестических данных); наличие

хронической болезни почек (диагностировалась при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющейся в течение 3 месяцев и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек). Учитывались: получаемая до имплантации медикаментозная терапия; хирургическая реваскуляризация, проведенная в срок более 3 мес. до включения в исследование; неустойчивые пароксизмы ЖТ (3 комплекса и более), зарегистрированные на ЭКГ или при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ до имплантации устройства.

Все больным перед имплантацией проводилась коронароангиография. В случае наличия стенозирующего атеросклеротического поражения КА пациента относили в группу ИКМП. В остальных случаях после исключения других заболеваний, которые могут приводить к ХСН, чаще всего выставлялся диагноз "дилатационная кардиомиопатия", этих больных относили в группу неишемической кардиомиопатии (НКМП). Наличие атеросклеротического поражения КА устанавливалось при выявлении по результатам коронароангиографии стеноза КА более 30%.

Всем включенным в исследование перед имплантацией проводилась регистрация поверхностной ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с или 50 мм/с, 10 мм/мВ) на электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-101, интерпретация ЭКГ параметров проводилась независимо двумя опытными операторами, имеющими информацию только о поле и возрасте пациентов.

Всем пациентам двумя экспертами перед имплантацией проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате экспертного класса Philips EPIQ 5 по стандартному протоколу. Дополнительно проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle-tracking imaging с использованием аналитической программы (EchoPAC, GE Healthcare, США), рассчитывались регионарные и глобальный продольный стрейн (GLS).

Перед имплантацией ИКД выполнялось определение концентраций биомаркеров крови (электролиты крови, С-реактивный белок (СРБ), креатинин,

растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3). На основании концентрации креатинина крови проводился расчет СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Далее включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС имплантировался двухкамерный ИКД либо ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д). Участники исследования проспективно в течение 24 месяцев (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев) после имплантации ИКД наблюдались кардиологами по месту жительства и кардиологами ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань) для контроля получаемой медикаментозной терапии и регистрации конечных точек, связанных с клиническим течением ХСН. В последующем, была выполнена статистическая обработка полученных данных.

Регистрировалась аритмическая конечная точка: впервые возникший в ходе двухлетнего наблюдения устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антитахикардитической стимуляции или шоковой терапии). Второй конечной точкой исследования была однолетняя летальность от осложнений ССЗ, основной причиной которой было развитие ОДСН.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics, версия 26.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношения шансов (ОШ). Время до регистрации конечных точек оценивали с использованием метода Каплана–Мейера, а различия между группами — с помощью логрангового критерия Мантеля–Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали при значениях менее 0,05.

Для выявления факторов, ассоциированных с двухлетним риском возникновения ЖТ и однолетней сердечно-сосудистой летальностью, использовали однофакторный логистический регрессионный анализ. Для заполнения пропущенных значений использовался метод подбора медианы близлежащих точек. Так как балльные шкалы требуют использования дискретных значений, для количественных показателей, которые, согласно результатам проведенного однофакторного анализа, ассоциировались с двухлетним риском возникновения ЖТ и однолетней сердечно-сосудистой летальностью, был проведен ROC-анализ с выявлением пороговых значений. Пороговые значения определялись исходя из требований оптимальной чувствительности и специфичности. Наиболее значимые факторы ($p < 0,1$) были внесены в многофакторную логистическую регрессию (для каждой из исследуемых конечных точек). Отбор независимых переменных осуществляли методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия хи-квадрат. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент детерминации Найджелкерка (R^2). На основе рассчитанных для каждой переменной значений β -коэффициентов проводилось преобразование результатов бинарной логистической регрессии в баллы. Для этого все β -коэффициенты последовательно делили на наименьшее полученное значение β -коэффициента, а затем округляли до ближайшего целого числа. Общий балл представляет собой сумму всех баллов. Проверку индексов проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривых, расчетом площади под кривой (area under curve, AUC), специфичности и чувствительности. Для построения графиков и диаграмм, демонстрирующих результаты, использовались соответствующие функции программ IBM SPSS Statistics 26 и Jamovi 2.3.28.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 539 больных. В ходе двухлетнего наблюдения 88 пациентов по разным причинам (основная из них: потеря связи – 71 пациент, 13%) выбыло из исследования (Рисунок 2).

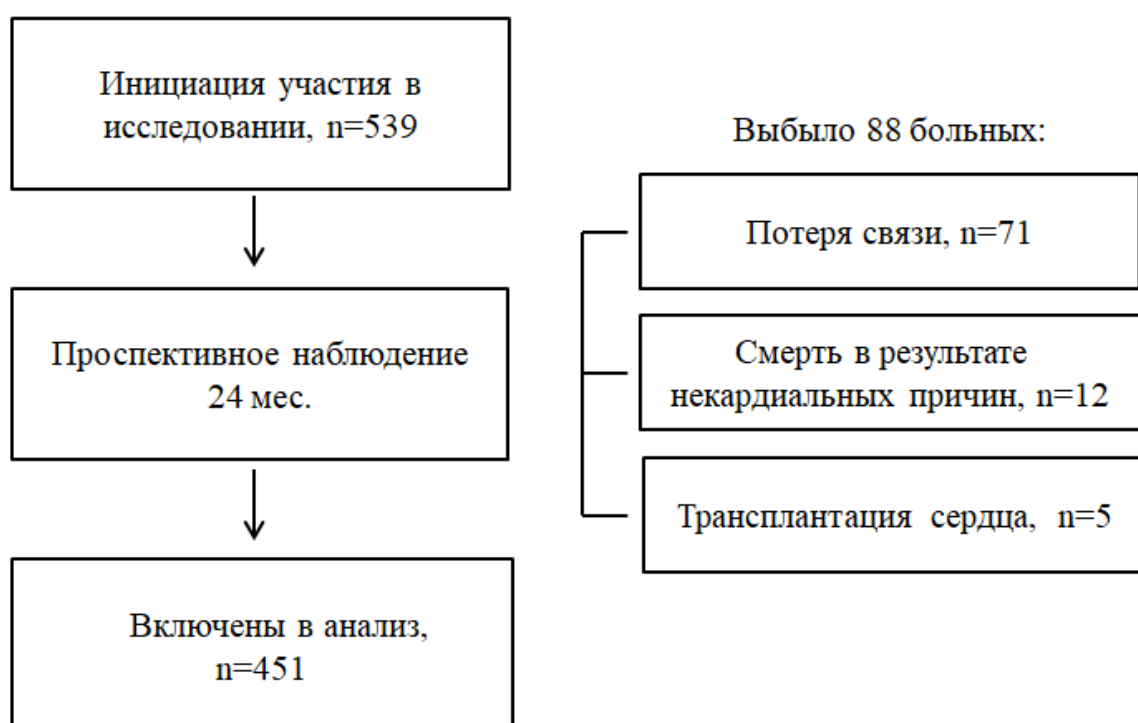


Рисунок 2 – Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая изменение состава участников исследования.

Основные клинико-демографические показатели участников на момент включения в исследование приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные
Возраст, лет	57 (51-62)

Продолжение таблицы 1

Клинический показатель	Все больные
Мужской пол, n (%)	371 (82)
ИМТ, кг/м ²	28,4 (24,4-31,4)
ИБС, n (%)	219 (49)
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	162 (36)
НКМП, n (%)	232 (51)
Поражение коронарных артерий у больных НКМП, n (%)	197 (44)
ХСН 2 ФК, n (%)	27 (6)
ХСН 3 ФК, n (%)	328 (73)
АГ в анамнезе, n (%)	249 (55)
Сахарный диабет, n (%)	87 (19)
Ожирение в анамнезе	165 (37)
Мозговой инсульт, n (%)	31 (7)
ХБП, n (%)	189 (42)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	131 (29)
ФП (постоянная форма), n (%)	35 (8)
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе, n (%)	53 (12)
САД, мм рт. ст.	120 (100-130)
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)
ЧСС, уд/мин.	80 (70-90)
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25-33)
NT-proBNP, пг/мл	2684 (1341-5389)

Продолжение таблицы 1

Клинический показатель	Все больные
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	68 (59-76)
Хирургические вмешательства на сердце:	
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	184 (41)
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	87 (19)
Пластика ЛЖ, n (%)	37 (8)
Получаемая медикаментозная терапия:	
В-адреноблокаторы, n (%)	451 (100)
иАПФ/АРА 2, n (%)	305 (68)
АРНИ, n (%)	154 (34)
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	397 (88)
Петлевые диуретики, n (%)	436 (97)
иНГКТ-2, n (%)	73 (16)
Амиодарон, n (%)	174 (39)
Имплантированный ИКД	
СРТ-Д, n (%)	268 (59)
Двухкамерный ИКД, n (%)	183 (41)

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Ме (Q1-Q3), если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА 2 – антагонисты к рецепторы ангиотензина 2; АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Больные перед инициацией участия в наблюдательном регистре были подвергнуты максимально возможной реваскуляризации (184 больных, 41%), при

наличии показаний была проведена коррекция клапанной патологии (87 больных, 19%). Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН, соответствовавшую клиническим рекомендациям, действующим на момент включения в исследование. В ходе проспективного наблюдения медикаментозная терапия корректировалась исходя из клинического статуса пациента и с учетом возможности назначения новых препаратов для лечения ХСН. Приоритетным было назначение квадритерапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН пересмотра 2020 года [Терещенко и соавт., 2021].

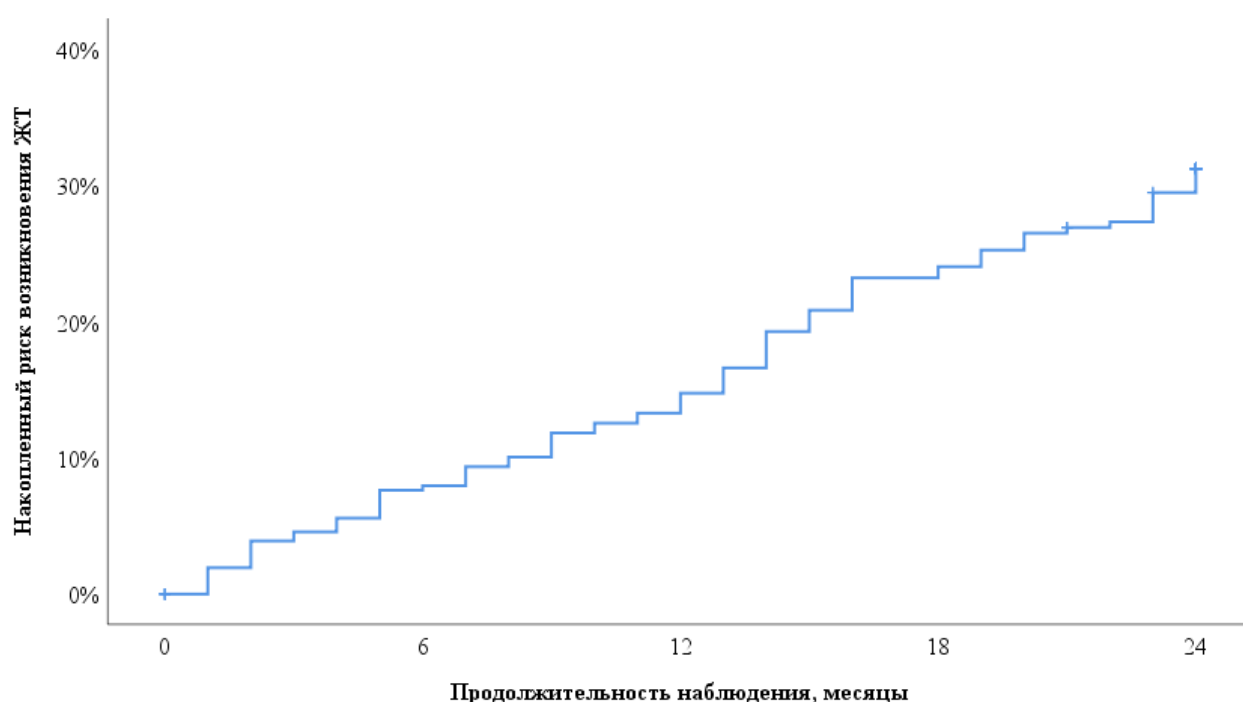
По окончании наблюдения пациенты были разделены на две выборки: обучающую, данные которой в дальнейшем использовались для поиска прогностических факторов и разработки многофакторных прогностических моделей, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания изучаемых конечных точек. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30%, соответственно. Сформированные группы не имели существенных отличий по основным клинικο-демографическим параметрам и известным факторам риска исследуемых конечных точек.

Регистрация и анализ предикторов аритмической конечной точки

В ходе двухлетнего наблюдения исследуемая аритмическая конечная точка была зарегистрирована у 84 больных (26%). К концу 12 месяцев аритмическая конечная точка возникла у 43 больных (13%). У большей части участников наблюдения (74%) ЖТ зарегистрирована не была. Медиана выживания составила 20,7 (0,4) месяцев (95% доверительный интервал (ДИ): 19,9-21,4 мес.) – Рисунок 3.

Клинические предикторы возникновения ЖТ

Было установлено, что установленное по результатам коронароангиографии поражение КА с наличием стеноза более 30%, было важным прогностическим фактором, повышающим вероятность возникновения ЖТ как у больных с НКМП (ОШ=3,23; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,99-10,54; $p=0,052$), так и у пациентов с ИКМП (ОШ=4,61; 95% ДИ: 1,44-14,79; $p=0,010$) – Рисунок 4.



	0 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	319 (100)	319 (100)	295 (92)	276 (87)	252 (79)
Число терминальных случаев, n (%)	0	24 (8)	19 (5)	24 (8)	17 (5)
Число больных без ЖТ, n (%)	0	295 (92)	276 (87)	252 (79)	235 (74)

Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера, отражающая накопленный риск ЖТ за период наблюдения.

Электрокардиографические предикторы ЖТ

Было выявлено, что больные без ЖТ имели большую продолжительность комплекса QRS ($p=0,01$), у них чаще регистрировалась ПБЛНПГ ($p=0,004$). В группе с зарегистрированной ЖТ был выше индекс сердечного электрофизиологического баланса ($p=0,033$). Отрезное значение этого показателя ($>3,1$) соответствовало более высокой вероятности возникновения ЖТ (ОШ=1,67; 95% ДИ: 1,01-2,76; $p=0,044$). Увеличение продолжительности зубца Р >120 мс ассоциировалось с двукратным приростом риска ЖТ (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,09-4,07; $p=0,026$).

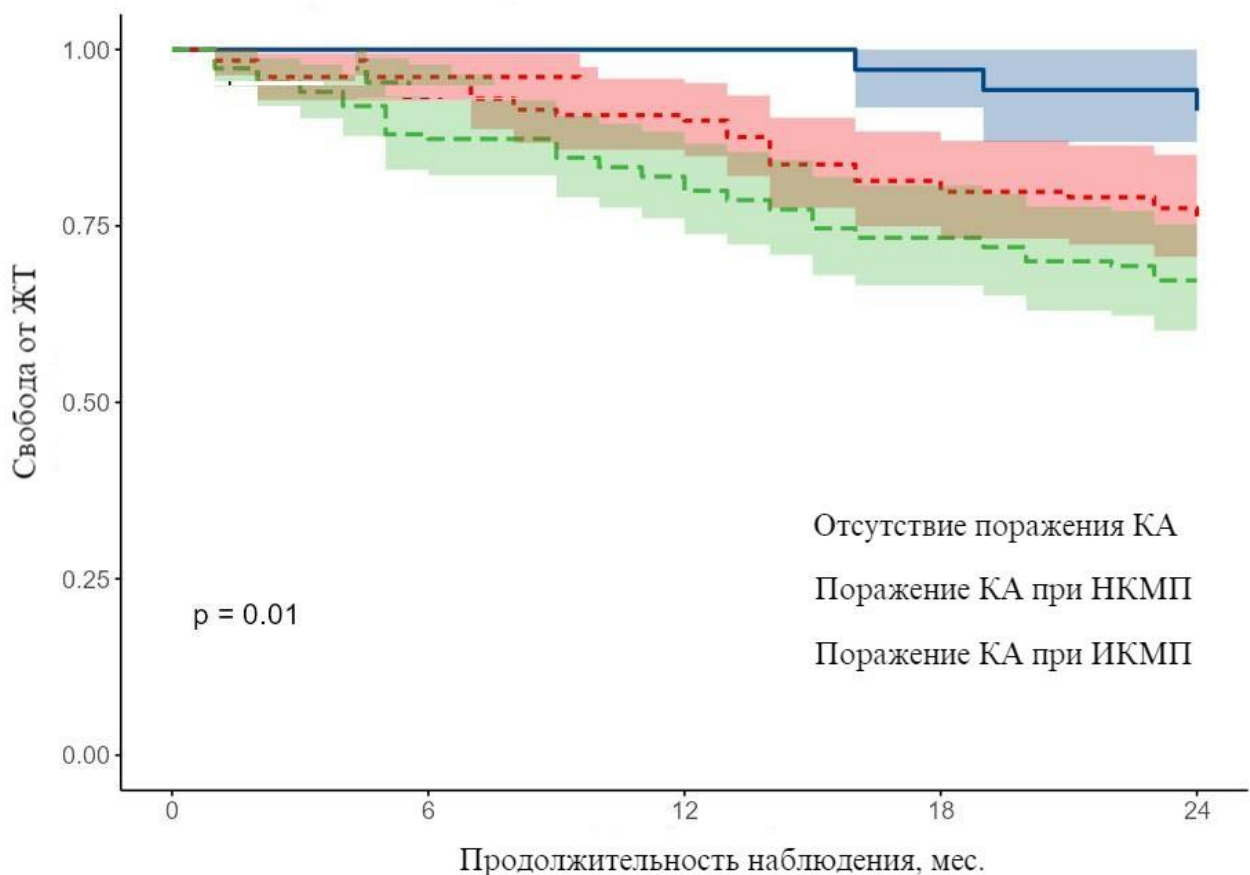


Рисунок 4 – Кривая Каплана-Майера, отражающая свободы от ЖТ у больных подвергнутых наблюдению в зависимости от наличия поражения коронарных артерий.

Эхокардиографические предикторы ЖТ

У пациентов обеих групп были выявлено значительное увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ. Полученные ЭхоКГ параметры указывали на патологическое ремоделирование ЛЖ, преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии (78%).

Для больных, свободных от ЖТ, было характерно ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (83% против 66%; $p=0,002$), в то время как в группе с ЖТ чаще определялась концентрическая гипертрофия ЛЖ (13% против 6%, $p=0,053$) с увеличенной толщиной ЗСЛЖ ($p=0,016$).

У всех больных, которым была проведена speckle-tracking ЭхоКГ ($n=133$), были выявлены значительные сдвиги параметров продольной деформации в большинстве сегментов миокарда ЛЖ.

При сравнительном анализе значений максимального систолического продольного стрейна худшие деформационные характеристики у больных с ЖТ были выявлены в сегментах, соответствующих нижней и передней стенкам ЛЖ ($p=0,001$) – Рисунок 5.

Регистрация аритмической конечной точки имела прямую связь с величиной GLS: больные с ЖТ имели более низкие абсолютные значения GLS, соответствующие худшей продольной деформации ЛЖ. Для определения критического значения данного показателя дополнительно был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила $0,664 \pm 0,061$ с 95% ДИ: 0,544-0,783. Отрезное значение GLS минус 6% позволяло прогнозировать первую манифестацию ЖТ с чувствительностью 44% и специфичностью 76%. Было установлено, что при абсолютных значениях GLS $<6\%$ риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 3 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,07-6,26; $p=0,031$).

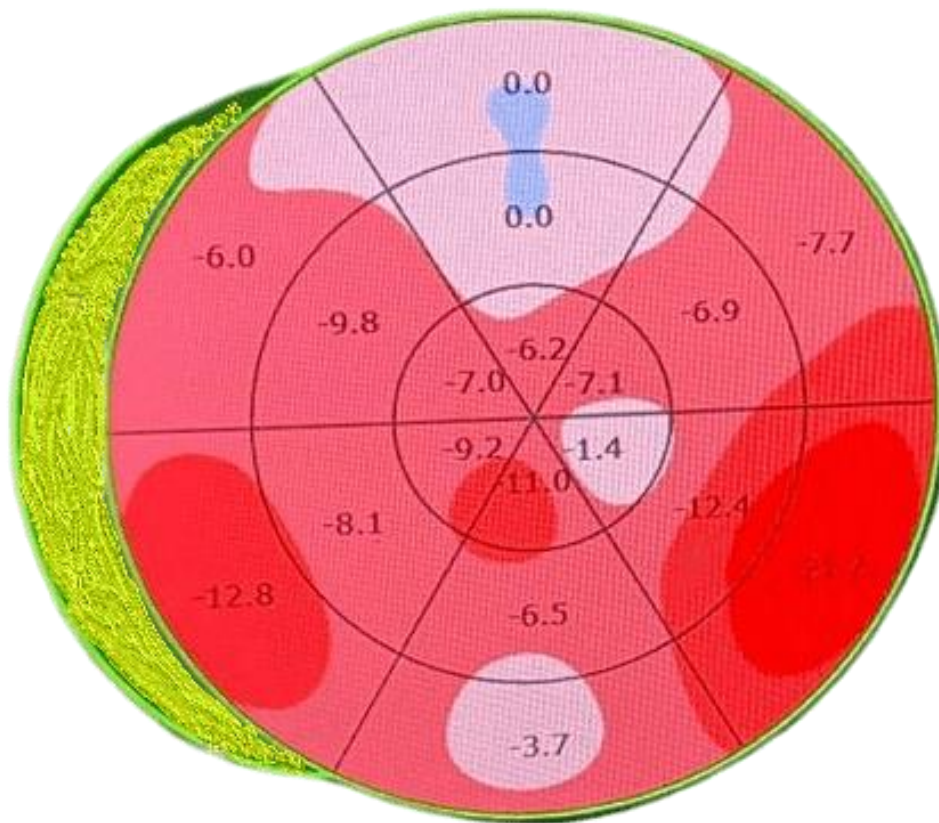


Рисунок 5 – Характер распределения регионарного продольного стрейна на 18-сегментарной модели ЛЖ («бычий глаз») до имплантации ИКД у пациента с ЖТ, зарегистрированной в ходе наблюдения. На фоне диффузного снижения продольных стрейнов худшие показатели продольной деформации миокарда ЛЖ выявлены в передних и нижних сегментах.

Биомаркеры, указывающие на риск возникновения ЖТ

По результатам анализа изучаемых биомаркеров крови были установлены различия по концентрации NT-proBNP и sST-2 (Рисунок 6).

Было обнаружено, что при $sST-2 > 35$ нг/мл риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 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 ниже в 2,2 раза (ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95; $p=0,034$).

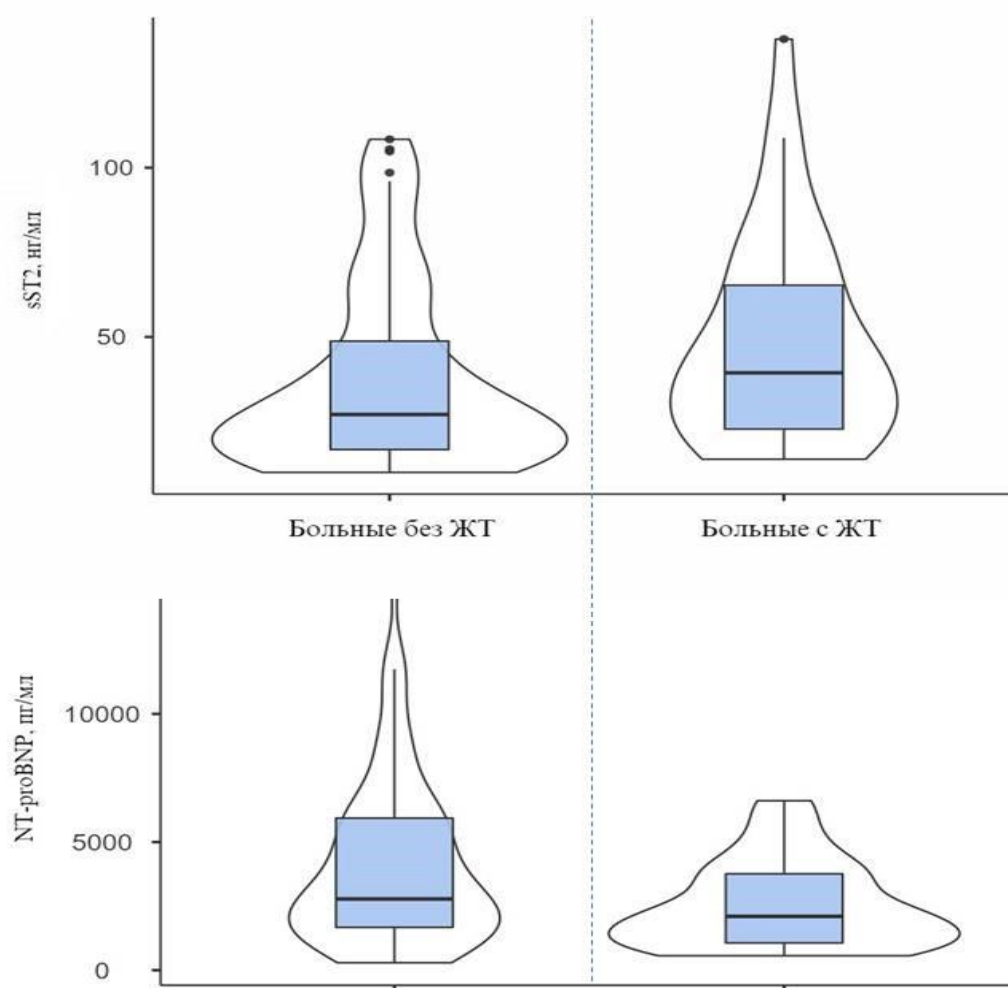


Рисунок 6 – Количественное распределение концентраций биомаркеров sST2 иNT-proBNP в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

Оценка влияния СРТ на риск возникновения ЖТ

В группе СРТ-Д у 112 пациентов (59%) проводимая СРТ была признана эффективной: у ответивших на СРТ ФВ выросла с 27 (22-32) до 39 (34-45)% ($p=0,0001$). Абсолютный прирост ФВ ЛЖ составил: до 35% - 45 больных (40%), 36-40% - 21 больной (19%), у оставшихся 46 пациентов (41%) значение этого показателя на фоне СРТ составило более 40%.

Было установлено, что у больных, ответивших на СРТ, частота ЖТ была достоверно ниже: 14% против 42% в группе неэффективной СРТ. Влияние эффективной СРТ на исследуемый аритмический риск продемонстрировано и результатами анализа выживаемости (Рисунок 7).

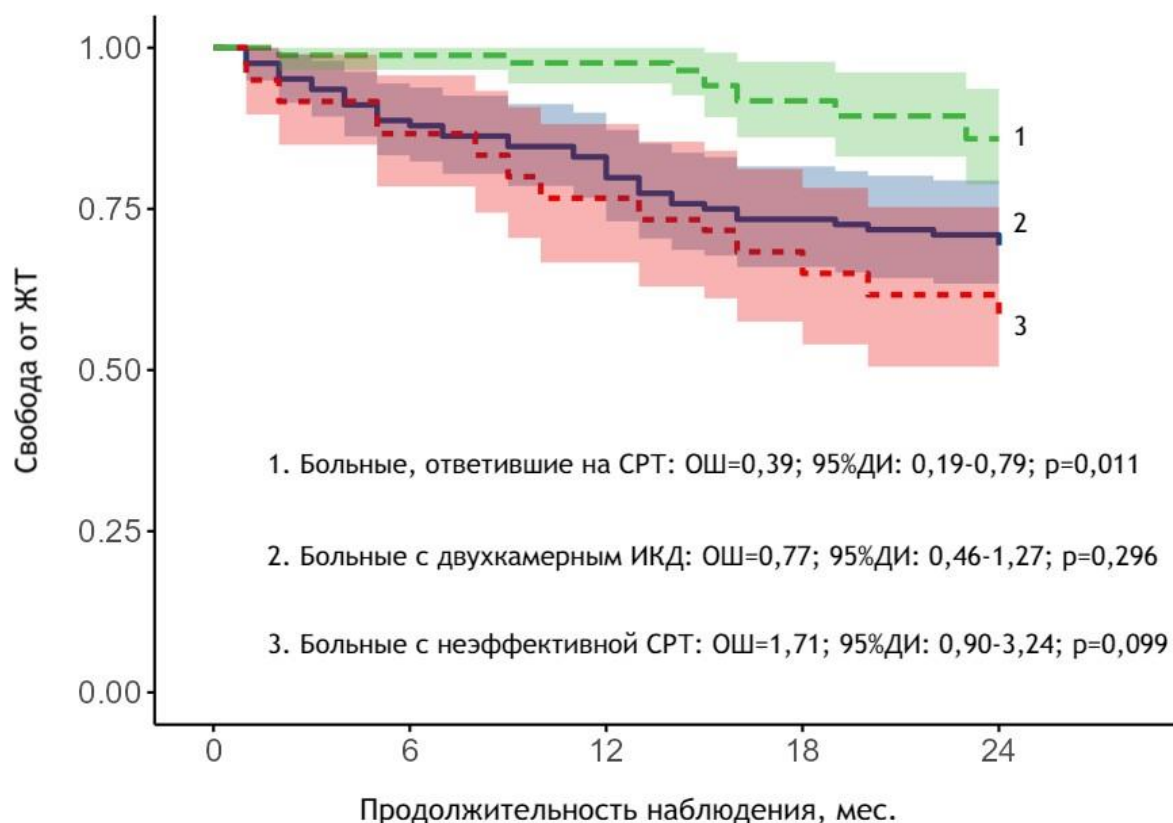


Рисунок 7 – Кривая Каплана-Майера, отражающая частоту возникновения аритмической конечной точки в зависимости от применения и эффективности СРТ.

Многофакторный анализ предикторов ЖТ. Построение прогностической модели

При однофакторном анализе было выделено 11 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились клинические данные: поражение КА с наличием стеноза более 30%, АГ, ЧСС в покое >80 уд/мин;

электрокардиографические показатели: наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss, продолжительность зубца Р (отв. 2) >120 мс либо наличие ФП (в случае постоянной формы), индекс сердечного электрофизиологического баланса (index of cardiac electrophysiological balance, ICEB) $>3,1$; эхокардиографические параметры: наличие эксцентрической ГМЛЖ, $GLS \geq -6$ %; лабораторные показатели: галектин-3 >12 нг/мл, sST-2 >35 нг/мл, NT-proBNP >2000 пг/мл. На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНнФВ (Таблица 2).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 32,1% дисперсии зависимой переменной (вероятности возникновения ЖТ) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

Таблица 2 – Предполагаемые предикторы возникновения ЖТ

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	Р	ОШ	95% ДИ	Р
<i>Клинические предикторы</i>						
Наличие поражения КА	3,50	1,20-14,96	0,044	4,59	1,04-34,71	0,078
АГ в анамнезе	1,56	0,94-2,63	0,092	1,61	0,84-3,13	0,155
ЧСС >80 уд/мин.	1,75	1,05-2,90	0,030	1,65	0,88-3,09	0,117
<i>Электрокардиографические предикторы</i>						
продолжительность зубца Р (отв. 2) > 120 мс либо ФП (в случае постоянной формы)	2,96	1,59-5,48	0,001	3,15	1,43-7,06	0,005
ПБЛНПГ по Strauss	0,43	0,24-0,76	0,004	0,57	0,23-1,37	0,208

Продолжение таблицы 2

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
ICEV >3,1	2,01	1,22-3,34	0,007	1,31	0,59-3,00	0,512
<i>Эхокардиографические предикторы</i>						
наличие эксцентрической ГМЛЖ	0,42	0,23-0,77	0,005	0,26	0,13-0,53	0,001
Абсолютное значение GLS <6 %	3,06	1,48-6,29	0,002	2,03	0,78-5,20	0,141
<i>Лабораторные предикторы</i>						
галектин-3 >12 нг/мл	2,70	1,29-6,39	0,014	3,06	1,20-9,15	0,029
sST-2 >35 нг/мл	3,24	1,78-5,89	0,001	2,44	1,16-5,13	0,018
NT-proBNP >2000 пг/мл	0,28	0,15-0,54	0,001	0,27	0,12-0,58	0,001

Диагностическая эффективность при точке отсечения значений регрессионной функции 0,257 составила 74,6% (чувствительность – 74,7%, специфичность – 74,5%).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила 0,802, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, большинство параметров имеют прямую связь, а показатели «наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss», «наличие эксцентрической ГМЛЖ» и «NT-proBNP >2000 пг/мл» - обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. На основании

рассчитанных β -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса – индекса аритмического риска (ИАР) - Таблица 3.

Таблица 3 – Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования возникновения ЖТ с преобразованием полученных β -коэффициентов в баллы

Предикторы	β -коэффициент	Баллы
Наличие поражения КА	1,523	6
АГ в анамнезе	0,473	2
ЧСС >80 уд/мин.	0,499	2
продолжительность зубца Р (отв. II) > 120 мс либо ФП (в случае хронической формы)	1,147	4
ПБЛНПГ по Strauss	-0,566	-2
ICEV >3,1	0,271	1
наличие эксцентрической ГМЛЖ	-1,338	-5
Абсолютное значение GLS <6 %	0,707	3
галектин-3 >12 нг/мл	1,118	4
sST-2 >35 нг/мл	0,890	3
NT-proBNP >2000 пг/мл	-1,319	-5

По результатам ROC-анализа значение индекса в 5 баллов было принято в качестве порогового значения. Значения ИАР >5 баллов позволяют прогнозировать двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНнФВ с чувствительностью 78,6% и специфичностью 64,3% (AUC=0,788 $\pm$ 0,028 с 95% ДИ: 0,732-0,843; p=0,0001).

Применение ИАР на тестовой выборке продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании двухлетнего риска ЖТ (AUC=0,652 $\pm$ 0,053 с 95% ДИ: 0,547-0,757; p=0,008). Повышение ИАР на каждый 1 балл увеличивало риск ЖТ в 1,08 (95% ДИ: 1,02-1,15; p=0,015) раз.

Значения ИАР >5 баллов повышали двухлетний риск возникновения ЖТ у больных СНнФВ в 4 раза (ОШ=4,04; 95% ДИ: 1,77-9,24; p=0,001) с

чувствительностью 68,6% и специфичностью 64,9%. В группе больных с высоким риском ЖТ (ИАР >5 баллов, n=58) в ходе двухлетнего наблюдения конечная аритмическая точка была зарегистрирована в 41% (у 24 пациента), в то время как при предполагаемом низком риске ЖТ (ИАР ≤5 баллов, n=74) частота возникших эпизодов ЖТ составила 15% (у 11 больных) - Рисунок 8.

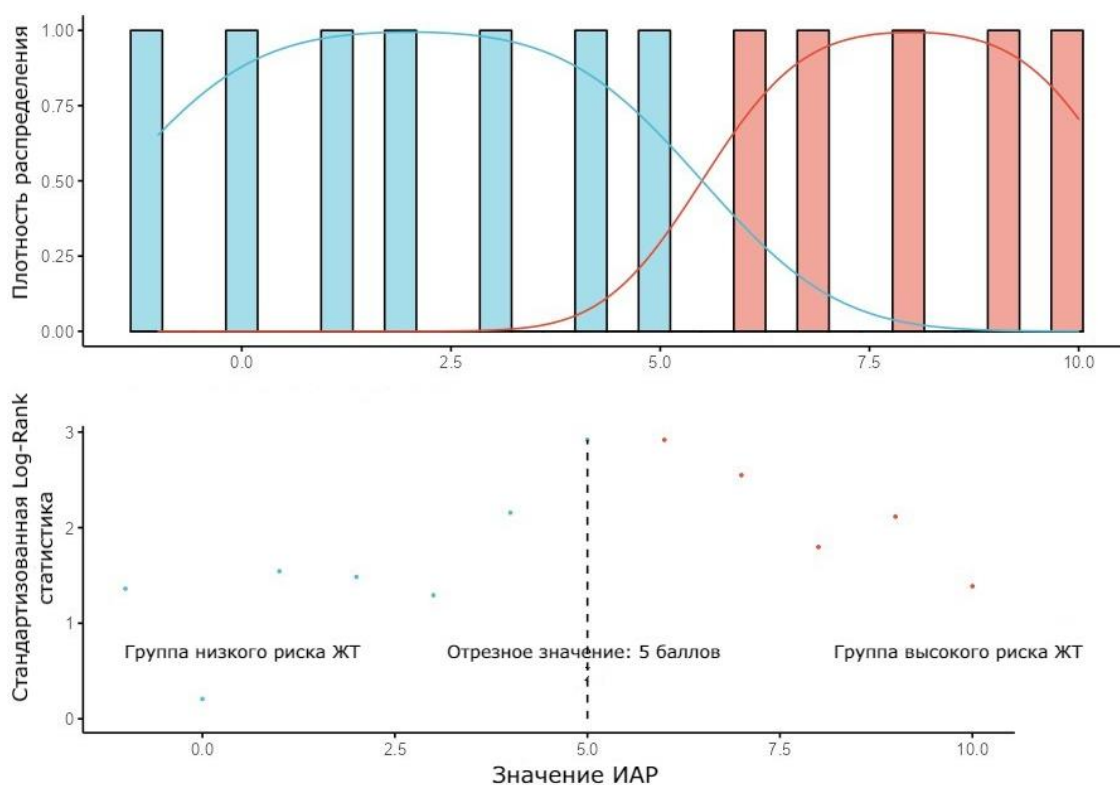
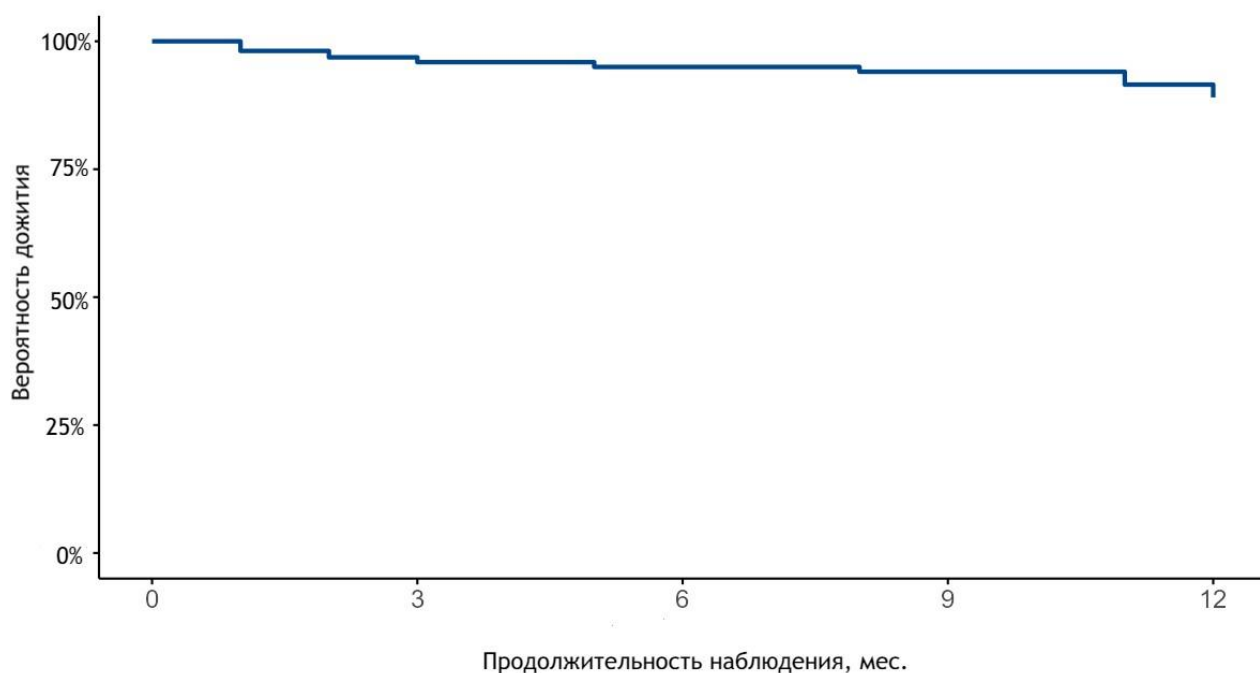


Рисунок 8 – Стратификация риска ЖТ у пациентов тестовой выборки в зависимости от величины индекса аритмического риска (ИАР)

Регистрация и анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ

Однолетняя смерть от осложнений ССЗ была зарегистрирована у 35 больных (11%). Согласно полученным данным выживаемость к концу 12-месячного наблюдения составила 89% (95% ДИ 85,6%-92,5%). Больше всех исследуемых летальных событий было зарегистрировано в начале наблюдения (0-3 месяца, 10 смертей) и в завершающем периоде наблюдения (9-12 месяцев, 17 смертей) – Рисунок 9.



	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	319 (100)	309 (97)	304 (95)	301 (94)	293 (92)
Число терминальных случаев, n (%)	10 (3)	5 (2)	3 (1)	8 (2)	9 (3)
Число выживших больных, n (%)	309 (97)	304 (95)	301 (94)	293 (92)	284 (89)

Рисунок 9 – Кривая выживаемости больных (Каплана-Майера), отражающая риск смерти от осложнений ССЗ.

Клинические предикторы смерти от осложнений ССЗ

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. При анализе клинических характеристик исследуемых пациентов было установлено наличие различий в величине САД: выжившие больные имели более высокие значения этого показателя: 120 (110-130) мм рт.ст. против 110

(100-130) мм рт.ст. ($p=0,025$). Были выявлены статистически достоверные различия по наличию в анамнезе ожирения и АГ (выжившие/умершие: 41%/11%; $p=0,001$ и 59%/34%; $p=0,005$, соответственно), а также по уровню САД (выжившие больные имели более высокие значения этого показателя: 120 (110-130) мм рт.ст. против 110 (100-130) мм рт.ст.; $p=0,025$).

Электрокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ

Изучаемые группы не различались по исследуемым электрокардиографическим показателям.

Эхокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ

Согласно полученным данным для больных, умерших от осложнений ССЗ, было характерно ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (94% против 76%; $p=0,021$). В целом, умершие по причине осложнений ССЗ имели большие размеры левого и правого желудочков, равно как и более высокую СДЛА. В группе выживших ФВ ЛЖ превышала аналогичный параметр умерших больных: 29 (25-33)% против 27 (20-32)%, $p=0,043$). Величина ФВ ЛЖ $<25\%$ соответствовала прогнозу возникновения смерти от осложнений ССЗ в ближайший год с чувствительностью 46% и специфичностью 77%. Было выявлено, что при ФВ ЛЖ $<25\%$ риск однолетней летальности повышался почти в 3 раза (ОШ=2,78; 95%; ДИ: 1,35-5,71; $p=0,004$).

Статистически достоверных связей между деформационными показателями ЛЖ и возникновением смерти по причине осложнений ССЗ выявлено не было.

Биомаркеры, указывающие на вероятность смерти от осложнений ССЗ

Сравниваемые группы статистически достоверно различались по концентрации NT-proBNP и величине СКФ (СКД EPI) – $p=0,003$ и $p=0,007$; соответственно. Было обнаружено, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² риск смерти от осложнений ССЗ в течение года после имплантации ИКД повышался в 2,64 раза (ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,28-5,46; $p=0,007$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP >2000 пг/мл риск того же исхода возрастал в 3,32 раза (ОШ=3,32; 95% ДИ: 1,26-8,73; $p=0,012$). Прогностическое значение этих факторов доказано результатами многофакторного анализа (Рисунок 10).

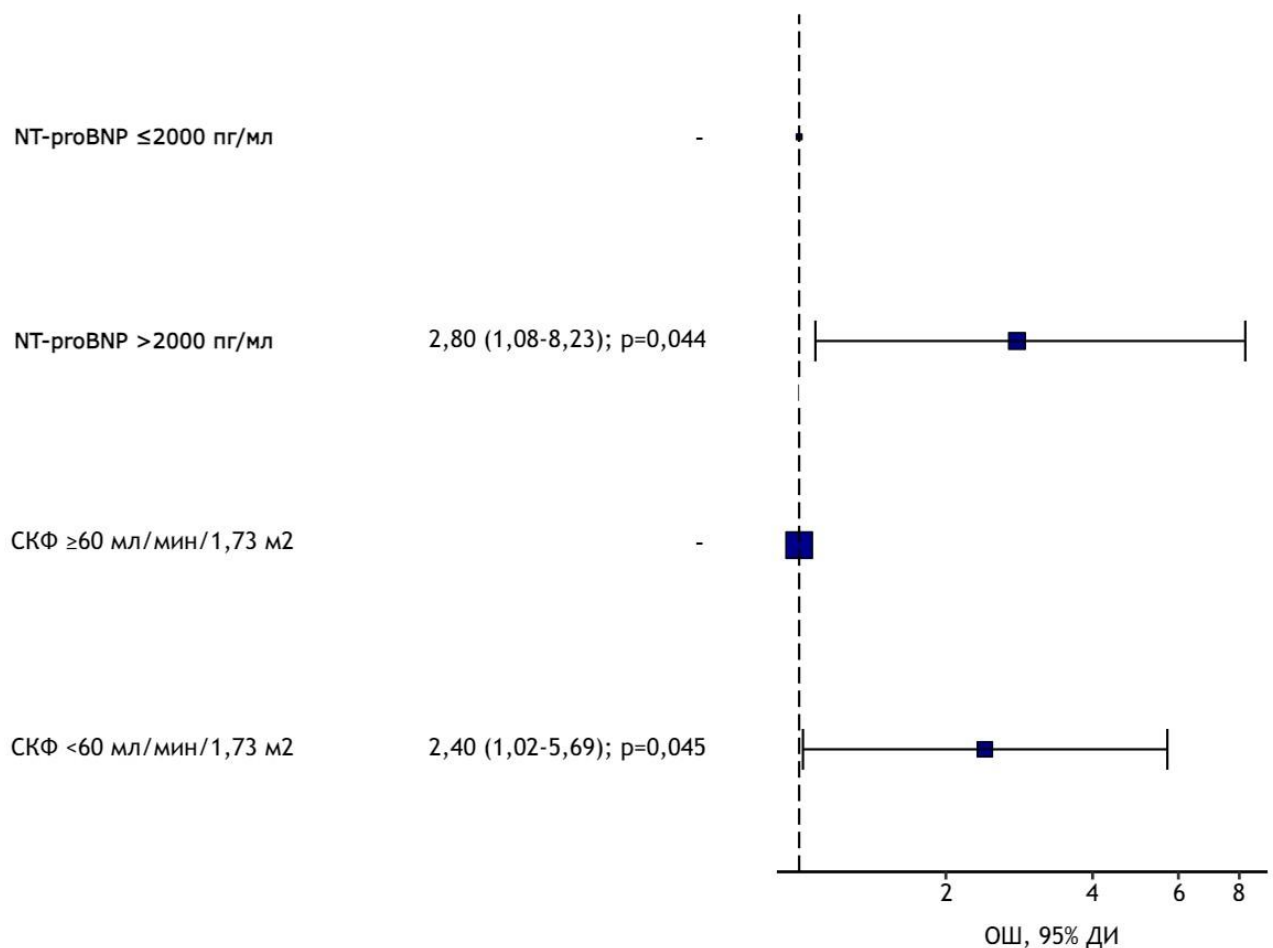


Рисунок 10 – График отношения шансов (многофакторный анализ) возникновения смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от регистрации отрезных значений биомаркеров.

Оценка влияния СРТ на риск смерти от осложнений ССЗ

Среди больных с имплантированным СРТ-Д, подвергнутым проспективному наблюдению, 59% ответили на СРТ увеличением ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ от исходного уровня, у 48% эффект СРТ проявился в виде снижения КСО ЛЖ $\geq 15\%$ от доимплантационного значений. Между тем, проведенный статистический анализ не выявил достоверного влияния СРТ на однолетнюю смертность по причине развития осложнений ССЗ.

Многофакторный анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ.

Построение прогностической модели

При однофакторном анализе было выделено 6 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились клинические данные: наличие в анамнезе АГ и/или ожирения; эхокардиографические параметры: ФВ ЛЖ $< 25\%$, наличие эксцентрической ГМЛЖ; лабораторные показатели: СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², NT-proBNP > 2000 пг/мл – Таблица 4.

На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять вероятность смерти, ассоциированной с осложнениями ССЗ у больных СНнФВ в течение ближайшего года (чувствительность – 74,3%; специфичность – 68,8%; AUC=0,779; $p=0,0001$).

Таблица 4 – Предполагаемые предикторы возникновения смерти от осложнений ССЗ

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>Клинические предикторы</i>						
Наличие в анамнезе АГ	0,36	0,17-0,75	0,005	0,07	0,01-0,44	0,004
Наличие в анамнезе ожирения	0,19	0,07-0,55	0,001	0,37	0,11-1,32	0,125
<i>Эхокардиографические предикторы</i>						
ФВ ЛЖ <25%	2,78	1,35-5,71	0,004	1,83	0,70-4,81	0,217
Наличие эксцентрической ГМЛЖ	4,79	1,11-20,62	0,021	3,24	0,65-16,10	0,150
<i>Лабораторные предикторы</i>						
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	2,64	1,28-5,46	0,007	3,32	1,19-9,26	0,022
NT-proBNP >2000 пг/мл	3,32	1,26-8,73	0,012	2,90	0,98-8,57	0,053

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, большинство параметров имеют прямую связь, а показатели «наличие в анамнезе ожирения» и «наличие в анамнезе АГ» - обратную связь с вероятностью развития смерти по причине осложнений ССЗ. На основании рассчитанных β -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса – индекса летального риска (ИЛР) - Таблица 5.

По результатам ROC-анализа значение индекса в 3 балла было принято в качестве порогового значения. Значения ИЛР >3 баллов позволяют прогнозировать однолетнюю вероятность развития смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНнФВ с чувствительностью 85,7% и

специфичностью 76,8%. Площадь под кривой (AUC) составила $0,870 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,802-0,937, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели.

Таблица 5 – Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования смерти от ССЗ с преобразованием полученных β -коэффициентов в баллы

Предикторы	β -коэффициент	Баллы
Наличие в анамнезе АГ	-0,905	-1
Наличие в анамнезе ожирения	-0,983	-2
ФВ ЛЖ <25%	0,606	1
Наличие эксцентрической ГМЛЖ	1,177	2
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	1,201	2
NT-proBNP >2000 пг/мл	1,066	2

Применение ИЛР на тестовой выборке продемонстрировало очень хорошее качество модели в прогнозировании риска однолетней летальности по причине осложнений ССЗ (AUC= $0,852 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,716-0,988; $p=0,0001$). Повышение ИЛР на каждый 1 балл увеличивало риск летального исхода в 1,72 (95% ДИ: 1,30-2,27; $p=0,001$) раз.

В группе больных с высоким риском летального исхода (ИЛР >3 баллов, $n=14$) в ходе однолетнего наблюдения смерть по причине осложнений ССЗ была зарегистрирована в 43% (у 6 пациентов), в то время как при предполагаемом низком риске смерти (ИЛР <3 баллов, $n=118$) частота возникших летальных исходов составила 3% (у 3 больных) – Рисунок 11. Точность прогноза на тестовой выборке составила: чувствительность - 66,7%, специфичность - 93,5% (AUC = $0,852 \pm 0,069$; $p=0,0001$).

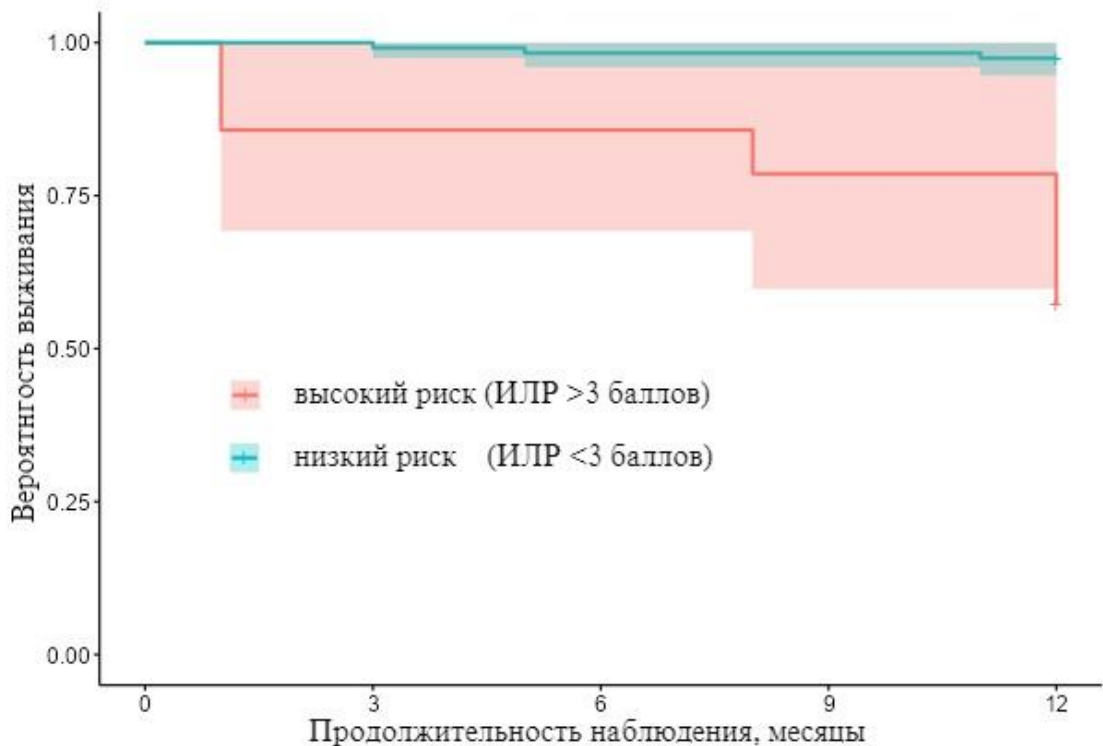


Рисунок 11 – Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между значением ИЛР и вероятностью выживания исследованных больных

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе комплексного анализа результатов обследования 451 больного ХСН, отобранных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС, были определены клинические, электрокардиографические, эхокардиографические и лабораторные факторы, обладающие высоким прогностическим потенциалом в отношении предсказания двухлетней вероятности первой манифестации ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ в ближайший год после проведения стратификации.

Неоспоримым преимуществом предлагаемого прогностического алгоритма является использование в качестве предикторов как зарекомендовавших себя клинических факторов (наличие в анамнезе АГ, ожирения, поражение коронарных артерий, нарушение функции почек, значение ЧСС в покое), так и

возможность проведения для решения поставленных задач расширенной диагностики с оценкой современных биомаркеров крови (sST-2, галектин-3), изучением индивидуального электрофизиологического статуса (наличие нарушений внутрижелудочковой и внутрипредсердной проводимости, величина ICEB), получением информации о деформационных свойствах миокарда ЛЖ как на регионарном, так и на глобальном уровнях.

В ходе исследования были продемонстрированы возможности персонифицированной оценки риска ЖТ и смерти от осложнений ССЗ, исходя из предложенных пороговых значений рутинно используемых показателей – NT-proBNP и СКФ. Стратегическое значение предлагаемых многомаркерных шкал заключается в возможности их применения, как при полной оценке всех указанных предикторов, так и в условиях проведения ограниченного диагностического поиска, что особенно важно для региональных систем здравоохранения.

Таким образом, в данном исследовании были предложены прогностические модели, позволяющие стратифицировать риски ЖТ и смерти от осложнений ССЗ. Было продемонстрировано, что больные СНнФВ, имеющие, согласно действующим клиническим рекомендациям, одинаковый класс показаний к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, различаются по своему аритмическому риску и риску однолетней летальности по причине развития осложнений ССЗ, что необходимо принимать во внимание при организации персонифицированной тактики ведения больных СНнФВ.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХСН с ИКД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС, наличие в анамнезе АГ, постоянной формы ФП и атеросклеротического поражения КА (со стенозом более 30%) ассоциируются с повышенным риском первой манифестации ЖТ.
2. У больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ выявление при анализе поверхностной ЭКГ ЧСС > 80 уд/мин, продолжительности зубца Р > 120 мс и индекса сердечного электрофизиологического баланса (ICEB) $> 3,1$ указывают на повышенный риск возникновения ЖТ, требующий проведения электротерапии ИКД.
3. У больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ наличие эксцентрической ГМЛЖ и снижение ФВ ЛЖ $< 25\%$ указывают на повышенный риск смерти в течение ближайшего года по причине развития осложнений ССЗ. Снижение абсолютных значений GLS $< 6\%$ по данным speckle-tracking ЭхоКГ связано с повышенным риском первой манифестации ЖТ.
4. У больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ концентрации галектина-3 > 12 нг/мл и sST-2 > 35 нг/мл являются предикторами первого возникновения ЖТ, в то время как содержание NT-proBNP > 2000 пг/мл и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ассоциируются с повышенным риском смерти в течение ближайшего года по причине развития осложнений ССЗ.
5. Сердечная ресинхронизирующая терапия при наличии у больных СНнФВ ПБЛНПГ по Strauss положительно модифицирует аритмический риск, снижая вероятность первой манифестации ЖТ.
6. Разработанный индекс аритмического риска, учитывающий наличие атеросклеротического поражения КА (со стенозом более 30%), АГ, ЧСС в покое > 80 уд/мин, продолжительность зубца Р (отв. 2) > 120 мс либо наличие постоянной формы ФП; ПБЛНПГ по Strauss; ICEB $> 3,1$; выявление эксцентрической ГМЛЖ; снижение абсолютных значений GLS $< 6\%$; концентрации галектина-3 > 12 нг/мл, sST-2 > 35 нг/мл, NT-proBNP > 2000 пг/мл,

при значении >5 баллов позволяет прогнозировать высокий двухлетний риск возникновения ЖТ у больных ХСН с ФВ $\leq 35\%$ с чувствительностью 78,6% и специфичностью 64,3% ($AUC=0,788\pm 0,028$; $p=0,0001$). Точность прогноза на тестовой выборке составила: чувствительность - 68,6%, специфичность - 64,9% ($AUC = 0,652\pm 0,053$; $p=0,008$).

7. Предложенный индекс летального риска, рассчитываемый с учетом наличия в анамнезе АГ и/или ожирения; ФВ ЛЖ $<25\%$, наличие эксцентрической ГМЛЖ; СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и NT-proBNP >2000 пг/мл, при значении >3 баллов позволяет выявлять больных СНнФВ с высокой вероятностью смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНнФВ с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%. ($AUC=0,870\pm 0,034$; $p=0,0001$). Точность прогноза на тестовой выборке составила: чувствительность - 66,7%, специфичность - 93,5% ($AUC = 0,852\pm 0,069$; $p=0,0001$).

8. Внедрение в клинику диагностического алгоритма оценки потенциальной пользы от имплантации ИКД, основанного на предимплантационном расчете разработанных индексов аритмического и летального риска, позволяет проводить персонифицированную стратификацию рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с СНнФВ перед решением вопроса об имплантации антиаритмических устройств (ИКД, устройств для проведения СРТ) помимо реализации стандартного диагностического алгоритма целесообразно в качестве маркеров неблагоприятных исходов ХСН (возникновение ЖТ, смерть по причине осложнений ССЗ) оценивать наличие эксцентрической ГМЛЖ, величину GLS, определять концентрации галектина-3 и sST-2.
2. При планировании сроков имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС целесообразно рассчитывать индекс аритмического риска. Значения >5 баллов позволяют прогнозировать высокую вероятность возникновения ЖТ у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в ближайшие 2 года.
3. У больных СНнФВ рекомендуется рассчитывать индекс летального риска, который при значениях >3 баллов позволяет выявлять пациентов с высоким однолетним риском смерти по причине осложнений ССЗ.
4. Больные СНнФВ с высоким риском ЖТ и низкой вероятностью смерти по причине осложнений ССЗ нуждаются в имплантации ИКД в максимально ранние сроки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Представленный алгоритм отбора больных ХСН на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС требует проведения многоцентровой внешней валидации. Предложенный подход к проведению стратификации рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ сохраняет возможность повышения прогностической ценности за счет добавления новых предикторов этих неблагоприятных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Илов, Н. Н. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования / **Н. Н. Илов**, О. Н. Сурикова, С. А. Бойцов [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 4661.
2. Илов, Н. Н. Выбор эхокардиографического показателя для оценки разных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, О. В. Пальникова, А. А. Нечепуренко // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 19-25.
3. Илов, Н. Н. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора / **Н. Н. Илов**, О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2023. – Т. 22. – № 9. – С. 89-97.
4. Илов, Н. Н. Значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для определения риска возникновения желудочковых аритмий у больных хронической сердечной недостаточностью / **Н. Н. Илов**, О. Н. Сурикова, С. А. Бойцов [и др.] // **Кардиологический вестник**. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 60-66.
5. Илов, Н. Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы / **Н. Н. Илов**, А. А. Нечепуренко, Р. Н. Шварц // **Вестник аритмологии**. – 2022. – Т. 29. – № 2. – С. 58-69.
6. Илов, Н. Н. Роль внутрисердечного электрофизиологического исследования в стратификации риска желудочковых тахикардий у больных хронической

сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза / **Н. Н. Илов**, Д. Г. Тарасов // **Вестник аритмологии.** – 2021. – Т. 28. – № 4. – С. 34-44.

7. Илов, Н. Н. Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / **Н. Н. Илов**, О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова [и др.] // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2023. – Т. 19. – № 4. – С. 359-366.

8. Илов, Н. Н. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с летальным исходом вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности / **Н. Н. Илов**, С. А. Бойцов, О. В. Пальникова [и др.] // **Вестник аритмологии.** – 2023. – Т. 30. – № 2. – С. 35-43.

9. Илов, Н. Н. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с летальным исходом вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности / **Н. Н. Илов**, С. А. Бойцов, О. В. Пальникова [и др.] // **Вестник аритмологии.** – 2023. – Т. 30. – № 2. – С. 35-43.

10. Илов, Н. Н. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2022. – Т. 18. – № 3. – С. 251-260.

11. Илов, Н. Н. Прогнозирование ранней смертности после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти: фокус на трансторакальную эхокардиографию / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 28. – № 6. – С. 5248.

12. Илов, Н. Н. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / **Н. Н. Илов**, К. Ш.

Арнаудова, А. А. Нечепуренко [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – Т. 26. – № S2. – С. 63-68.

13. Илов, Н. Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска / **Н. Н. Илов**, С. А. Бойцов, Ю. С. Кривошеев, А. А. Нечепуренко // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 86-92.

14. Илов, Н. Н. Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2023. – Т. 27. – № 12. – С. 5085.

15. Илов, Н. Н. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? / **Н. Н. Илов**, О. В. Пальникова, Д. Р. Стомпель [и др.] // **Вестник аритмологии.** – 2021. – Т. 26. – № 1. – С. 0-3.

16. Илов, Н. Н. Ассоциации показателей деформации миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистого риска у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // **Вестник аритмологии.** – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 39-46.

17. Илов, Н. Н. Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения / **Н. Н. Илов**, С. А. Бойцов, Д. Р. Стомпель [и др.] // **Кардиология.** – 2022. – Т. 62. – № 11. – С. 11-18.

18. Илов, Н. Н. Эхокардиографические характеристики больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса разного происхождения / **Н. Н. Илов**, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2022. – Т. 21. – № 9. – С. 3314.

19. **Илов, Н. Н.** Клинико-анамнестические, электрокардиографические и эхокардиографические показатели больных хронической сердечной

недостаточностью, подвергнутых проспективному наблюдению после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти // Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023621709 от 29.05.2023 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

ВСС - внезапная сердечная смерть

ГМЛЖ - гипертрофия миокарда ЛЖ

ДИ - доверительный интервал

ЖТ - желудочковые тахиаритмии

ИАР - индекс аритмического риска

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИЛР - индекс летального риска

КА – коронарные артерии

ЛЖ - левый желудочек

НКМП - неишемическая кардиомиопатия

ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОШ – отношение шансов

ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ - хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ

СРБ – С-реактивный белок

СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия

СРТ-Д - ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ФВ - фракция выброса

ФП - фибрилляция предсердий

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

AUC - area under curve (площади под кривой)

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

GLS - global longitudinal strain (глобальный продольный стрейн)

ICEB - index of cardiac electrophysiological balance (индекс сердечного электрофизиологического баланса)

NT-proBNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона

sST-2 - растворимая изоформа супрессора туморогенеза - 2