

На правах рукописи

Солдатова Анна Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ОТВЕТА
НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Тюмень – 2021

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

ХСН – одна из главных проблем здравоохранения многих стран мира, в том числе и России [Murphy S. P., 2020, Мареев В. Ю., 2018]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, что становится социально-экономической проблемой для государства. Средняя продолжительность жизни больных с ХСН не превышает 5 лет [Мареев В. Ю., 2018, Malik A., 2021].

Ведущее значение в лечении ХСН отводится медикаментозной терапии, однако, даже оптимально подобранная терапия не всегда оказывается эффективной [Мареев В. Ю., 2018, Ponikowski P., 2016, Berliner D., 2020]. При неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии на первый план выходят электрофизиологические методы лечения. Бивентрикулярная электрокардиостимуляция или СРТ – метод, доказавший свою высокую эффективность и являющийся «золотым стандартом» лечения пациентов с умеренной и выраженной ХСН со значимой систолической дисфункцией [Palmiero G., 2021, Ревишвили А. Ш., 2017, Jafferani A., 2019].

Несмотря на более чем двадцатилетний опыт применения СРТ, до сих пор отсутствует согласованность между исследователями о том, какие критерии наиболее объективно отражают ответ на СРТ, а также нет единого мнения о том, в каком сроке следует оценивать ответ на СРТ [Nakai T., 2021, Rodrigues I., 2018].

Наиболее часто используемым критерием ответа на СРТ является снижение КСО ЛЖ на 15% и более [Van't Sant J., 2016]. Традиционно, в зависимости от выраженности снижения КСО ЛЖ пациентов делят на респондеров и нереспондеров. В то же время есть ряд пациентов, у которых наблюдается субоптимальный ответ на СРТ. Согласно общепринятому подходу, таких пациентов относят к группе нереспондеров, однако, очевидно, что такой подход к выделению группы нереспондеров требует критического пересмотра.

С другой стороны, есть пациенты, у которых на фоне СРТ происходит выраженное обратное ремоделирование с восстановлением нормальной сократительной функции ЛЖ, суперреспондеры [Van der Heijden A. C., 2016, Kahr P. C., 2019, Zhang N., 2021]. Предложенные ранее модели для прогнозирования суперответа на СРТ имеют существенные недостатки, ограничивающие их использование в повседневной клинической практике. В связи с чем разработка новых методов прогнозирования суперответа на СРТ является актуальной задачей.

Важной и актуальной является возможность прогнозирования выживаемости пациентов на фоне СРТ. Согласно действующим рекомендациям СРТ показана пациентам с умеренной и выраженной ХСН функционального класса II-IV по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$ при расширении QRS ≥ 130 мс. При этом пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию и иметь прогнозируемую продолжительность жизни более 1 года [Мареев В. Ю., 2018]. В то же время, в клинических рекомендациях уточнения о методах оценки прогнозируемой выживаемости не указаны.

Необходимость оценки ответа в разное время с учетом комплекса критериев и сопутствующих факторов диктует необходимость глубокого индивидуального подхода к каждому пациенту. Очевидно, что в реальной клинической практике использование лишь имеющихся критериев отбора не позволяет оценить прогноз на дооперационном этапе. Создание комплексных математических моделей для прогнозирования выживаемости и ответа на СРТ, вероятно, приведет к решению этой проблемы, что позволит реализовать концепцию персонализированного подхода к отбору пациентов на проведение СРТ.

Цель исследования

Оценить особенности ответа на СРТ при ХСН, разработать индекс для прогнозирования 5-летней выживаемости и выживаемости в течение 1 года на фоне СРТ с учетом клинических, инструментальных и лабораторных критериев на основании анализа регистра проведенных операций СРТ.

Задачи исследования

1. Определить прогностическую ценность действующих критериев отбора на СРТ у пациентов с ХСН на 5-летнюю выживаемость. На основе анализа данных регистра проведенных операций СРТ оценить 5-летнюю выживаемость пациентов с ХСН в зависимости от класса и уровня рекомендаций к имплантации устройств для СРТ.
2. У пациентов с ХСН с синусовым ритмом изучить гендерные особенности эффективности СРТ, оценить выраженность обратного ремоделирования сердца и 5-летнюю выживаемость в группах мужчин и женщин. Выявить факторы, связанные с 5-летней выживаемостью в группах мужчин и женщин.
3. Определить частоту встречаемости АВ-блокады I степени у пациентов с ХСН, имеющих показания для СРТ. Определить связь АВ-блокады I степени с 5-летней выживаемостью, в том числе в зависимости от ширины комплекса QRS.
4. Определить частоту встречаемости и особенности синдрома неспособности у пациентов с ХСН, имеющих показания для СРТ. Оценить 5-летнюю выживаемость пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ в зависимости от наличия или отсутствия синдрома неспособности.
5. Определить сроки наступления наилучшего ответа на СРТ у пациентов с ХСН в течение длительного периода наблюдения. Изучить клинические и морфо-функциональные особенности пациентов с ХСН в зависимости от срока наступления наилучшего ответа на СРТ.
6. Оценить согласованность клинических и инструментальных критериев ответа на СРТ при ХСН. Установить связь между клиническими и инструментальными критериями ответа на СРТ и 5-летней выживаемостью.
7. У пациентов с ХСН на фоне проведения бивентрикулярной стимуляции установить структуру вариантов ответа на СРТ, определяемого по дина-

мике КСО ЛЖ, и оценить особенности клинических и морфо-функциональных показателей, а также 5-летнюю выживаемость в зависимости от выраженности ответа.

8. Определить частоту встречаемости суперответа на СРТ у пациентов с ХСН. Оценить динамику клинических и морфо-функциональных показателей на фоне проведения бивентрикулярной кардиостимуляции в зависимости от наличия или отсутствия суперответа. Разработать модель прогнозирования суперответа на СРТ при ХСН, реализовать разработанную модель в виде медицинского калькулятора.
9. На основе клинического, инструментального и лабораторного обследований создать индекс персонифицированного отбора на СРТ. Установить диагностическую ценность разработанного индекса в прогнозировании развития ответа на СРТ, выживаемости в течение 1 года и 5 лет.

Объект исследования

В работе представлен анализ данных 212 пациентов с ХСН различного генеза и имплантированными устройствами для СРТ.

Научная новизна

В работе впервые проведена комплексная оценка ответа на СРТ с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования по данным регистра проведенных операций СРТ, оценена сопоставимость используемых критериев ответа и их связь с 5-летней выживаемостью на фоне СРТ. Показано, что сопоставимость ответа, оцененного по разным критериям, является низкой, наиболее объективным критерием, связанным с эффектом СРТ на снижение смертности, является динамика КСО ЛЖ.

Впервые был применен новый подход к изучению эффективности СРТ в группах в зависимости от выраженности динамики КСО ЛЖ с выделением группы непрогрессоров. При изучении клинических и морфо-функциональных особенностей пациентов с разной выраженностью ответа на СРТ, была продемонстрирована неоднородность группы пациентов со снижением КСО ЛЖ менее 15%, традиционно определяемых как нереспондеры. Было показано, что непрогрессоры демонстрируют уровни отдаленной выживаемости сопоставимые с респондерами, а также сопоставимую с респондерами динамику клинических и функциональных показателей на фоне СРТ.

Также был использован принципиально новый подход к срокам оценки ответа на СРТ. Изучение динамики клинических и функциональных показателей в течение длительного периода наблюдения позволило продемонстрировать, что сроки наступления положительного ответа на СРТ являются индивидуальными, у существенной части пациентов эффект СРТ развивается в отдаленном периоде наблюдения (12-24 месяца). Отдаленное наступление ответа на СРТ ассоциируется с лучшим эффектом СРТ и лучшей выживаемостью.

Впервые у пациентов с ХСН, имеющих показания для проведения СРТ, изучена распространенность и роль дополнительных факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Показано, что наличие АВ-блокады I степени и наличие синдрома немогности ассоциируются с худшей выживаемостью независимо от действующих критериев отбора на СРТ.

Выявление клинических, лабораторных и инструментальных особенностей, связанных с развитием суперответа на СРТ у пациентов с ХСН, позволило разработать метод прогнозирования суперответа, который применим для использования в реальной клинической практике, не требует дополнительных затрат и дополнительных исследований. Метод прогнозирования суперответа на СРТ защищен патентом на изобретение.

Впервые для пациентов с ХСН был разработан индекс персонифицированного отбора на СРТ, основанный на результатах комплексного обследования, позволяющий на дооперационном этапе прогнозировать развитие ответа и суперответа на СРТ, а также выживаемость в течение 1 года и 5 лет, в том числе в группе пациентов с наличием показаний для проведения СРТ уровня доказательности IA.

Практическая значимость

Полученные результаты вносят существенный вклад в дальнейшую работу по применению СРТ у пациентов с ХСН. В рамках исследования обоснована целесообразность оценки дополнительных факторов при отборе на СРТ (АВ-блокада I степени, синдром немогности), в том числе и у пациентов с наличием «классических» показаний для имплантации, что позволяет выделить группы больных с высоким риском смерти.

Высокую практическую значимость имеют результаты исследования по оценке сроков наступления эффекта СРТ и связи выраженности функционального ответа на СРТ с отдаленной выживаемостью. Полученные результаты позволили обосновать необходимость определения ответа на СРТ на каждом плановом визите с учетом индивидуальных параметров, включающих субъективное улучшение самочувствия, улучшение ФК ХСН по NYHA, прирост ФВЛЖ, снижение КСО ЛЖ.

Разработанный метод прогнозирования суперответа на СРТ был апробирован в клинике и продемонстрировал свою клиническую значимость. Метод прогнозирования суперответа на СРТ доступен в виде медицинского калькулятора, а также реализован в виде мобильного приложения и модуля для программы 1С:Медицина, которые могут быть использованы любым врачом при отборе на СРТ для прогнозирования ее эффективности.

На основании результатов исследования разработан индекс персонифицированного отбора на СРТ, который позволяет на дооперационном этапе прогнозировать развитие ответа и суперответа на СРТ, а также выживаемость в течение 1 года и 5 лет. Обоснована целесообразность оценки индекса у всех пациентов с ХСН при отборе на СРТ, независимо от класса и уровня имеющих показаний для проведения бивентрикулярной стимуляции.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСН при наличии синусового ритма отбор на СРТ с учетом действующих критериев (ФК II-IV по NYHA, QRS \geq 130 мс, БЛНПГ, ФВЛЖ \leq 35%) не позволяет прогнозировать эффект СРТ на снижение смертности. У пациентов с ФП только проведение РЧА АВ-соединения ассоциируется с 5-летней выживаемостью ($p=0,030$).
2. Среди пациентов с ХСН с синусовым ритмом СРТ обладает значимо лучшим эффектом у женщин в сравнении с мужчинами, проявляющимся большим количеством суперреспондеров ($p<0,001$), а также лучшей 5-летней выживаемостью ($p=0,027$). У мужчин с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ наличие ИМ и снижение ФВЛЖ \leq 30% ассоциируются с повышенным риском смерти в течение 5 лет.
3. Синдром немогности встречается в 47% случаев у пациентов с ХСН, имеющих показания для СРТ, АВ-блокада I степени у 39% пациентов с ХСН из числа имеющих синусовый ритм. Наличие немогности ассоциируется с 6-кратным повышением риска смерти от всех причин ($p<0,001$) в течение 5 лет, наличие АВ-блокады I степени с 2-кратным повышением риска смерти ($p=0,039$) в течение 5 лет.
4. У пациентов с ХСН ответ на СРТ может развиваться в раннем ($3,7\pm 1,7$ месяца) и отдаленном ($18,8\pm 6,1$ месяца) периодах наблюдения. Отдаленное развитие ответа на СРТ ассоциируется с лучшей динамикой функциональных показателей и лучшей отдаленной выживаемостью. У 80% респондеров и у всех суперреспондеров ответ развивается после 12 месяцев наблюдения. Расширение QRS \geq 150 мс и отсутствие РЧА АВ-соединения при ФП ассоциируются с развитием ответа в отдаленном периоде наблюдения.
5. Сопоставимость разных критериев в оценке ответа на СРТ является низкой. Динамика КСО ЛЖ и ФВЛЖ на фоне СРТ имеет низкую согласованность (каппа Коэна менее 0,2) с изменениями клинических параметров, но при этом динамика КСО ЛЖ имеет наиболее сильную связь с эффектом СРТ на снижение смертности ($p<0,001$).
6. Пациенты со снижением КСО ЛЖ менее 15% на фоне СРТ (непрогрессоры) демонстрируют значимое увеличение ФВЛЖ ($p<0,001$), уменьшение ФК ХСН по NYHA ($p<0,001$), а также отдаленную выживаемость сопоставимую ($p=0,399$) с выживаемостью пациентов со снижением КСО ЛЖ 15-29% (респондеры). У пациентов с увеличением КСО ЛЖ на фоне СРТ (нереспондеры) отсутствует положительная динамика ФК ХСН по NYHA ($p=0,739$) и ФВЛЖ ($p=0,406$), а также они имеют худшую 5-летнюю выживаемость на фоне СРТ ($p<0,001$) в сравнении с пациентами со снижением КСО ЛЖ менее 15% (непрогрессоры).
7. Более трети пациентов с ХСН имеют суперответ на СРТ. Суперреспондеры демонстрируют значимо более выраженную динамику ФВЛЖ ($p<0,001$) и NT-proBNP ($p<0,001$) на фоне СРТ в сравнении с несуперреспондерами, а также они имеют лучшую 5-летнюю выживаемость

($p < 0,001$). Разработанная модель, включающая данные о возрасте пациента, длительности периода аортального предызгнания и уровне NT-proBNP позволяет с высокой степенью точности (AUC 0,827; $p < 0,001$) прогнозировать развитие суперответа на СРТ.

8. Предложенный индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий результаты клинического (мужской пол, наличие в анамнезе ИМ, АГ, ФК ХСН по NYHA, отсутствие РЧА АВ-соединения при ФП) инструментального (QRS, отсутствие БЛНПГ, длина интервала PR, величина ФВЛЖ и КСО ЛЖ) и лабораторного (уровень NT-proBNP) обследований, позволяет с высокой степенью точности прогнозировать ответ на СРТ (AUC 0,790; $p = 0,001$) и выживаемость в течение 1 года (AUC=0,811; $p < 0,001$) и 5 лет (AUC 0,873; $p < 0,001$). У пациентов с наличием показаний для СРТ уровня доказательности IA худшая выживаемость в течение 1 года и 5 лет ассоциируется с большими значениями индекса (≥ 45 баллов).

Внедрение результатов в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в практическую, научную и педагогическую деятельность Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, в учебный процесс кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института НПР Тюменского государственного медицинского университета и практическую деятельность ГБУ здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1».

Основные положения диссертации доложены на конгрессах и конференциях: Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014, 2016); Международный конгресс европейского общества специалистов по сердечной недостаточности «Heart Failure» (Афины, Греция, 2014, 2019; Флоренция, Италия, 2016; Париж, Франция 2017; Вена, Австрия, 2018); Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2014, 2015, 2017, 2018; Нижний Новгород 2016); конгресс «Хроническая сердечная недостаточность» (Москва, 2014, 2015, 2016); Российский Национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015; Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2017; онлайн конгресс, 2020); Международный конгресс по эхокардиографии «Эхо белых ночей – 2015» (Санкт-Петербург, 2015); Международный конгресс европейского общества кардиологов (Лондон, Великобритания, 2015; Рим, Италия, 2016; Париж, Франция, 2019; онлайн конгресс, 2020); Мировой конгресс кардиологов World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health (Мехико, Мексика, 2016; Дубай, Арабские Эмираты, 2018); ежегодная встреча Европейской ассоциации по эхокардиографии

(Лейпциг, Германия, 2016; Лиссабон, Португалия, 2017); Международный форум кардиологов и терапевтов (Москва, 2016, 2017, 2018); X региональная научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» (Томск, 2016); Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Москва, 2016, 2017); Международный конгресс Американского колледжа кардиологов (Вашингтон, США, 2017; Новый Орлеан, США, 2019); Международный конгресс CardioRhythm (Гонг-Конг, Китай, 2017); VII Всероссийский Съезд Аритмологов (Москва, 2017); Международный конгресс по кардиологии Great Wall Cardiology Congress 2017 (Пекин, Китай, 2017, 2018); Международный конгресс Европейской ассоциации сердечного ритма (Барселона, Испания, 2018; онлайн конгресс 2020); Международный конгресс «EuroPrevent – 2018» (Любляна, Словения, 2018); Международный конгресс американского общества эхокардиографии (Нэшвилл, США, 2018; Портленд, США, 2019).

Награды и дипломы

Победитель в конкурсе на лучший устный доклад (международный конгресс «Кардиостим-2014», Санкт-Петербург); II место в конкурсе стендовых докладов (V международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», 2014, Тюмень); III место в конкурсе молодых ученых («Сердечная недостаточность-2014», Москва); победитель конкурса «Гордость Тюменской области – 2015» в номинации «Здравоохранение» (Тюмень, 2015); III место в конкурсе стендовых докладов (VII Всероссийский Съезд Аритмологов, Москва, 2017); III место в конкурсе молодых ученых (VIII международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», 2017, Тюмень).

Публикации

Основные научные результаты диссертации опубликованы в 139 научных работах, из них 24 статьи – в журналах, входящих в перечень рекомендованных высшей аттестационной комиссией, 8 статей – в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 1 статья в зарубежном журнале, входящим в иные аналитические базы. Имеется 3 патента РФ на изобретения: №2623487 «Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» (зарегистрирован 26.07.2017 г.), №2716479 «Способ прогнозирования ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию» (зарегистрирован 11.03.2020 г.), №2746530 «Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию» (зарегистрирован 15.04.2021 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 33 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собствен-

ных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В указателе литературы приведено 334 источника, из них 47 отечественных и 297 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлен анализ данных 212 пациентов с ХСН (176 мужчин и 36 женщин) ишемического (n=127; 59,9%) и неишемического (n=85; 40,1%) генеза из числа включенных в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года [Кузнецов В. А. и соавт., 2010]. Средний возраст пациентов на момент имплантации составил $57,1 \pm 10,5$ года.

На рисунке 1 схематически представлен дизайн исследования.

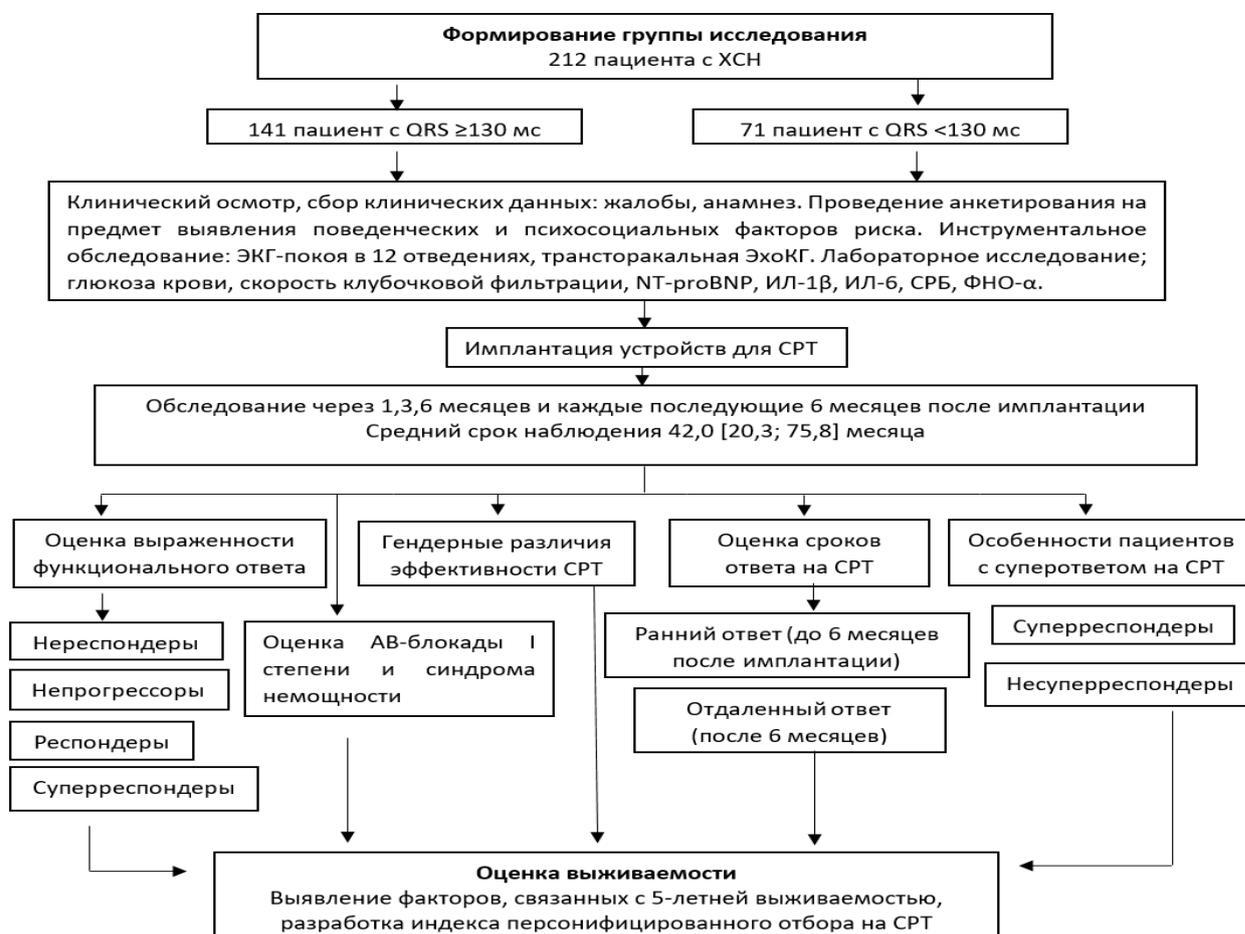


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. ХСН II-IV ФК по классификации NYHA;
3. ФВЛЖ $\leq 35\%$;
4. Ширина комплекса QRS 120 мс и более и/или наличие БЛНПГ;

5. При ширине QRS <120 мс наличие как минимум двух критериев механической диссинхронии по данным эхокардиографии;
6. Медикаментозная терапия в течение последних трёх месяцев в соответствии с действующими на момент имплантации рекомендациями по лечению ХСН.

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования, формы медицинской документации и информированного согласия одобрены комитетом по биомедицинской этике (протокол № 82/а от 18 декабря 2013 г.).

Критерии исключения:

1. Нестабильная стенокардия;
2. Перенесенный ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения в сроке <6 месяцев;
3. Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий без эффективной реваскуляризации;
4. Активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда;
5. Тяжелая соматическая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 1 года;

Методы исследования:

1. Клинический опрос пациентов со сбором жалоб, анамнеза, оценкой факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и этиологии ХСН;
2. Данные осмотра и физикального обследования пациентов с измерением роста и веса с целью дальнейшего определения индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес} / \text{рост}^2$), артериального давления, частоты сердечных сокращений;
3. Проведение анкетирования на предмет выявления поведенческих и психосоциальных факторов риска (SF – 36 анкета оценки качества жизни – опросник для оценки качества жизни и выявления ограничений в привычной физической активности пациентов; русская версия опросника EUROQOL-5D – оценка состояния здоровья и качества жизни).
4. Регистрация электрокардиографии покоя в 12 стандартных отведениях на аппарате Поли-Спектр 8/Е (Нейрософт, Россия);
5. Комплексное трансторакальное эхокардиографическое обследование – одномерная, двухмерная, трехмерная, доплер-эхокардиография в покое, с использованием ультразвукового аппарата "IE 33", Philips (США);
6. Лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, определение плазменных уровней NT-proBNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , цистатин-С).

Наличие и выраженность немощности оценивалась на основании 31 показателя по методу Rockwood К. и соавт. [Rockwood К., 2007].

При оценке ответа на СРТ пациенты считались нереспондерами при развитии отрицательной динамики (увеличение ФК ХСН по NYHA, снижение

ФВЛЖ, увеличение КСО ЛЖ). При отсутствии значимых положительных изменений пациенты считались непрогрессорами (ФК по NYHA без изменений, прирост ФВЛЖ <5%, снижение КСО ЛЖ <15%). Пациенты считались респондерами при уменьшении ФК ХСН по NYHA на один класс, увеличении ФВЛЖ на 5-9%, снижении КСО ЛЖ 15-29%. Пациенты с наиболее выраженной положительной динамикой считались суперреспондерами (уменьшение ФК ХСН по NYHA на два класса, увеличение ФВЛЖ $\geq 10\%$, снижение КСО ЛЖ $\geq 30\%$).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При распределении, отличном от нормального показатели представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей.

При анализе количественных показателей, имеющих нормальное распределение, в несвязанных группах был использован t-критерий Стьюдента, для показателей, имеющих распределение отличное от нормального – критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных переменных использовали критерий Вилкоксона, т.к. переменные не имели нормального распределения.

Для сравнения качественных показателей в несвязанных группах был использован критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для сравнения зависимых данных применяли критерий МакНимара.

При сравнении более двух групп применяли поправку на множественные сравнения Бонферрони: полученные в результате попарных сравнений исходные р-значения умножались на число выполненных сравнений. Скорректированное таким образом значение р сравнивали с принятым уровнем значимости <0,05.

Для оценки связи ответа на СРТ с общей смертностью был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Кендалла. Для оценки степени согласованности между критериями ответа на СРТ определяли коэффициент каппа Коэна (κ). При значении коэффициента $\kappa < 0,2$ отмечали отсутствие согласованности; 0,21 – 0,39 согласованность считали минимальной; 0,40 – 0,59 – слабой; 0,6 – 0,79 – умеренной.

Для анализа зависимости факторов и выявления значимых предикторов использовали логистическую регрессию с расчетом ОШ и 95% ДИ.

Анализ выживаемости был проведен методом Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости и использованием логрангового критерия для сравнения выживаемости в группах.

Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния определенных независимых факторов на этот риск использовался унивариантный и мультивариантный регрессионный анализ Кокса.

Все переменные, которые включались в регрессионные модели в качестве независимых переменных проверяли на наличие сильных линейных взаимосвязей с помощью корреляционного анализа. Если между переменными обнаруживалась сильная корреляционная связь ($r > 0,7$), в многофакторный анализ входила переменная с большим влиянием на зависимую переменную.

Для определения точек отсечения индекса немощности, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, NT-proBNP, индекса персонифицированного отбора на СРТ был проведен ROC-анализ. Точки отсечения определялись исходя из требования максимальной чувствительности и специфичности теста.

Для создания индекса персонифицированного отбора на СРТ и оценки его диагностической точности исходную выборку разделили на две группы: обучающую, на которой разрабатывался индекс, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания модели. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30 % соответственно. При проведении многофакторной регрессии Кокса использовали два метода отбора прогностических переменных: пошаговый метод с включением и алгоритм принудительного включения. На основе рассчитанных для каждой переменной значений β -коэффициентов проводилось преобразование результатов регрессии Кокса 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. Для оценки прогностической значимости индекса и нахождения порогового балла использовали ROC-анализ с расчетом AUC. Проверку индекса проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, специфичности и чувствительности.

Значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прогностическая ценность действующих критериев отбора в оценке 5-летней выживаемости на фоне СРТ

Из 212 пациентов, включенных в исследование, 141 пациент имел II-IV ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 мс. Сто одиннадцать из них (78,7%) имели также БЛНПГ. Из 141 пациента синусовый ритм имели 107 пациентов (75,9%), постоянную форму ФП – 34 пациента (24,1%). Пятилетняя выживаемость пациентов с синусовым ритмом и ФП была сопоставимой (рисунок 2 А).

Из 34 пациентов с QRS ≥ 130 мс и постоянной формой ФП РЧА АВ-соединения была проведена 16 пациентам, 18 оставались на медикаментозной терапии. При оценке 5-летней выживаемости пациентов с ФП в группах в зависимости от проведения РЧА АВ-соединения была выявлена худшая выживаемость в группе без РЧА, в то время как выживаемость у пациентов с ФП после проведения РЧА была сопоставима с таковой в сравнении с пациентами с синусовым ритмом (рисунок 2 В).

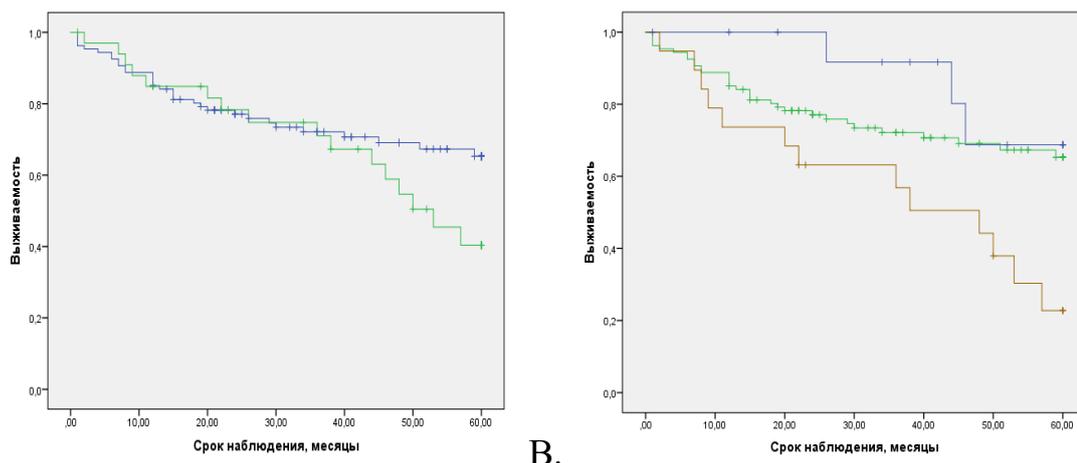


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость в группах: **А** – в зависимости от ритма: синий – синусовый ритм (70,1%); зеленый – постоянная форма ФП (52,9%); log rank test $p=0,142$; **В** – в зависимости от проведения РЧА АВ-соединения: синий – РЧА АВ-соединения (75,0%); зеленый – синусовый ритм (70,1%); коричневый – ФП без РЧА (33,3%); log rank test: РЧА АВ-соединения vs ФП без РЧА $p=0,038$; ФП без РЧА vs синусовый ритм $p=0,010$; синусовый ритм vs РЧА АВ-соединения $p=0,398$.

В дальнейшем оценка связи действующих критериев отбора на СРТ с 5-летней выживаемостью проводилась в группах в зависимости от наличия или отсутствия синусового ритма.

При проведении унивариантного анализа у пациентов с синусовым ритмом было выявлено, что среди действующих критериев отбора на СРТ (ФК ХСН по NYHA, БЛНПГ, QRS, ФВЛЖ) больший ФК ХСН по NYHA, БЛНПГ и меньшая ФВЛЖ имели значимую связь с 5-летней выживаемостью. По результатам мультивариантного анализа больший ФК ХСН по NYHA, отсутствие БЛНПГ и меньшая ФВЛЖ оставались значимыми факторами, связанными с 5-летней выживаемостью (таблица 1).

Таблица 1

Связь действующих критериев отбора на СРТ с 5-летней выживаемостью

Унивариантный анализ	HR (95% CI)	Log rank p value
ФК ХСН по NYHA	2,358 (1,437 – 3,868)	0,001
БЛНПГ	0,448 (0,206 – 0,973)	0,042
QRS	0,988 (0,973 – 1,004)	0,130
ФВЛЖ	0,864 (0,799 – 0,934)	<0,001
Мультивариантный анализ		
ФК ХСН по NYHA	2,101 (1,242 – 3,553)	0,006
БЛНПГ	0,437 (0,193 – 0,987)	0,046
ФВЛЖ	0,909 (0,838 – 0,986)	0,021

Были определены валидизированные значения действующих критериев отбора на СРТ (QRS \geq 150 мс, ФК ХСН II по NYHA, ФВЛЖ >30%) которые также были внесены в регрессию Кокса. При проведении унивариантного анализа, а затем мультивариантного анализа методом прямого пошагового отбора ФК ХСН II по NYHA, QRS \geq 150 мс и ФВЛЖ >30% оставались значимыми факторами, связанными с 5-летней выживаемостью (таблица 2).

Таблица 2

Результаты унивариантного и мультивариантного анализа для выявления факторов, связанных с 5-летней выживаемостью

Унивариантный анализ	HR (95% CI)	Log rank P value
ФК ХСН II по NYHA	3,554 (1,458 – 8,612)	0,005
БЛНПГ	0,448 (0,206 – 0,973)	0,042
QRS \geq 150 мс	0,321 (0,154 – 0,670)	0,002
ФВЛЖ \geq 30%	0,245 (0,110 – 0,547)	0,001
Мультивариантный анализ		
ФК ХСН II по NYHA	2,585 (1,046 – 6,391)	0,040
QRS \geq 150 мс	0,421 (0,201 – 0,885)	0,023
ФВЛЖ \geq 30%	0,328 (0,144 – 0,746)	0,008

В настоящее время отбор на СРТ проводится с учетом основных критериев: ФК ХСН II-IV, QRS \geq 130 мс, БЛНПГ, ФВЛЖ \leq 35%. У пациентов с ХСН при наличии синусового ритма класс и уровень доказательности рекомендаций зависит от ширины и морфологии комплекса QRS, но при этом не отличается в зависимости от ФВЛЖ и ФК ХСН по NYHA, однако эти показатели оказались значимыми предикторами 5-летней выживаемости.

При проведении регрессионного анализа у пациентов с ФП было выявлено, что среди включенных критериев только проведение РЧА имело значимую связь с 5-летней выживаемостью (таблица 3).

Таблица 3

Связь действующих критериев отбора на СРТ с 5-летней выживаемостью

Унивариантный анализ	HR (95% CI)	Log rank P value
ФК ХСН по NYHA	1,623 (0,829 – 3,176)	0,158
БЛНПГ	0,521 (0,162 – 1,677)	0,274
QRS	0,990 (0,970 – 1,010)	0,306
ФВЛЖ	0,985 (0,892 – 1,087)	0,761
РЧА	0,248 (0,070 – 0,871)	0,030

Полученные результаты подтверждают целесообразность комбинированного подхода (СРТ в сочетании с РЧА) у пациентов с ФП.

Гендерные различия эффективности СРТ

Для выявления гендерных различий эффективности СРТ пациенты с ХСН и синусовым ритмом при $QRS \geq 130$ мс ($n=107$) были разделены на группы: мужчины ($n=77$) и женщины ($n=30$). Группы были сопоставимы по генезу ХСН ($p=0,545$), ширине QRS ($p=0,051$), частоте БЛНПГ ($p=0,306$) и тяжести клинических проявлений ХСН ($p=0,084$). При этом женщины были старше ($p=0,003$), комплекс QRS у них был шире ($p=0,019$), у них реже имелся ИМ в анамнезе ($p=0,022$).

Среди женщин был выявлен значимо больший процент суперреспондеров (63,3% vs 32,5%; $p=0,004$) и меньший процент нереспондеров (16,7% vs 39,0%; $p=0,027$).

В течение периода наблюдения обе группы продемонстрировали значимое уменьшение КСО ЛЖ ($p<0,001$), увеличение ФВЛЖ ($p<0,001$), при этом указанные изменения были значимо более выражены у женщин (рисунок 3).

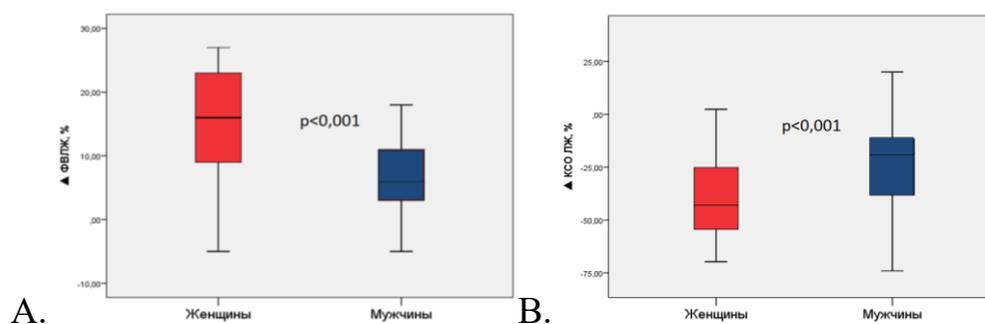


Рис. 3. Динамика ФВЛЖ (А) и КСО ЛЖ (В) в группах мужчин и женщин.

При оценке 5-летней выживаемости были выявлены значимые различия между группами (log rank test $p=0,027$) (рисунок 4).

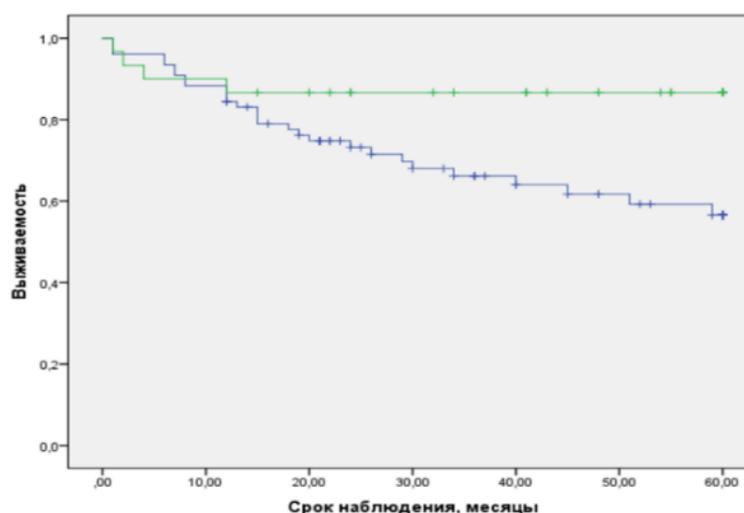


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость пациентов в группах в зависимости от пола: синий – мужчины ($n=77$; 63,6%); зеленый – женщины ($n=30$; 86,7%); log rank test $p=0,027$.

По результатам регрессии Кокса, в которую вошли основные клинические, функциональные и лабораторные показатели, в группе женщин не было выявлено ни одного показателя, связанного с 5-летней выживаемостью (рисунок 5).

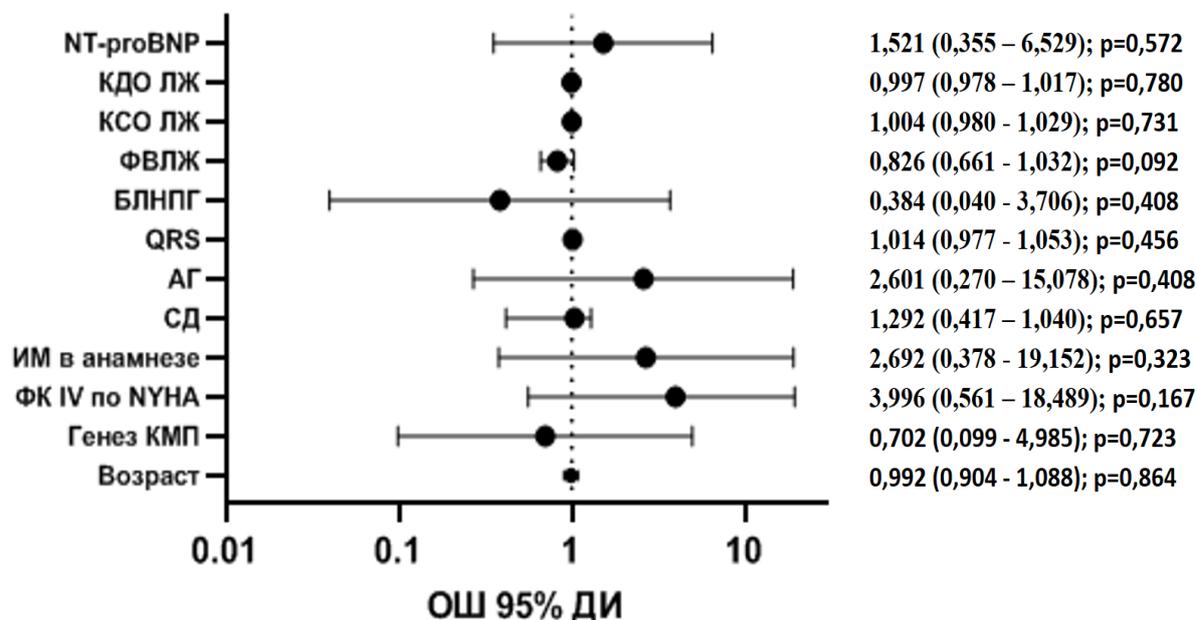


Рис. 5. Результаты унивариантного анализа для выявления факторов, связанных с 5-летней выживаемостью в группе женщин.

Из 77 мужчин, включенных в исследование 28 (36,4%) умерли в течение 5-летнего наблюдения. В таблице 4 представлена клиничко-функциональная характеристика пациентов в группах выживших (I группа – n=49; 63,6%) и умерших (II группа – n=28; 36,4%) пациентов (таблица 4).

При проведении мультивариантного анализа методом прямого пошагового отбора, в который вошли показатели, значимо различающиеся между группами, значимыми факторами, связанными с риском смерти в группе мужчин, оказались: наличие ИМ в анамнезе (HR 4,010 95% CI 1,052 – 15,281; p=0,042) и ФВЛЖ ≤30% (HR 10,771 95% CI 1,368 – 84,759; p=0,024).

Женщины имеют значимо лучший эффект СРТ, проявляющийся более выраженным обратным ремоделированием сердца, увеличением сократительной его способности, а также лучшей отдаленной выживаемостью в сравнении с мужчинами. У мужчин с синусовым ритмом наличие ИМ в анамнезе ассоциируется с 4-х кратным возрастанием риска смерти в течение 5 лет, снижение ФВЛЖ ≤30% ассоциируется с возрастанием риска смерти в 10,8 раз.

Клинико-функциональная характеристика пациентов по группам

Показатель	I группа (n=49)	II группа (n=28)	p
Возраст, лет	57,3 9,2	55,7 12,9	0,516
Ишемический генез КМП, n (%)	30 (61,2)	21 (75,0)	0,219
ИМ в анамнезе, n (%)	22 (44,9)	20 (71,4)	0,025
АГ, n (%)	12 (24,5)	14 (50,0)	0,027
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 [24,0; 32,0]	29,0 [25,3;33,0]	0,370
QRS, мс	173,9 23,6	165,9 25,9	0,516
QRS ≥150 мс, n (%)	41 (83,7)	17 (60,7)	0,025
БЛНПГ, n (%)	40 (81,6)	20 (71,4)	0,299
СРТД, n (%)	35 (71,4)	22 (78,6)	0,492
ФК ХСН по NYHA, n (%): II III IV	29 (59,2) 20 (40,8) -	6 (21,4) 16 (57,1) 6 (21,4)	<0,001
ФК ХСН по NYHA II, n (%)	29 (59,2)	6 (21,4)	0,001
ФВЛЖ, %	31,0 [28,3;34,0]	28,0 [26,0; 32,8]	0,002
ФВЛЖ ≤30%	18 (36,7)	20 (71,4)	0,003
КСО ЛЖ, мл	171,1 42,0	198,4 75,4	0,021
КДО ЛЖ, мл	231,0 [205,0;285,0]	264,0 [224,0;295,8]	0,092
NT-proBNP, нг/мл	1054,0 [448,0;3122,0]	3121,0 [1300,0; 5789,0]	0,050
иАПФ\АРА, n (%)	48 (98,0)	27 (96,4)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	46 (93,9)	24 (85,7)	0,249
Диуретики, n (%)	38 (77,6)	26 (92,1)	0,117
Статины, n (%)	33 (67,3)	16 (57,1)	0,371
Дигоксин, n (%)	7 (14,3)	5 (17,9)	0,749
Верошпирон, n (%)	40 (81,6)	23 (82,1)	1,000
Варфарин, n (%)	6 (12,2)	8 (28,6)	0,122
Антиагреганты, n (%)	42 (85,7)	18 (64,3)	0,029
Антиаритмические препараты, n (%)	6 (12,2)	8 (28,6)	0,074

Частота встречаемости АВ-блокады I степени и ее связь с 5-летней выживаемостью на фоне СРТ

Среди обследованных пациентов АВ-блокада I степени была выявлена у 38,8%. Пациенты с наличием АВ-блокады I степени чаще имели перенесенный ИМ в анамнезе ($p=0,018$), реже имели II ФК ХСН по NYHA ($p=0,042$), исходно имели меньшую ФВЛЖ ($p=0,032$). По остальным показателям, в том числе полу, возрасту, генезу КМП, наличию БЛНПГ и ширине комплекса QRS, принимаемой медикаментозной терапии группы были сопоставимы

При проведении мультивариантного анализа наличие ИМ (ОШ 2,839; ДИ 95% 1,089 – 7,401; $p=0,033$) и меньшая величина ФВЛЖ (ОШ 0,872; ДИ 95% 0,787 – 0,967; $p=0,010$) имели значимую связь с удлинением интервала PR ≥ 200 мс.

По результатам логистической регрессии не было выявлено значимой связи АВ-блокады I степени с полом (ОШ 0,300; ДИ 95% 0,078 – 1,149; $p=0,079$), возрастом пациентов на момент имплантации (ОШ 0,983; ДИ 95% 0,608 – 1,589; $p=0,944$), индексом массы тела (ОШ 1,008; ДИ 95% 0,934 – 1,089; $p=0,835$), объемом ЛП (ОШ 1,088; ДИ 95% 0,993 – 1,192; $p=0,069$).

Пятилетняя выживаемость пациентов значимо отличилась между группами (log rank test $p<0,001$). Кривые Каплана-Майера, представлены на рисунке 6.

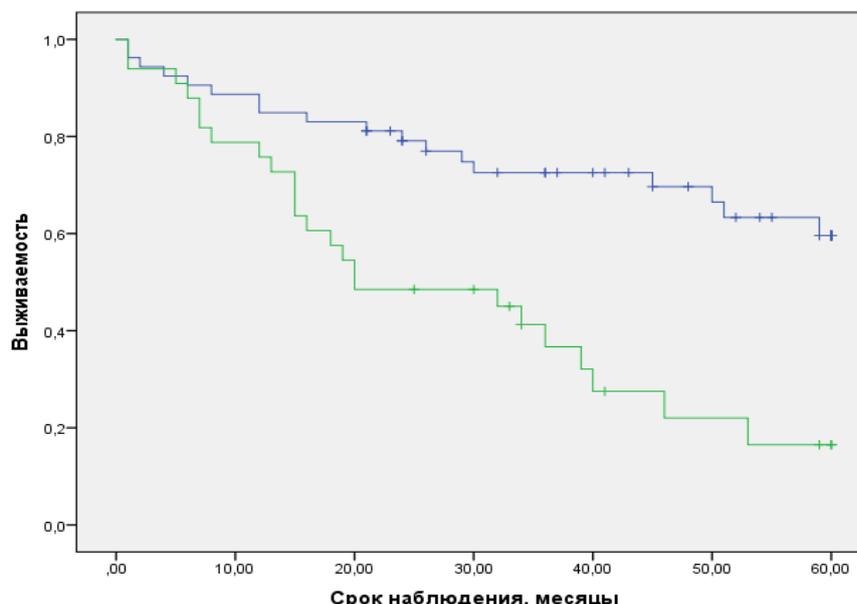


Рис. 6. Пятилетняя выживаемость пациентов в группах: синий – PR < 200 мс (67,3%); зеленый – PR ≥ 200 мс (27,3%); log rank test $p<0,001$.

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от ширины QRS было выявлено, что при QRS < 150 мс выживаемость в течение 5 лет была низкой, независимо от длины интервала PR. В группе пациентов с QRS ≥ 150 мс выживаемость различалась в зависимости от интервала PR (log rank test $p=0,005$) (рисунок 7).

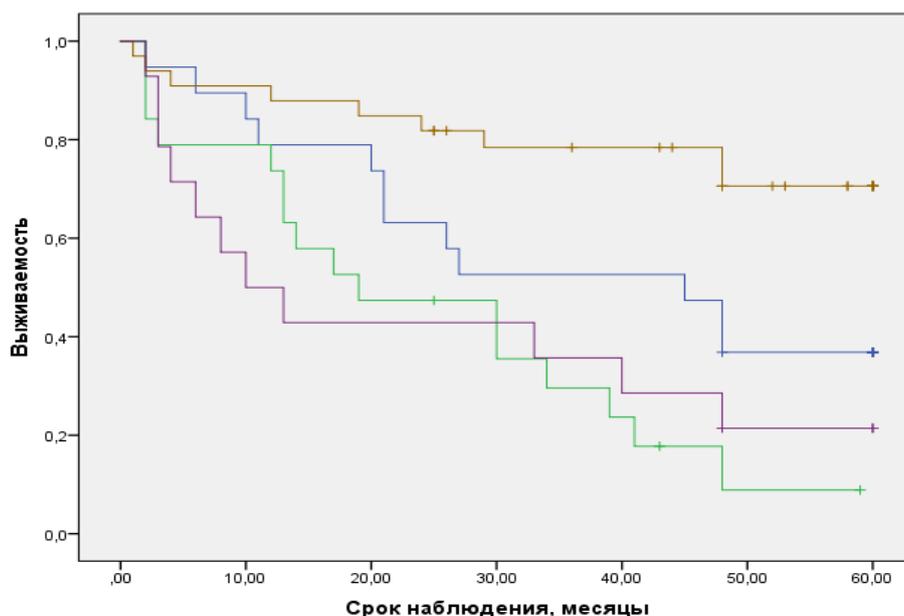


Рис. 7. Выживаемость пациентов в группах: коричневый – QRS ≥ 150 мс, PR < 200 мс (72,7%); синий – QRS < 150 мс, PR < 200 мс (36,8%); фиолетовый – QRS ≥ 150 мс, PR ≥ 200 мс (21,4%); зеленый – QRS < 150 мс, PR ≥ 200 мс (15,8%). Log rank test: QRS ≥ 150 мс, PR < 200 мс vs QRS < 150 мс, PR < 200 мс $p=0,155$; QRS ≥ 150 мс, PR ≥ 200 мс vs QRS < 150 мс, PR ≥ 200 мс $p=0,998$; QRS ≥ 150 мс, PR < 200 vs QRS ≥ 150 мс, PR ≥ 200 мс $p=0,005$; QRS ≥ 150 мс, PR < 200 мс vs QRS < 150 мс, PR ≥ 200 мс $p<0,001$; QRS < 150 мс, PR < 200 мс vs QRS < 150 мс, PR ≥ 200 мс $p=0,800$.

При проведении регрессии Кокса, в которую вошли основные клинические и функциональные показатели (пол, возраст на момент имплантации, основной диагноз, наличие ИМ в анамнезе, ФК ХСН по NYHA, PR ≥ 200 мс, QRS ≥ 150 мс, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ, ФВЛЖ) были отобраны значимые факторы, связанные с 5 летней выживаемостью: исходный КСО ЛЖ (HR 1,006; 95% CI 1,001 – 1,010; $p=0,016$), и интервал PR ≥ 200 мс (HR 1,849; 95% CI 1,030 – 3,318; $p=0,039$).

Частота встречаемости немощности и связь ее с 5-летней выживаемостью у пациентов с ХСН на фоне СРТ

В зависимости от наличия и величины frailty index (индекс «немощности») 77 пациентов (74,4% мужчин, 25,6% женщин; средний возраст $58,7 \pm 10,7$ года) пациентов с ХСН были разделены на 2 группы: I – при величине индекса $< 0,37$ ($n=41$) немощность отсутствовала; II – при величине индекса $\geq 0,37$ ($n=36$) пациенты считались немощными (таблица 5).

Среди компонентов синдрома немощности у обследованных пациентов наиболее часто встречались: АГ (100%), гиперлипидемия (80,5%), трудности при подъеме по лестнице (64,9%) и прогулках (89,6%), необходимость в посторонней помощи при подъеме с кровати и принятии лекарств (80,5%), состояние депрессии и тревоги (63,6%).

Таблица 5

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от величины индекса
немоцности

Показатель	I группа (n=41)	II группа (n=36)	p
Мужской пол, n (%)	27 (65,9)	30 (83,3)	0,081
Возраст, лет	56,8 ± 10,9	60,9±10,2	0,092
ИМТ, кг/м ²	30,0 [25,5;34,3]	28,6 [24,7;37,2]	0,967
QRS ≥150 мс, n (%)	26 (63,4)	21 (58,3)	0,648
ИБС, n (%)	22 (53,7)	29 (80,6)	0,013
ИМ, n (%)	8 (19,5)	22 (61,1)	<0,001
СД, n (%)	6 (14,6)	9 (25,0)	0,252
БЛНПГ, n (%)	24 (58,5)	22 (61,1)	0,818
ФК III,IV по NYHA, n (%)	16 (39,0)	16 (44,4)	0,630
ФП, n (%)	12 (29,3)	15 (41,7)	0,255
КСО ЛЖ, мл	140,0 [117,0;184,9]	169,9 [153,1;220,9]	0,003
КДО ЛЖ, мл	209,0 [180,0;264,0]	239,0 [216,0;307,0]	0,005
ФВЛЖ, %	33,0 [29,0;35,5]	31,0 [27,5;32,0]	0,011

Пациенты с наличием синдрома немоцности чаще принимали статины (p=0,007), по остальным принимаемым препаратам группы были сопоставимы.

Отдаленная выживаемость пациентов первой группы составила 87,8%, пациентов второй группы – 52,8%, log rank test p<0,001 (рисунок 8).

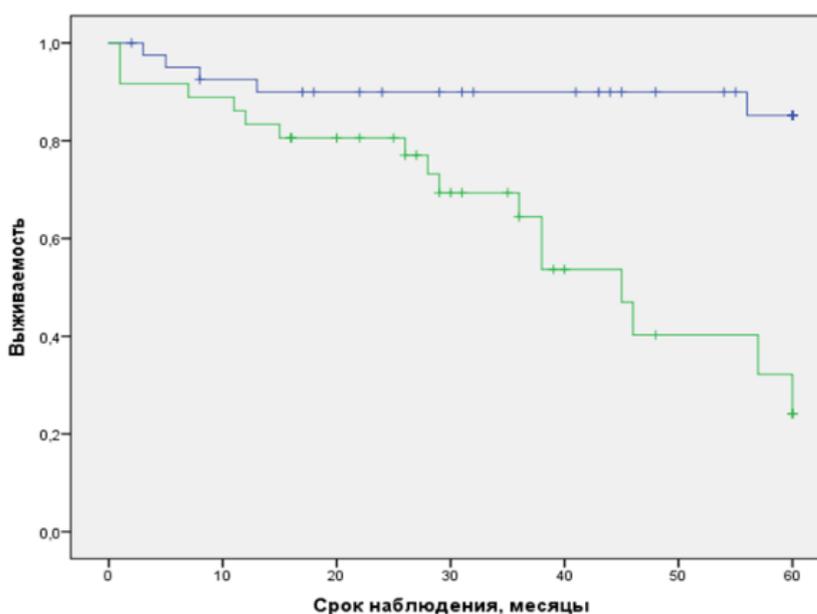


Рис. 8. Пятилетняя выживаемость пациентов в зависимости от наличия немоцности: синий – индекс немоцности <0,375 (87,8%); зеленый – индекс немоцности ≥0,375 (52,8%); log rank test p<0,001.

При проведении регрессии Кокса, в которую вошли основные клинические и функциональные показатели (пол, возраст на момент имплантации, основной диагноз, ФК ХСН по NYHA, БЛНПГ, QRS ≥ 150 мс, индекс немогности $\geq 0,375$, ФВЛЖ, прием статинов), индекс немогности $\geq 0,375$ (HR 6,108; CI 95% 2,207 – 16,907; $p < 0,001$) был выявлен как единственный фактор, значимо ассоциирующийся со смертностью (рисунок 9).

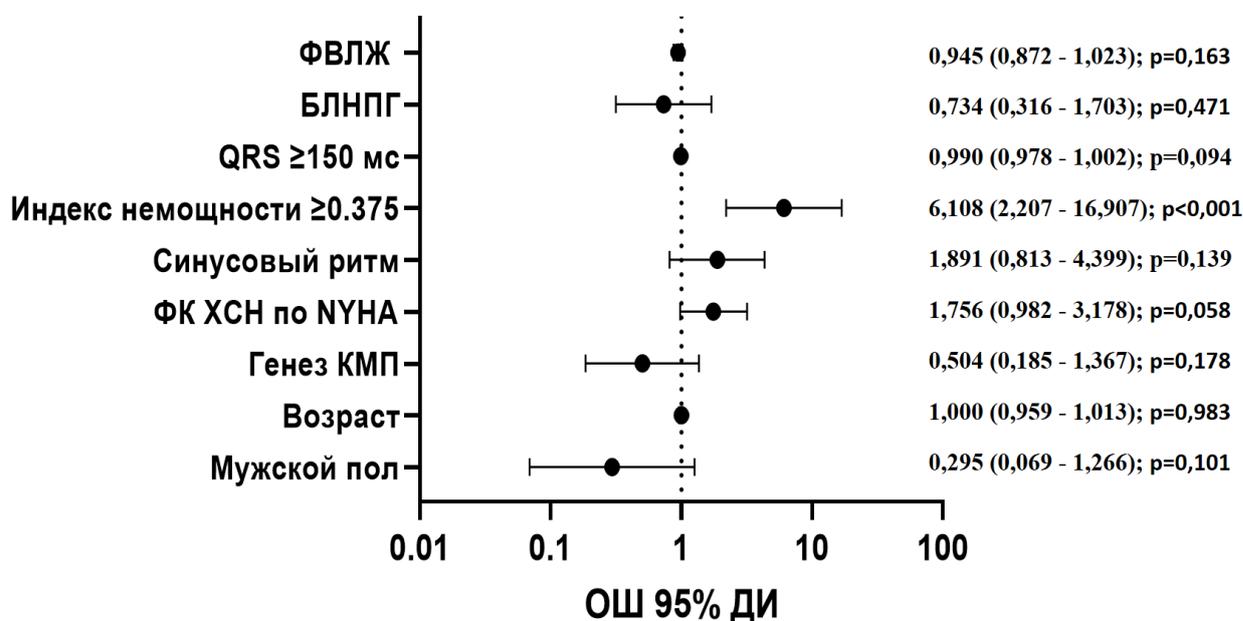


Рис. 9. Результаты унивариантного анализа для выявления факторов, связанных с 5-летней выживаемостью.

Таким образом, немогность широко распространена среди пациентов с ХСН, имеющих показания для СРТ. У пациентов этой группы наличие немогности ассоциируется с 6-кратным повышением риска смерти от всех причин. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения оценки индекса немогности в практику отбора пациентов с ХСН на СРТ.

Срок наступления ответа на СРТ и его связь с 5-летней выживаемостью

Для оценки клинических и морфо-функциональных особенностей у больных с ХСН и разными сроками наступления наилучшего ответа на СРТ, а также оценки связи срока наступления пика ответа с отдаленной выживаемостью было отобрано 120 пациентов с положительной динамикой КСО ЛЖ на фоне СРТ (непрогрессоры, респондеры и суперреспондеры).

Пациенты с наступлением наилучшего ответа в течение первых 6 месяцев ($3,7 \pm 1,7$ месяца) после имплантации составили первую группу (I группа – ранний пик ответа, $n=48$; 40%), после 6 месяцев ($18,8 \pm 6,1$ месяца) – вторую группу (II группа – отдаленный пик ответа, $n=72$; 60%). Клиническая и морфо-функциональная характеристика пациентов по группам представлена в таблице 6.

Таблица 6

Клинико-функциональная характеристика пациентов в зависимости от срока ответа на СРТ

Признак	Ранний ответ (n=48)	Отдаленный ответ (n=72)	p
Возраст, лет	60,0 [54,0; 64,0]	58,0 [52,0; 62,5]	0,330
Мужской пол, n (%)	41 (85,4)	56 (77,8)	0,298
КМП ишемического генеза, n (%)	29 (60,4)	42 (58,3)	0,820
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
II	16 (33,3)	39 (54,2)	0,025
III	24 (50,0)	26 (36,1)	
IV	8 (16,7)	7 (9,7)	
БЛНПГ, n (%)	27 (56,3)	43 (59,7)	0,705
ФП, n (%)	22 (45,8)	21 (29,2)	0,062
РЧА АВ соединения, n (%)	10 (20,8)	19 (26,4)	0,486
ФП без РЧА АВ-соединения, n (%)	12 (25,0)	2 (2,8)	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	21 (43,8)	21 (29,2)	0,101
QRS, мс	141,5 [120,0;166,0]	166,5 [115,8;192,0]	0,052
QRS ≥150 мс, n (%)	18 (37,5)	47 (65,3)	0,003
PR ≥200 мс, n (%)	12 (25,0)	7 (9,7)	0,025
КСО ЛЖ, мл	175,2 [143,2;211,1]	155,5 [138,5;181,9]	0,021
КДО ЛЖ, мл	239,0 [209,0;289,0]	224,0 [195,8; 264,0]	0,050
ФВЛЖ, %	29,5 [26,0;32,8]	32,0 [27,0;34,0]	0,132
СРТ-Д, n (%)	33 (68,8)	42 (58,3)	0,248
Эффективная бивентрикулярная стимуляция, %	98,0 [93,3;99,9]	99,0 [98,0;99,9]	0,143
иАПФ\АРА, n (%)	47 (97,9)	71 (98,6)	1,000
Бета-адреноблокаторы, n (%)	41 (85,4)	70 (97,2)	0,029
Диуретики, n (%)	46 (95,8)	68 (94,4)	1,000
Статины, n (%)	23 (47,9)	45 (62,5)	0,114
Дигоксин, n (%)	16 (33,3)	28 (38,9)	0,536
Верошпирон, n (%)	45 (93,8)	61 (84,7)	0,131
Варфарин, n (%)	24 (50,0)	22 (30,6)	0,032
Антиагреганты, n (%)	26 (54,2)	47 (65,3)	0,222
Антиаритмические препараты, n (%)	11 (22,9)	10 (13,9)	0,202

Анализ уровней NT-proBNP и медиаторов воспаления позволил выявить, что пациенты с ранним ответом исходно имели более высокие уровни ИЛ-6 и NT-proBNP (таблица 7).

Таблица 7

Уровни NT-proBNP, цитокинов и Цистатина С в зависимости от срока наступления ответа

Показатель	I группа (n=48)	II группа (n=72)	p
NT-proBNP, нг/мл	3124,0 [1464,0; 4699,0]	1788,0 [739,0; 3395,5]	0,022
СРБ, мг/мл	3,3 [1,9;5,8]	2,9 [1,3;6,7]	0,919
ФНО-α, пг/мл	6,9 [5,4;11,1]	8,1 [5,4;10,4]	0,975
ИЛ-1β, пг/мл	4,1 [2,7;3,8]	3,5 [2,5;4,1]	0,241
ИЛ-6, пг/мл	3,0 [2,4;4,3]	2,3 [1,7;3,1]	0,023
Цистатин С, мг/л	0,8 [0,2;1,5]	0,9 [0,2;1,7]	0,238

По результатам мультивариантного анализа, в который вошли показатели, значимо различающиеся между группами (ФК ХСН по NYHA, отсутствие РЧА АВ-соединения при ФП, QRS \geq 150 мс, КСО ЛЖ, прием β -адреноблокаторов, прием варфарина, уровень ИЛ-6 и NT-proBNP), были отобраны два показателя ассоциированные с развитием отдаленного ответа: QRS \geq 150 мс (ОШ 2,704; ДИ 95% 1,217 – 6,005; p=0,015) и отсутствие РЧА АВ-соединения при ФП (ОШ 0,102; ДИ 95% 0,021 – 0,494; p=0,005).

Среди пациентов с отдаленным ответом значимо чаще встречались супер-респондеры и реже встречались нереспондеры (рисунок 10).

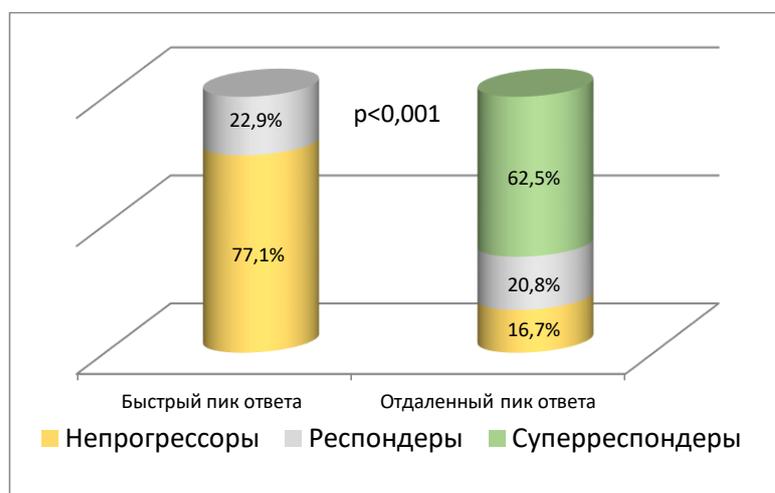


Рис. 10. Выраженность функционального ответа на СРТ в зависимости от срока наступления ответа.

В течение периода наблюдения обе группы продемонстрировали значимое уменьшение КСО ЛЖ (p<0,001), увеличение ФВЛЖ (p<0,001), при этом указанные изменения были значимо более выражены у пациентов с отдаленным пиком ответа на СРТ (рисунок 11).

Пятилетняя выживаемость пациентов с ранним ответом составила 50,0%, пациентов с отдаленным ответом – 84,7%; log rank test p<0,001.

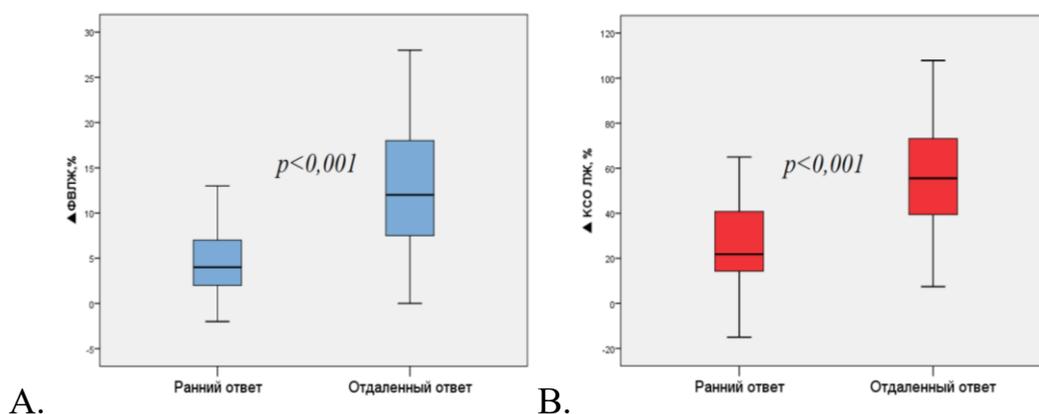


Рис. 11. Динамика ФВЛЖ (А) и КСО ЛЖ (В) в группах в зависимости от срока наступления ответа на СРТ.

До сих пор среди исследователей отсутствует единое мнение о том, в каком сроке наблюдения оценивать ответ на СРТ. В нашем исследовании 60% пациентов продемонстрировали лучший ответ в относительно отдаленном периоде наблюдения ($18,8 \pm 6,1$ месяца). Динамика ФВЛЖ и КСО ЛЖ у пациентов с отдаленным ответом была значимо более выражена чем у пациентов, у которых ответ на СРТ наступал в течение первых месяцев.

Следует отметить, что более 80% респондеров с отдаленным ответом в течение первых шести месяцев проведения СРТ не имели значимой положительной динамики ФВЛЖ и КСО ЛЖ. Другими словами, при оценке ответа в течение первых шести месяцев после имплантации они были бы идентифицированы как нереспондеры.

Сопоставимость ответа на СРТ при использовании клинических и эхокардиографических критериев ответа

У 141 пациента с ХСН с QRS 130 м/сек и более (109 мужчин и 32 женщины) ответ на СРТ оценивался по следующим критериям: ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ, КСО ЛЖ. Распределение вариантов ответа при использовании разных критериев представлено на рисунке 12.

Анализе коэффициента κ установил слабую согласованность (каппа Коэна 0,5) между эхокардиографическими критериями (динамика КСО ЛЖ и ФВЛЖ) и отсутствие согласованности между эхокардиографическими критериями и оценкой динамики ФК по NYHA в качестве критерия ответа на СРТ (каппа Коэна менее 0,2) (таблица 8).

Таблица 8

Степень согласованности критериев ответа на СРТ (каппа Коэна)

Критерий, используемый для оценки ответа на СРТ	Динамика ФВЛЖ	Динамика ФК по NYHA
Динамика КСО ЛЖ	0,591	0,192
Динамика ФВЛЖ	-	0,168

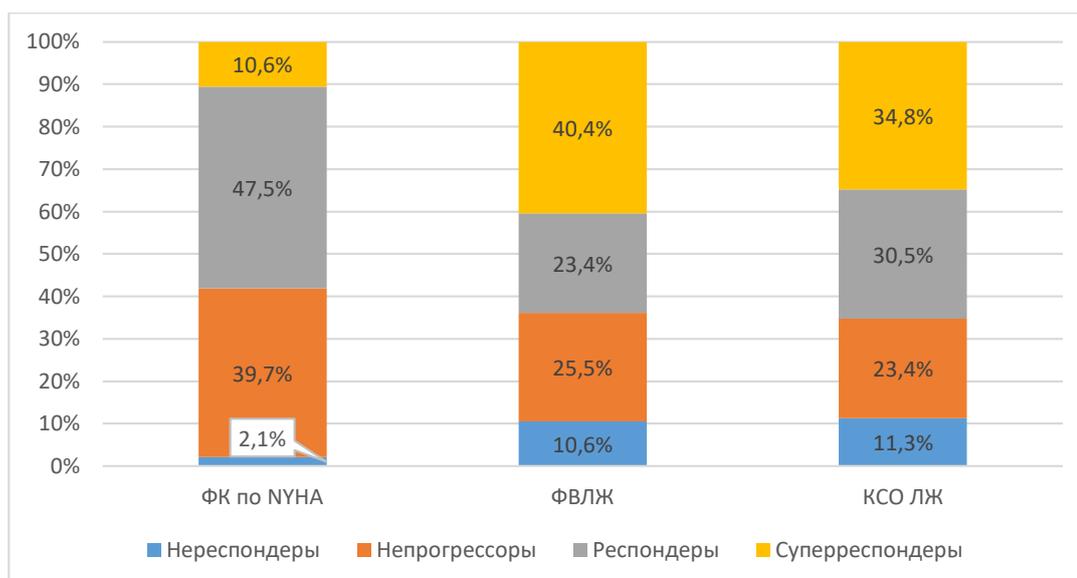


Рис. 12. Распределение ответа на СРТ при использовании разных критериев.

Пятьдесят пять пациентов (39%) умерли в течение периода наблюдения. Корреляционный анализ выявил значимую умеренную обратную корреляцию общей смертности с ответом, оцененным по динамике КСО ЛЖ и слабую обратную корреляцию с ответом, оцененным по динамике ФВЛЖ, связь с динамикой ФК по NYHA была незначимой (таблица 9).

Таблица 9

Связь критериев ответа с общей смертностью

Критерий, используемый для оценки ответа на СРТ	Динамика КСО ЛЖ	Динамика ФВЛЖ	Динамика ФК по NYHA
5-летняя смертность	$r=-0,547$ $p<0,001$	$r=-0,404$ $p<0,001$	$r=-0,109$ $p=0,298$

Цель СРТ может отличаться у разных пациентов, что создает определенные трудности в оценке эффективности СРТ в реальной клинической практике. Что важнее, улучшить качество жизни или продлить жизнь пациенту с выраженной ХСН? В реальной клинической практике большинство врачей ориентируются на улучшение качества жизни и улучшение функциональных показателей. Для пациентов с ХСН уменьшение симптомов и повышение толерантности к физической нагрузке также имеют ведущее значение для оценки эффективности терапии. В то же время, это не всегда верно, так как ответ на бивентрикулярную стимуляцию, характеризующийся улучшением клинических и функциональных показателей не всегда связан с лучшей выживаемостью, что было подтверждено и в нашем исследовании.

Таким образом сопоставимость результатов оценки эффективности СРТ при использовании разных критериев является низкой. Динамика КСО ЛЖ имеет наиболее сильную связь с 5-летней смертностью в сравнении с другими критериями.

Структура вариантов ответа на СРТ, определяемого по динамике КСО ЛЖ

Для выявления клинических и морфо-функциональных особенностей пациентов, а также оценки отдаленной выживаемости в зависимости от выраженности обратного ремоделирования ЛЖ (динамика КСО ЛЖ) на фоне СРТ пациенты были разделены на четыре группы: нереспондеры ($n=25$; 11,8%), непрогрессоры ($n=51$; 24,1%), респондеры ($n=63$; 29,7%) и суперреспондеры ($n=73$; 34,4%).

Исходно по основным клиническим характеристикам и сопутствующей патологии статистически значимых различий между непрогрессорами и респондерами, а также непрогрессорами и нереспондерами выявлено не было. Непрогрессоры значимо не отличались от других групп по ширине комплекса QRS и наличию БЛНПГ.

Срок наступления наилучшего ответа на СРТ у непрогрессоров составил 5,5 [3,0;12,0] месяца, у респондеров – 11,0 [3,0;20,0] месяца ($p=0,108$ в сравнении с непрогрессорами), у суперреспондеров 20,0 [14,0;24,0] месяца ($p<0,001$ в сравнении с непрогрессорами).

Были выявлены значимые отличия отдаленной выживаемости между нереспондерами и непрогрессорами и сопоставимые уровни выживаемости между непрогрессорами и респондерами (рисунок 13).

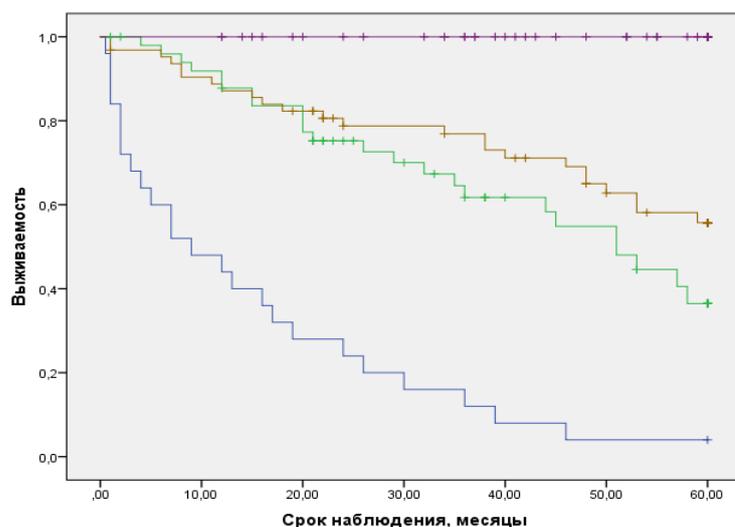


Рис. 13. Выживаемость пациентов в зависимости от выраженности снижения КСО ЛЖ: синий – нереспондеры (4,0%), зеленый – непрогрессоры (52,9%), коричневый – респондеры (61,9%), фиолетовый – суперреспондеры (100,0%). Log rank test: нереспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,001$, непрогрессоры vs респондеры $p=0,399$; суперреспондеры в сравнении со всеми группами $p<0,001$.

В динамике все группы, кроме группы нереспондеров, продемонстрировали значимое уменьшение КСО ЛЖ и увеличение ФВЛЖ (рисунок 14, 15). Наилучшая динамика функциональных показателей наблюдалась у суперреспондеров.

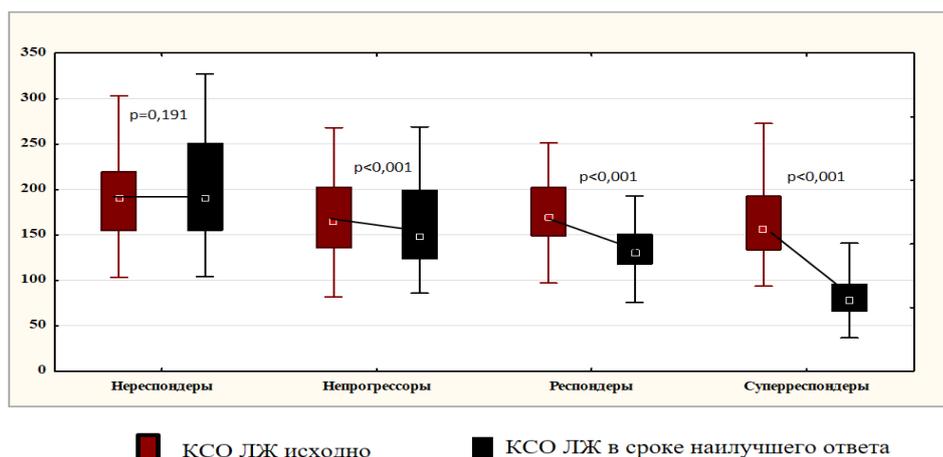


Рис. 14. Динамика КСО ЛЖ в группах.

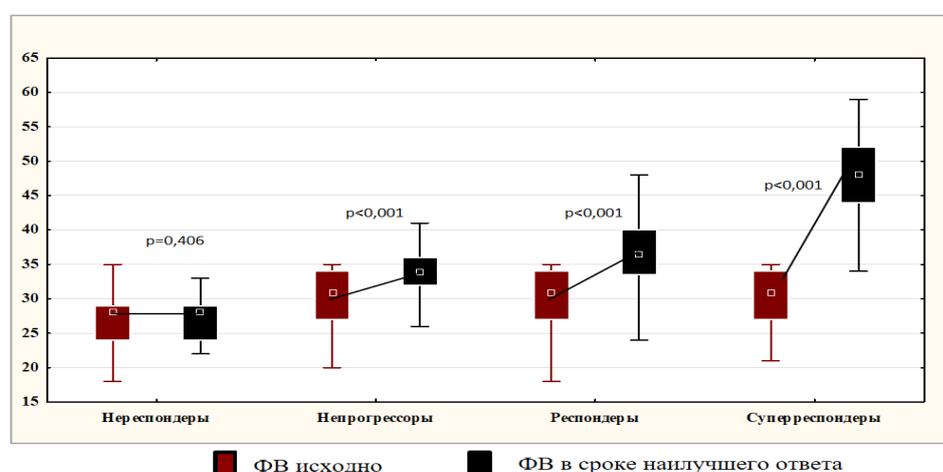


Рис. 15. Динамика ФВЛЖ в группах.

Полученные результаты подтверждают предположение о том, что деление пациентов на респондеров и нереспондеров представляется не вполне верным. Группа нереспондеров со снижением КСО ЛЖ <15% не является однородной, при выделении истинных нереспондеров, пациентов, у которых на фоне СРТ наблюдается дальнейшее прогрессирование ХСН, становится очевидным, что непрогрессоры более схожи с группой респондеров.

Таким образом, с учетом естественного течения ХСН, стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования ремоделирования ЛЖ и снижения ФВЛЖ уже являются хорошим результатом, а такие пациенты не должны классифицироваться как нереспондеры.

Клинико-функциональные особенности пациентов с суперответом на СРТ и возможность прогнозирования суперответа

Из 212 пациентов, включенных в регистр 73 пациента (34,4%) были суперреспондерами (рисунок 16).

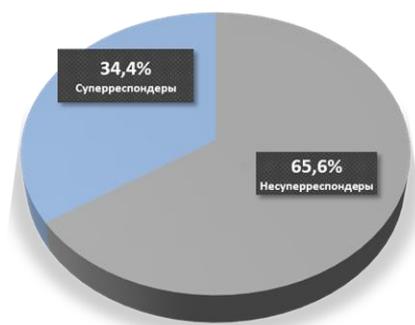


Рис. 16. Частота встречаемости суперответа.

Среди суперреспондеров был значимо больший процент женщин ($p=0,001$), они чаще имели II ФК ХСН по NYHA ($p=0,005$), реже – ИМ в анамнезе ($p<0,001$). Группы были сопоставимы по наличию БЛНПГ и ширине комплекса QRS. В то же время, количество пациентов с $QRS \geq 150$ мс было значимо большим среди суперреспондеров ($p=0,031$). Группы суперреспондеров и несуперреспондеров были сопоставимы по принимаемой медикаментозной терапии.

В динамике в обеих группах наблюдалось значимое увеличение ФВЛЖ, однако эти изменения были значимо более выражены у суперреспондеров (таблица 10).

Таблица 10

Динамика эхокардиографических показателей в группах

Признак	Суперреспондеры	Несуперреспондеры	p
▲ ФВЛЖ, %	15,5 [12,8;22,0]	5,0 [3,0;9,3]	<0,001
▲ КСО ЛЖ, %	-41,5[-44,8;-38,2]	-15,4 [-22,2;-9,3]	<0,001

Ни один из пациентов с суперответом не умер в течение 5 лет наблюдения, выживаемость пациентов без суперответа составила 48,2% (log rank test $p<0,001$) (рисунок 17).

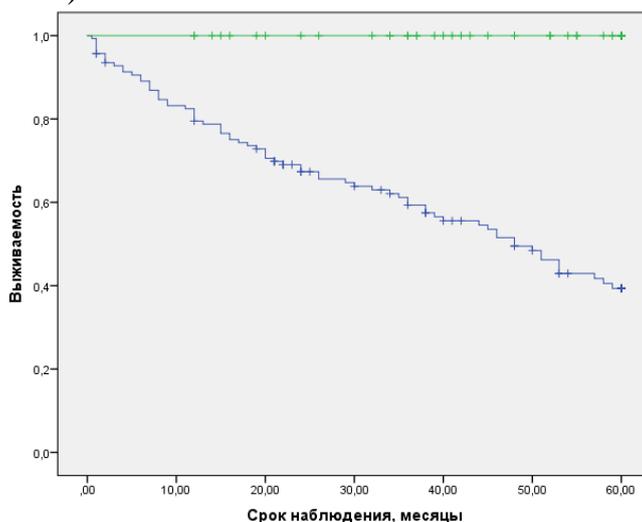


Рис. 17. Выживаемость пациентов в группах: зеленый – суперреспондеры, синий – несуперреспондеры (100% vs 48,2%; log rank test $p<0,001$).

Дополнительно были оценены показатели механической диссинхронии по результатам двух- и трехмерной эхокардиографии. Значимые отличия были выявлены по длительности периода аортального предызгнания и величине SDI (таблица 11).

Таблица 11

Показатели механической диссинхронии в группах

Показатель	Суперреспон- деры	Несуперре- спондеры	p
Септально-латеральная задержка (M-режим), мс	131,9±78,2	121,2±69,8	0,590
SDI, %	10,1 [7,2;13,2]	6,2 [3,5;8,9]	0,005
Период аортального предызгнания, мс	153,3±35,9	129,3±28,7	0,006
Механическая межжелудочковая задержка, мс	56,0 [44,3;70,0]	27,5 [15,0;70,3]	0,144
Максимальная межсегментарная задержка по данным TDI, мс	84,5±58,3	68,8±52,7	0,237
Межжелудочковая задержка по данным TDI, мс	90,4±45,6	84,1±51,5	0,737

При включении в логистическую регрессию основных клинических и функциональных показателей, а также показателей механической диссинхронии, по которым были выявлены значимые отличия между группами (длительность периода аортального предызгнания, SDI) были выявлены признаки, ассоциированные с развитием суперответа: возраст (ОШ 1,094; 95% ДИ 1,009 – 1,186; p=0,030), длительность периода аортального предызгнания (ОШ 1,024; 95% ДИ 1,004 – 1,044; p=0,017) и исходный уровень NT-proBNP (ОШ 0,628; 95% ДИ 0,414 – 0,953; p=0,028). На основании результатов регрессии была разработана формула для прогнозирования суперответа: $P=1/(1+e^{-F})$, где $F = -7,449 + 0,024 \times \text{Длительность периода аортального предызгнания (мс)} - 0,466 \times \text{NT-proBNP (нг/мл)} + 0,090 \times \text{Возраст (годы)}$, e – математическая константа, равная 2,718. Значение P больше 0,5 позволяет прогнозировать суперответ на СРТ с чувствительностью 82,1% и специфичностью 71,9% (AUC 0,827; p<0,001).

На основе разработанного способа прогнозирования суперответа было создано мобильное приложение для iOS, Android и модуль для программного продукта 1С: Медицина. На рисунке 18 представлен пользовательский интерфейс мобильного приложения (рисунок 18 А) и пользовательский интерфейс внешней обработки для 1С (рисунок 18 В).

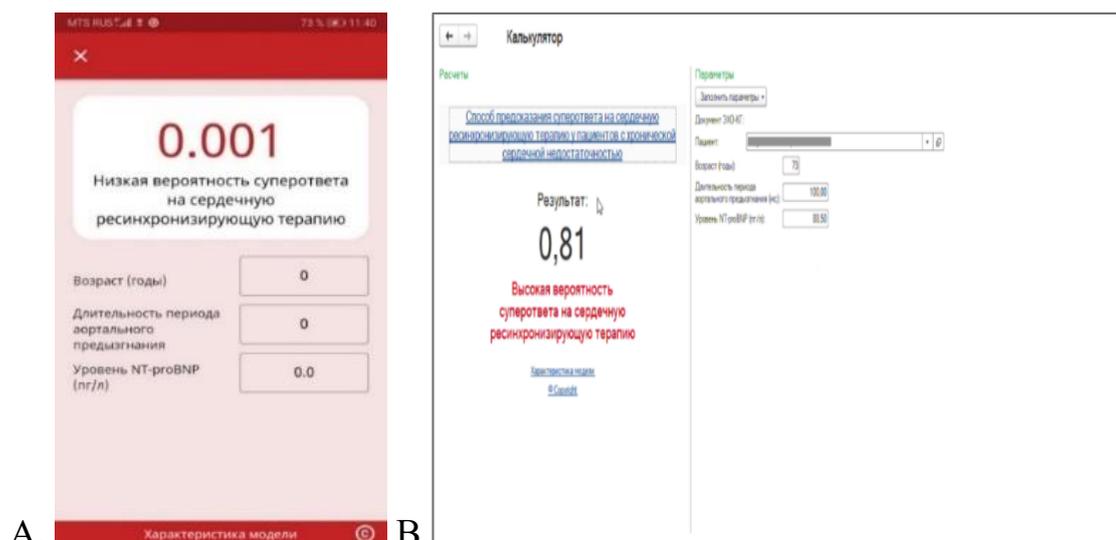


Рис. 18. Пользовательский интерфейс мобильного приложения (А) и внешней обработки для 1С: Медицина (В): поля для ввода количественных показателей и окно для вывода результата.

Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ

Для создания комплексной модели прогнозирования 5-летней выживаемости на фоне СРТ группа из 141 пациента с ХСН с $QRS \geq 130$ мс была разделена на обучающую выборку – 95 пациентов (73,8%), и тестовую выборку – 46 пациентов (26,2%), которые были сопоставимы по основным клиническим, морфо-функциональным показателям и принимаемой медикаментозной терапии.

На основании унивариантного анализа были выявлены факторы, ассоциированные с 5-летней выживаемостью, затем значимые факторы были включены в мультивариантный анализ. Используя алгоритм принудительного включения для всех факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью (мужской пол, наличие ИМ в анамнезе, наличие АГ, $QRS < 150$ мс, отсутствие БЛНПГ, при наличии синусового ритма $PR \geq 200$ мс /при наличии ФП отсутствие РЧА, ФК по NYHA III,IV, ФВЛЖ $< 30\%$, КДО ЛЖ $\geq 235,0$ мл, NT-proBNP $\geq 2692,0$ нг/мл), был рассчитан вес каждой переменной в модели, его β -коэффициент, и также преобразован в баллы (таблица 12).

Значение индекса в 45 баллов было принято в качестве порогового значения. По результатам ROC-анализа AUC составила 0,873 ($p < 0,001$), чувствительность – 82,4%, специфичность – 67,2%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (рисунок 19 А). Применение индекса на тестовой выборке (рисунок 19 В) продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,718; $p = 0,020$; чувствительность – 71,4%, специфичность – 62,5%).

Таблица 12

Результаты регрессии Кокса с преобразованием полученных β -коэффициентов в баллы

Показатель	β -коэффициент	Баллы
Мужской пол	0,744	13
Наличие ИМ в анамнезе	1,184	21
Наличие АГ	0,884	16
ФК ХСН по NYHA III, IV	0,302	5
Отсутствие БЛНПГ	0,431	8
PR \geq 200 мс	1,529	27
Отсутствие РЧА при ФП	1,105	20
QRS $<$ 150 мс	0,056	1
ФВЛЖ $<$ 30%	0,533	10
КДО ЛЖ \geq 235,0 мл	0,267	5
NT-proBNP \geq 2692,0 нг/мл	0,331	6

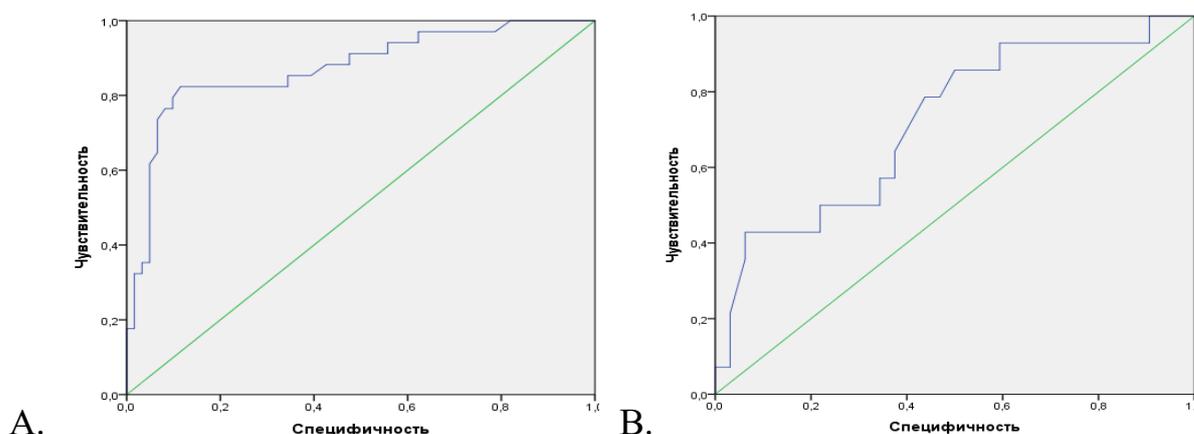


Рис. 19. ROC-анализ в обучающей (А) и тестовой (В) выборках.

У пациентов со значением индекса $<$ 45 баллов ($n=46$) 5-летняя выживаемость составила 87,0%, у пациентов со значениями индекса \geq 45 баллов ($n=49$) – 42,9% (log rank test $p<0,001$) (рисунок 20).

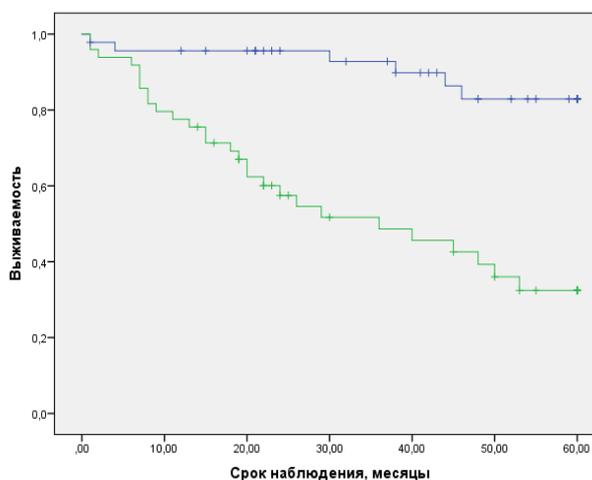


Рис. 20. Выживаемость пациентов в зависимости величины индекса: синий – $<$ 45 баллов (87,0%), зеленый – \geq 45 баллов (42,9%); log rank test $p<0,001$.

Частота имплантации комбинированных СРТ-Д систем не отличалась значимо между группами: СРТ-Д системы имплантировались в 63,0% случаев у пациентов со значениями индекса <45 баллов, в 69,4% случаев при значении индекса ≥ 45 баллов ($p=0,513$).

Выживаемость в течение 1 года у пациентов со значениями индекса <45 баллов составила 95,7%, у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов – 77,6%; log rank test $p=0,012$.

Дополнительно была выделена группа пациентов со II-IV ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс и БЛНПГ при наличии синусового ритма ($n=48$). Пятилетняя выживаемость пациентов со значениями индекса <45 баллов ($n=30$) составила 93,3%, у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов ($n=18$) – 44,4% (log rank test $p<0,001$) (рисунок 21).

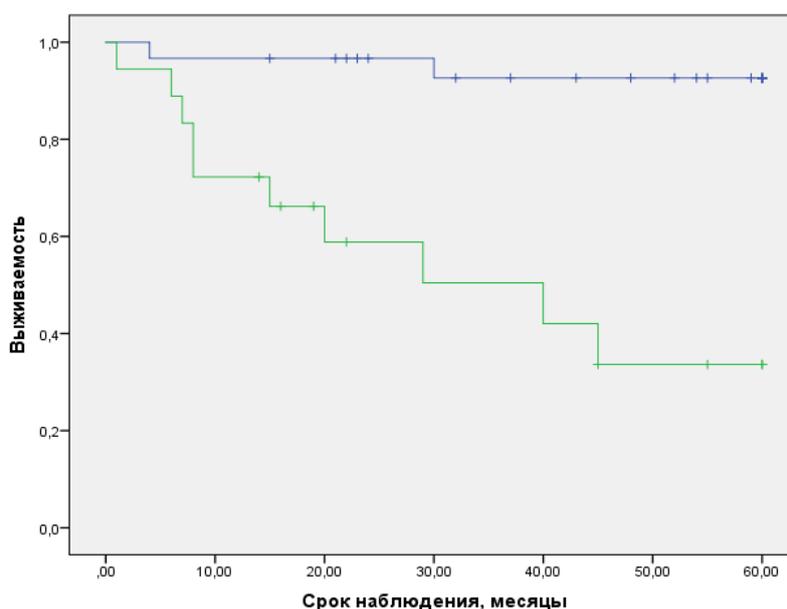


Рис. 21. Выживаемость пациентов с показаниями для имплантации уровня доказательности IA в зависимости от величины индекса: синий – <45 баллов (93,3%), зеленый – ≥ 45 баллов (44,4%); log rank test $p<0,001$.

Выживаемость пациентов с показаниями класса IA в течение 1 года также значимо различалась между группами и составила 96,7% у пациентов со значениями индекса <45 баллов, и 72,2% – у пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов (log rank test $p=0,015$).

С помощью ROC-анализа оценили эффективность индекса в прогнозировании смертности в течение 1 года. Площадь под ROC-кривой $AUC=0,811$ ($p<0,001$), чувствительность составила 84,6%, специфичность – 58,1%, что соответствует очень хорошему качеству модели.

Структура эхокардиографического ответа на СРТ значимо различалась между группами пациентов: среди пациентов со значениями индекса <45 значимо чаще встречались суперреспондеры (54,0% vs 25,0; $p=0,003$), реже встречали нереспондеры (4,0% vs 20,0%; $p=0,019$) (рисунок 22).

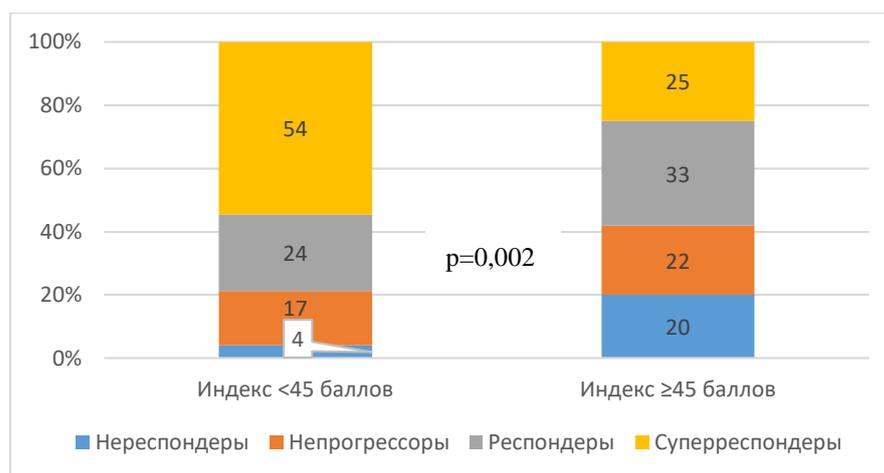


Рисунок 22. Структура ответа на СРТ в группах в зависимости от величины индекса.

По результатам регрессионного анализа была рассчитана вероятность развития суперответа при значении индекса <45 баллов (ОШ 5,591 95% ДИ 2,155 – 14,502; $p < 0,001$). По результатам ROC-анализа AUC составила 0,745 (чувствительность – 63,8%, специфичность – 70,3%; $p < 0,001$), что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели.

У пациентов со значениями индекса ≥ 45 баллов повышались шансы отсутствия ответа на СРТ (нереспондеры) (ОШ 5,641 95% ДИ 1,164 – 27,337; $p = 0,032$). По результатам ROC-анализа чувствительность составила 83,3%, специфичность – 54,2%, AUC 0,790 ($p = 0,001$), что также соответствует хорошему качеству модели.

Возможность расчета разработанного индекса прогнозируемого ответа на СРТ была реализована в виде мобильного приложения, доступного для iOS и Android.

Таким образом, создан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий комплекс показателей. Индекс персонифицированного отбора на СРТ с высокой степенью точности позволяет прогнозировать выживаемость на фоне СРТ в течение 1 и 5 лет, а также развитие ответа и суперответа на СРТ.

ВЫВОДЫ

1. Отбор пациентов с ХСН на проведение СРТ с учетом действующих критериев отбора не позволяет прогнозировать 5-летнюю выживаемость. У пациентов с ХСН при наличии синусового ритма установлены статистически значимые ассоциации ФК ХСН по NYHA (ОШ 2,101 95% ДИ 1,242 – 3,553; $p = 0,006$), БЛНПГ (ОШ 0,437 95% ДИ 0,193 – 0,987; $p = 0,046$) и ФВЛЖ (ОШ 0,909 95% ДИ 0,838 – 0,986; $p = 0,021$) с 5-летней выживаемостью. У пациентов с ФП только проведение РЧА АВ-соединения (ОШ 0,248 95% ДИ 0,070 – 0,871; $p = 0,030$) ассоциируется с 5-летней выживаемостью.

2. Среди пациентов с ХСН и наличием синусового ритма женщины имеют значимо лучший эффект СРТ, проявляющийся более выраженным снижением КСО ЛЖ ($p < 0,001$), увеличением ФВЛЖ ($p < 0,001$), большей частотой развития суперответа ($p = 0,004$), а также лучшей отдаленной выживаемостью в сравнении с мужчинами ($p = 0,027$). У мужчин наличие ИМ в анамнезе (HR 4,010 95% CI 1,052 – 15,281; $p = 0,042$) и ФВЛЖ $\leq 30\%$ (HR 10,771 95% CI 1,368 – 84,759; $p = 0,024$) ассоциируются с повышенным риском смерти в течение 5 лет на фоне проведения бивентрикулярной кардиостимуляции.
3. У пациентов с ХСН с синусовым ритмом, имеющих показания для СРТ, частота встречаемости АВ-блокады I степени составляет 39% (95% ДИ 25,9 – 52,1), независимо от ширины комплекса QRS наличие АВ-блокады I степени ассоциируется с меньшей 5-летней выживаемостью на фоне проведения бивентрикулярной кардиостимуляции (ОШ 1,849 95% ДИ 1,030 – 3,318; $p = 0,039$).
4. Частота встречаемости синдрома немогности у пациентов с ХСН, имеющих показания для СРТ, составляет 47% (95% ДИ 36,0 – 58,0). Среди компонентов синдрома немогности наиболее часто встречаются: АГ (100%), гиперлипидемия (81%), трудности при подъеме по лестнице (65%) и прогулках (90%), необходимость в посторонней помощи при подъеме с кровати и принятии лекарств (81%). У пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ наличие синдрома немогности является независимым предиктором худшей 5-летней выживаемости (ОШ 6,108 95% ДИ 2,207 – 16,907; $p < 0,001$).
5. При оценке согласованности критериев ответа на СРТ выявлены слабая согласованность между динамикой ФВЛЖ и динамикой КСО ЛЖ (каппа Коэна 0,5) и отсутствие согласованности между эхокардиографическими критериями ответа и динамикой ФК ХСН по NYHA (каппа Коэна менее 0,2). Динамика КСО ЛЖ имеет наиболее сильную корреляцию с общей смертностью ($r = -0,547$; $p < 0,001$) в сравнении с другими критериями ответа СРТ.
6. У 60% пациентов с ХСН наилучший ответ на СРТ развивается в сроке $18,8 \pm 6,1$ месяца после имплантации, что соответствует отдаленному периоду наблюдения. При этом 58% (95% ДИ 38,7 – 76,7) респондеров и 100% суперреспондеров демонстрируют наилучший ответ на СРТ в отдаленном периоде наблюдения. Проведение РЧА АВ-соединения при ФП и $QRS \geq 150$ мс ассоциируются с отдаленным наступлением ответа на СРТ.
7. Непрогрессоры демонстрируют значимое улучшение ФВЛЖ ($p < 0,001$) уменьшение ФК ХСН по NYHA ($p < 0,001$) в сравнении с исходными значениями, а также уровень отдаленной выживаемости сопоставимый с таковым у респондеров ($p = 0,399$). У нереспондеров отсутствует положительная динамика ФК ХСН по NYHA ($p = 0,739$), ФВЛЖ ($p = 0,406$) и КСО ЛЖ ($p = 0,191$), а также определяется худшая выживаемость по сравнению с непрогрессорами ($p < 0,001$).

8. Среди пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ частота встречаемости суперответа составляет 34,4% (95% ДИ 27,8 – 41,1). Суперреспондеры демонстрируют лучшую динамику ФВЛЖ ($p < 0,001$) и NT-proBNP ($p < 0,001$) на фоне бивентрикулярной кардиостимуляции, а также лучшую 5-летнюю выживаемость ($p < 0,001$) в сравнении с несуперреспондерами. Разработанная модель, включающая данные о возрасте пациента (ОШ 1,094; 95% ДИ 1,009 – 1,186; $p = 0,030$), длительности периода аортального предызгнания (ОШ 1,024; 95% ДИ 1,004 – 1,044; $p = 0,017$) и уровне NT-proBNP ОШ 0,628; 95% ДИ 0,414 – 0,953; $p = 0,028$) позволяет прогнозировать развитие суперответа на СРТ с чувствительностью 82% и специфичностью 72% (AUC 0,827; $p < 0,001$).
9. Разработан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий показатели: пол, наличие ИМ в анамнезе, наличие АГ, ширина комплекса QRS, длина интервала PR, ФК ХСН по NYHA, сердечный ритм, величины ФВЛЖ, КСО ЛЖ, уровень NT-proBNP. Значение индекса ≥ 45 баллов позволяет прогнозировать 5-летнюю выживаемость на фоне бивентрикулярной стимуляции (чувствительность – 82,4%, специфичность – 67,2%, AUC 0,873; $p < 0,001$) и выживаемость в течение 1 года (чувствительность – 84,6%, специфичность – 58,1%, AUC=0,811; $p < 0,001$), а также развитие ответа (чувствительность – 83,4%, специфичность – 54,2%, AUC 0,790; $p = 0,001$) и суперответа (чувствительность – 63,8%, специфичность – 70,3%, AUC 0,745; $p < 0,001$) на СРТ, в том числе у пациентов с показаниями для проведения СРТ уровня доказательности IA.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При отборе пациентов с ХСН на СРТ не следует ограничиваться четырьмя критериями отбора. Всем пациентам с ХСН со II-IV ФК ХСН по NYHA при снижении ФВЛЖ $\leq 35\%$ и QRS ≥ 130 мс при отборе на СРТ рекомендуется оценивать индекс немогности на основании комплексного подхода, включающего субъективную оценку ограничений в привычной физической активности, а также наличие сопутствующей патологии. Значение индекса немогности $\geq 0,375$ позволит на дооперационном этапе выявить пациентов с высоким риском смертности.
2. Пациентам с ХСН с синусовым ритмом при отборе на СРТ рекомендуется учитывать наличие АВ-блокады I степени в качестве фактора, ассоциированного с неблагоприятным прогнозом. У пациентов с ФП для достижения лучшего эффекта СРТ целесообразно проведение РЧА АВ-соединения.
3. Ответ на СРТ следует оценивать на каждом плановом визите с учетом индивидуальных параметров, включающих субъективное улучшение самочувствия, улучшение ФК ХСН по NYHA, ФВЛЖ, снижение КСО ЛЖ.
4. С учетом прогрессирующего течения ХСН, стабилизацию состояния с развитием незначительного обратного ремоделирования ЛЖ следует рассматривать как вариант положительного ответа на СРТ. К нереспондерам

следует относить пациентов с увеличением КСО ЛЖ в динамике, дальнейшим снижением ФВЛЖ, то есть, пациентов, у которых несмотря на проведение СРТ наблюдается прогрессирование ХСН.

5. У всех пациентов с ХСН при отборе на СРТ следует оценивать индекс персонифицированного отбора. У пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$, QRS >130 мс независимо от наличия БЛНПГ при значениях индекса, превышающих 45 баллов, вопрос о необходимости проведения СРТ должен решаться индивидуально.

ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в аналитические базы Scopus, WoS

1. Кузнецов В. А., Малишевский Л. М., Тодосийчук В. В., **Солдатова А. М.** Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 7. – С. 78–85.
2. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н., Криночкин Д. В., Дьячков С. М. Всегда ли недостаточная динамика параметров левого желудочка свидетельствует о плохом ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию? // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 12. – С. 10–15.
3. Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., **Солдатова А. М.**, Сапожникова А. Д., Енина Т. Н. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 1. – С. 5–11.
4. Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Сапожникова А. Д., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н. Динамика качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 11S. – С. 36–43.
5. Енина Т. Н., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Петелина И. С., Криночкин Д. В., Дьячков С. М., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю. Взаимосвязь уровня половых гормонов у мужчин с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию // Кардиология. – 2018. – №7. – С. 24–35.
6. Kuznetsov V. A., **Soldatova A. M.**, Kasprzak J. D., Krinochkin D. V., Melnikov N. N. Echocardiographic markers of dyssynchrony as predictors of super-response to cardiac resynchronisation therapy—a pilot study // Cardiovascular ultrasound. – 2018. – Vol. 16. – №. 1. – P. 1–7.
7. Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Y. A., **Soldatova A. M.**, Enina T. N. Depression and all-cause mortality in patients with congestive heart failure and

- an implanted cardiac device // Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. – 2018. – Vol. 46. – № 6. – P. 479–487.
8. Enina T. N., Kuznetsov V. A., **Soldatova A. M.**, Petelina T. I., Krinochkin D. V., Richkov A. Yu, Nochrina O. Yu. Gender in cardiac resynchronisation Therapy // J Cardiovasc Thorac Res. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 197–202.

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК

9. **Солдатова А. М.**, Кузнецов В. А., Андреева А. А. Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41. – №. 1. – С. 100–108.
10. Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В. Взаимосвязь механических паттернов блокады левой ножки пучка Гиса и суперответа при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – С.14.
11. Кузнецов В. А., Гапон Л. И., Малишевский Л. М., Лобунцов Д. С., Дзябенко Е. А., **Солдатова А. М.**, Пушкарев Г. С., Тодосийчук В. В., Ярославская Е. И. Использование математических моделей в кардиологии: от формул к реальной клинической практике // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35. – №. 4. – С. 39–48.
12. **Солдатова А. М.**, Кузнецов В. А., Богданова Д. С., Бензинеб Ф. Т. Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 8 – С. 3685.
13. **Солдатова А. М.**, Кузнецов В. А., Гизатулина Т. П., Малишевский Л. М., Дьячков С. М. Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 25(1). – С. 3348.
14. Широков Н. Е., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В. Систолическая фракция утолщения межжелудочковой перегородки как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию – концепция спиральной желудочковой ленты // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 40–46.
15. Кузнецов В. А., Енина Т. Н., **Солдатова А. М.**, Петелина Т. И., Дьячков С. М., Саламова Л. А. Мультимаркерный подход к оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с синусовым ритмом // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 21–29.

16. Кузнецов В. А., Широков Н. Е., **Солдатова А.М.**, Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Динамика механической диссинхронии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 10. – № 178. – С. 105–112.
17. Широков Н. Е., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В., Малишевский Л. М. Сравнительный анализ пациентов при сердечной ресинхронизирующей терапии в зависимости от наличия септального флеша при коротком периоде наблюдения // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23. – № 3. – С. 44–53.
18. Широков Н. Е., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Динамика механической диссинхронии у пациентов с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33. – № 2. – С. 49–50.
19. **Солдатова А. М.**, Кузнецов В. А., Криночкин Д. В., Енина Т. Н., Широков Н. Е. Прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Медицинская визуализация. – 2018. – № 3. – С. 49–59.
20. Енина Т. Н., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Петелина Т. И., Криночкин Д. В., Дьячков С. М., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю. Уровень тестостерона в качестве предиктора ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник аритмологии. – 2018. – № 91. – С. 21–26.
21. Кузнецов В. А. Широков Н. Е., **Солдатова А. М.**, Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Механическая диссинхрония как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения. Кардиология: новости, мнения, обучение // 2017. – Т. 4. – № 15. – С. 24–29.
22. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В., Енина Т. Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? // Журнал Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18. – № 3. – С. 172–177.
23. Фишер Я. А., Пушкарев Г. С., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н., Сапожникова А. Д., Кузнецов В. А. Прогностическая роль депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших операцию по имплантации кардиологических электронных устройств // Журнал Сердце. – 2017. – № 2. – С. 98–102.
24. Енина Т. Н., Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Петелина Т. И., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Нохрина О. Ю. Биохимические аспекты гендерных различий ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию // Журнал Сердце. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 103–109.
25. Кузнецов В. А., Широков Н. Е., **Солдатова А. М.**, Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Механическая диссинхрония как предиктор суперответа на

- сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник аритмологии. – 2017. – № 88. – С. 36–41.
26. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Малишевский Л. М. Использование параметров комплекса QRS электрокардиограммы при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник аритмологии. – 2017. – №. 87 – С. 42–49.
27. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В., Енина Т. Н. Выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью с различными сроками наступления пика ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16. – № 6. – С. 339–343.
28. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н., Петелина Т. И. Натрийуретический пептид и медиаторы воспаления у пациентов с различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 88–92.
29. Кузнецов В. А., Мельников Н. Н., Криночкин Д. В., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н. «Суперответ» на сердечную ресинхронизирующую терапию у больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16. – № 3. – С. 131–136.
30. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.** Влияние сердечной ресинхронизирующей терапией больных хронической сердечной недостаточностью на уровень нейрогуморальной активности и процессы системного воспаления // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15. – № 5. – С. 301–304.
31. Кузнецов В. А., Юркина Ю. А., Криночкин Д. В., **Солдатова А. М.**, Колунин Г. В., Енина Т. Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при изолированной диастолической механической диссинхронии у больного с хронической сердечной недостаточностью // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С. 110–117.
32. Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Енина Т.Н., Петелина Т.И., Криночкин Д.В. Динамика медиаторов воспаления и уровня натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29. – № 3. – С. 46–50.

**Статья в зарубежном рецензируемом научном журнале,
входящим в иные аналитические базы**

33. **Soldatova A. M.**, Kuznetsov V. A., Krinochkin D. V., Enina T. N., Gorodniuk I. G. Late best response to cardiac resynchronization therapy is associated with better survival of patients with congestive heart failure // Current Research: Cardiology. – 2017. – Vol. 4. – №. 4. – P. 58–60.

Патенты на изобретения

34. Патент № 2623487 Российская Федерация МПК А61В 5/00 (2006.01), А61В 8/06 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Криночкин Д. В., Енина Т. Н., Петелина Т. И., Рычков А. Ю., Мельников Н. Н.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (RU) – Заявка: 2016111758; заявл. 29.03.2016; опубл. 26.06.2017 Бюл. № 18.
35. Патент № 2716479 Российская Федерация МПК А61В 5/00 (2006.01) А61В 8/06 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) А61В 5/00 (2019.05) А61В 8/06 (2019.05) G01N 33/49 (2019.05) Способ предсказания ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Кузнецов В. А., **Солдатова А. М.**, Енина Т. Н., Дьячков С. М., Петелина Т. И., Криночкин Д. В. заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (RU) – Заявка: 2018132770; заявл. 13.09.2018; опубл. 11.03.2020 Бюл № 8.
36. Патент № 2746530 (51) Российская Федерация МПК А61В 8/02 (2006.01) (52) СПК А61В 8/02 (2020.02) РФ Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Кузнецов В. А., Широков Н. Е., **Солдатова А. М.**, Дьячков С. М., Енина Т. Н., Криночкин Д. В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (RU) – Заявка: 2019126702; заявл. 22.08.2019; опубл. 15.04.2021 Бюл. № 11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АВ	– атриовентрикулярный
БЛНПГ	– блокада левой ножки пучка Гиса
ДИ	– доверительный интервал
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЛ	– интерлейкин
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КМП	– кардиомиопатия
КДО	– конечно-диастолический объем
КСО	– конечно-систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
ОШ	– отношение шансов
РЧА	– радиочастотная абляция
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
СРТ	– сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д	– комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиоверсии-дефибрилляции
ФП	– фибрилляция предсердий
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли – альфа
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
AUC	– площадь под кривой (area under curve)
HR	– отношение рисков (hazard ratio)
iOS	– iPhone operating system
NT-proBNP	– N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)
ROC	– receiver operating characteristics
SDI	– систолический индекс диссинхронии (systolic dyssynchrony index)
TDI	– тканевая доплерография (Tissue Doppler imaging)