

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ  
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО  
ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИДЕАЛ

Н.Н.Илов<sup>1,2</sup>, О.В.Пальникова<sup>1,2</sup>, Д.Р.Стомпель<sup>1,2</sup>, Д.А.Зорин<sup>1,2</sup>, Е.И.Романцов<sup>2</sup>, М.Г.Терентьева<sup>2</sup>,  
А.М.Абдулкадыров<sup>2</sup>, Д.Р.Паскеев<sup>2</sup>, Е.А.Куликова<sup>2</sup>, Д.О.Климчук<sup>2</sup>, О.В.Петрова<sup>1,2</sup>, А.А.Нечепуренко<sup>2</sup>,  
В.Н.Колесников<sup>2</sup>, С.А.Бойцов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ, Россия, Астрахань, Бакинская, д. 121; <sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роцца, д. 4;  
<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

**Цель.** Разработать дополнительные критерии отбора пациентов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) на основании стратификации риска возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ).

**Материал и методы исследования.** Полный протокол исследования прошел 451 больной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНФВ) левого желудочка, направленный для установки ИКД для первичной профилактики ВСС. Участники исследования были подвергнуты предимплантационному скринингу клинических, инструментальных и лабораторных показателей, проспективному наблюдению в течение 24 месяцев для регистрации впервые возникшего устойчивого пароксизма ЖТ либо обоснованной электротерапии ИКД. Для решения поставленной задачи были сформированы обучающая и тестовая выборки.

**Результаты исследования.** Исследуемая аритмическая конечная точка была зарегистрирована у 84 больных (26%) в обучающей группе и у 35 больных (27%) в тестовой выборке. 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 (наличие поражения коронарных артерий, артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений в покое  $> 80$  уд/мин), электрокардиографические показатели (наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса по критериям Strauss, продолжительность зубца Р (отв. II)  $> 120$  мс либо наличие фибрилляции предсердий (в случае постоянной формы), индекс сердечного электрофизиологического баланса - ICЕВ  $> 3,1$ , эхокардиографические параметры (наличие эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, глобальный продольный стрейн  $\geq$  минус 6%), лабораторные показатели (галактин-3  $> 12$  нг/мл, sST-2  $> 35$  нг/мл, NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса - индекса аритмического риска (ИАР). Значения ИАР  $> 5$  баллов позволяют прогнозировать двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНФВ с чувствительностью 78,6% и специфичностью 64,3% ( $AUC = 0,788 \pm 0,028$ , 95% доверительный интервал (ДИ): 0,732-0,843;  $p = 0,0001$ ). Применение ИАР у больных тестовой выборки продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании двухлетнего риска ЖТ ( $AUC = 0,652 \pm 0,053$  с 95% ДИ: 0,547-0,757;  $p = 0,008$ ).

**Заключение.** На основании полученных результатов был разработан прогностический индекс, позволяющий проводить персонализированную и своевременную оценку риска ЖТ у больных СНФВ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; прогнозирование; желудочковые тахикардии; внезапная сердечная смерть; имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** отсутствует.

**Рукопись получена:** 25.08.2024 **Исправленная версия получена:** 01.11.2024 **Принята к публикации:** 28.11.2024

**Ответственный за переписку:** Илов Николай Николаевич, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, О.В.Пальникова - ORCID ID 0000-0002-4476-5174, Д.Р.Стомпель - ORCID ID 0000-0002-2400-8045, Д.А.Зорин - ORCID ID 0000-0001-7167-4713, Е.И.Романцов - ORCID ID 0000-0002-8153-6637, М.Г.Терентьева - ORCID ID 0000-0001-6075-3133, А.М.Абдулкадыров - ORCID ID 0000-0003-3984-1678, Е.А.Куликова - ORCID ID 0009-0000-9726-0412, Д.О.Климчук - ORCID ID 0000-0003-1848-216X, О.В.Петрова - ORCID ID 0000-0003-3544-2266, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, В.Н.Колесников - ORCID ID 0009-0003-0637-1427, С.А.Бойцов - ORCID ID 0000-0001-6998-8406

**For citation:** Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, Зорин ДА, Романцов ЕИ, Терентьева МГ, Абдулкадыров АМ, Паскеев ДР, Куликова ЕА, Климчук ДО, Петрова ОВ, Нечепуренко АА, Колесников ВН, Бойцов СА. Стратификация риска возникновения желудочковых тахикардий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора

с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Результаты одноцентрового проспективного исследования ИДЕАЛ. *Вестник аритмологии*. 2024;31(4): 47-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1409>.

RISK STRATIFICATION FOR VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS AFTER CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IMPLANTATION FOR PRIMARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH: RESULTS OF THE IDEAL SINGLE-CENTER PROSPECTIVE STUDY

N.N.Ilov<sup>1,2</sup>, O.V.Palnikova<sup>1,2</sup>, D.R.Stoppel<sup>1,2</sup>, D.A.Zorin<sup>2</sup>, E.I.Romantsov<sup>2</sup>, M.G.Terent'eva<sup>2</sup>, A.M. Abdulkadyurov<sup>2</sup>, D.R.Paskeev<sup>2</sup>, E.A.Kulikova<sup>2</sup>, D.O.Klimchuk<sup>2</sup>, O.V.Petrova<sup>1,2</sup>, A.A.Nechepurenko<sup>2</sup>, V.N.Kolesnikov<sup>2</sup>, S.A.Boytsov<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>FSBEI of HE Astrakhan State Medical University, MH RF, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya str.; <sup>2</sup>FSBI "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the MH RF, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roshcha str.; <sup>3</sup>FSBI "NMRC of Cardiology named after acad. E.I.Chazov" of the MH RF, Russia, Moscow, 15A Academician Chazov str.

**Aim.** The aim of this study was to develop additional selection criteria for implanted cardioverter-defibrillator (ICD) implantation in the primary prevention of sudden cardiac death (SCD) based on the risk stratification for the development of sustained ventricular tachycardia (VT).

**Methods.** The study included 451 patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) who were referred for ICD implantation for primary prevention of SCD. Participants underwent pre-implantation screening of clinical, instrumental, and laboratory parameters, followed by prospective observation for 24 months to record the first occurrence of sustained VT or justified ICD therapy. To achieve the study's goal, training and test samples were formed.

**Results.** The arrhythmic endpoint was recorded in 84 patients (26%) in the training group and in 35 patients (27%) in the test group. Univariate analysis identified 11 factors with the highest predictive potential ( $p < 0.1$ ) associated with the occurrence of the studied endpoint. These included clinical data: coronary artery disease, arterial hypertension, resting heart rate  $> 80$  bpm; electrocardiographic parameters: complete left bundle branch block according to Strauss criteria, P-wave duration (lead II)  $> 120$  ms, or the presence of atrial fibrillation (in the case of persistent form), index of cardiac electrophysiological balance (ICEB)  $> 3.1$ ; echocardiographic parameters: presence of eccentric left ventricular hypertrophy, global longitudinal strain  $\geq$  minus 6%; laboratory markers: galectin-3  $> 12$  ng/ml, sST-2  $> 35$  ng/ml, NT-proBNP  $> 2000$  pg/ml. Based on the regression coefficients, points were assigned to each factor, and the sum of these points determined the value of a new proposed index - the arrhythmic risk index (ARI). ARI values  $> 5$  points predicted the two-year likelihood of VT in HFrEF patients with a sensitivity of 78.6% and specificity of 64.3% (AUC=0.788 $\pm$ 0.028 with 95% confidence interval (CI): 0.732-0.843;  $p=0.0001$ ). The application of ARI in the test group demonstrated good model performance in predicting two-year VT risk (AUC=0.652 $\pm$ 0.053 with 95% CI: 0.547-0.757;  $p=0.008$ ).

**Conclusion.** Based on the obtained results, a predictive index was developed, allowing for personalized and timely risk assessment of VT in patients with HFrEF.

**Key words:** chronic heart failure; prediction; ventricular tachyarrhythmias; sudden cardiac death; implantable cardioverter-defibrillators

**Conflict of Interest:** none.

**Funding:** none.

**Received:** 25.08.2024 **Revision received:** 01.11.2024 **Accepted:** 28.11.2024

**Corresponding author:** Ilov Nikolay, E-mail: nikolay.ilov@gmail.com

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, O.V.Palnikova - ORCID ID 0000-0002-4476-5174, D.R.Stoppel - ORCID ID 0000-0002-2400-8045, D.A.Zorin - ORCID ID 0000-0001-7167-4713, E.I.Romantsov - ORCID ID 0000-0002-8153-6637, M.G.Terent'eva - ORCID ID 0000-0001-6075-3133, A.M.Abdulkadyurov - ORCID ID 0000-0003-3984-1678, E.A.Kulikova - ORCID ID 0009-0000-9726-0412, D.O.Klimchuk - ORCID ID 0000-0003-1848-216X, O.V.Petrova - ORCID ID 0000-0003-3544-2266, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, V.N.Kolesnikov - ORCID ID 0009-0003-0637-1427, S.A.Boytsov - ORCID ID 0000-0001-6998-8406

**For citation:** Ilov NN, Palnikova OV, Stoppel DR, Zorin DA, Romantsov EI, Terent'eva MG, Abdulkadyurov AM, Paskeev DR, Kulikova EA, Klimchuk DO, Petrova OV, Nechepurenko AA, Kolesnikov VN. Risk stratification for ventricular tachyarrhythmias after cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death: results of the IDEAL single-center prospective study. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(4): 47-58. <https://doi.org/10.35336/VA-1409>.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) наряду с критической декомпенсацией сердечной деятельности является основной причиной сердечно-сосудистой смертности у больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка

(ЛЖ). Под ВСС понимают естественную смерть вследствие сердечной патологии, которой предшествовала внезапная потеря сознания в течение часа после возникновения острой симптоматики, когда о предшествующем заболевании сердца может быть известно,

но наступление смерти является неожиданным [1]. Понятие «внезапная сердечная смерть» основано на специфическом механизме смерти, а не на специфической причине. В подавляющем большинстве случаев механизмом остановки кровообращения являются желудочковые тахикардии (ЖТ) [2].

Преимущественно аритмогенный сценарий ВСС является основанием для профилактики таких событий с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Сегодня ИКД следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, имеющее значительную доказательную базу и высокий класс показаний [3, 4]. Анализ рандомизированных контролируемых исследований показал эффективность ИКД в первичной профилактике ВСС у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 35\%$  [5, 6].

Между тем, по мнению многих экспертов, определение показаний к интервенционной первичной профилактике ВСС только на основании ФВ ЛЖ требует пересмотра. В связи с этим поиск новых предикторов для выявления группы очень высокого риска ВСС среди больных СНнФВ признается актуальным и востребованным. Для решения этих задач в настоящее время наиболее перспективным является использование диагностических инструментов, направленных на поиск и идентификацию возможного морфологического и электрофизиологического субстрата, необходимого для реализации аритмогенного сценария ВСС [7]. О наличии такого аритмогенного потенциала можно судить по регистрации на электрокардиограмме удлинненного или укороченного корригированного интервала QT (QTcor) [8], изменению интервала от максимального значения до окончания Т волны (TrTe) [9], выявлению вольтажных признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) [10]. Простым в методологии и неинвазивным по характеру способом диагностики и терапевтического мониторинга миокардиального фиброза является определение концентрации циркулирующих в крови

профиброгенных биологических агентов, которые могут выступать индикаторами риска негативных клинических событий, включая ВСС [11]. Помочь в стратификации риска фатальных желудочковых аритмий могут параметры трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [12], использование технологии двухмерной деформации миокарда [13], методика контрастирования миокарда с помощью хелатных солей гадолиния во время магнитно-резонансной томографии сердца [14].

Высказывается мнение о необходимости проведения многофакторной оценки риска ЖТ. Так, Н.Т.Reeder и соавт. на основании вторичного анализа данных исследования SCD HEFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) предложили использовать для определения вероятности нанесения электротерапии ИКД регрессионную модель, которая включала следующие показатели: наличие фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), уровень креатинина и натрия в крови, возраст, функциональный класс ХСН, ФВ ЛЖ [15]. J.Lipon и соавт. для прогноза пятилетнего риска ВСС включили в свою прогностическую модель возраст, пол, ФВ ЛЖ, продолжительность ХСН и концентрации биохимических маркеров (eGFR и ST2) [16]. Интенсивность накопления гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца, возраст, наличие в анамнезе синкопальных состояний, фибрилляции / трепетания предсердий, неустойчивых ЖТ и атриовентрикулярной блокады легли в основу индекса ESTIMATED, разработанного китайскими исследователями для стратификации риска ЖТ у больных ХСН ишемического генеза [17]. Стоит признать, что даже такой комплексный подход не привел к существенному улучшению стратификации риска ЖТ у больных СНнФВ, что диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования: разработать дополнительные критерии отбора на имплантацию ИКД для первичной профилактики ВСС на основании стратификации риска возникновения устойчивых ЖТ.



Рис. 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования. Здесь и далее: ЖТ - желудочковая тахикардия; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изложенные в статье данные были получены в рамках завершеного одноцентрового проспективного исследования ИДЕАЛ. Подробный дизайн исследования представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [2]: ХСН II-III функционального класса по классификации NYHA с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  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 клапан-

ной недостаточности), документированные устойчивые пароксизмы ЖТ, семейный анамнез ВСС, наличие в анамнезе синкопальных состояний, данных за перенесенный эпизод ВСС [18].

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Отбор больных проводился в период с 2012 по 2021 гг. После проверки на соответствие критериям включения / невключения проводилось стандартное общеклиническое обследование, входящее в алго-

Таблица 1.

**Сравнительная характеристика пациентов из обучающей и тестовой выборок**

Клинический показатель	Обучающая выборка (n=319)	Тестовая выборка (n=132)	p
Возраст, лет	57 (51-63)	57 (52-61)	0,557
Мужской пол, n (%)	265 (83)	106 (80)	0,484
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,4-32,5)	29,3 (25,7-32,7)	0,646
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	160 (50)	59 (45)	0,291
Постинфарктный кардиосклероз*, n (%)	118 (37)	44 (34)	0,480
Неишемическая кардиомиопатия, n (%)	159 (50)	73 (55)	0,291
Поражение коронарных артерий <sup>#</sup> , n (%)	132 (41)	65 (49)	0,126
Хроническая сердечная недостаточность II ФК, n (%)	22 (7)	5 (4)	0,201
Хроническая сердечная недостаточность III ФК, n (%)	233 (74)	95 (72)	0,739
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	180 (56)	69 (52)	0,420
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	26 (20)	0,888
Ожирение в анамнезе	119 (37)	46 (35)	0,622
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	11 (8)	0,431
Хроническая болезнь почек, n (%)	139 (46)	50 (41)	0,379
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	41 (31)	0,544
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	9 (7)	0,618
Неустойчивая желудочковая тахикардия в анамнезе, n (%)	43 (13)	10 (8)	0,076
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	0,294
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	0,289
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	78 (68-90)	78 (68-88)	0,976
NT-proBNP, пг/мл	2446 (1350-5049)	2683 (1409-4958)	0,782
Скорость клубочковой фильтрации (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67 (58-77)	67 (63-76)	0,092
Хирургические вмешательства на сердце:			
Реваскуляризация <sup>&amp;</sup> , n (%)	134 (42)	50 (38)	0,361
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	25 (19)	0,856
Пластика левого желудочка, n (%)	29 (9)	8 (6)	0,271
Эхокардиографические показатели:			
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	230 (198-288)	223 (182-280)	0,339
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	162 (135-204)	158 (131-198)	0,431
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	6,7 (6,3-7,4)	6,6 (6,1-7,2)	0,250
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	5,8 (5,2-6,5)	5,6 (5,1-6,3)	0,481
Фракция выброса левого желудочка Simpson, %	29 (24-33)	29 (25-34)	0,355
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор			
Кардиовертер-дефибриллятор с функцией СРТ, n (%)	190 (60)	78 (59)	0,926
Двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	129 (40)	54 (41)	0,926

Примечание: \* - из числа больных ишемической болезнью сердца; <sup>#</sup> - у больных неишемической кардиомиопатией; ФК - функциональный класс; ФП - фибрилляция предсердий; <sup>&</sup> - коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство; СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия.

ритм диагностики больных ХСН. Дополнительно проводилась speckle-tracking ЭхоКГ, выполнялось определение концентраций биомаркеров крови (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимый супрессор туморогенеза-2 (sST-2), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3). На основании концентрации креатинина крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Далее включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС имплантировался двухкамерный ИКД или ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д). Участники исследования проспективно в течение 24 месяцев после имплантации ИКД наблюдались кардиологами по месту жительства и кардиологами имплантирующего центра для контроля получаемой медикаментозной терапии и регистрации конечных точек. В качестве первичной конечной точки выступал впервые возникший в ходе двухлетнего наблюдения устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью  $\geq 30$  секунд), детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии). Дополнительно оценивался гемодинамический ответ на СРТ. Согласно ранее полученным собственным результатам прирост ФВ ЛЖ на  $\geq 5\%$  чувствителен к модификации аритмического риска [8]. Этот же подход был реализован в отношении оценки влияния ответа на СРТ применительно к изучаемой конечной точке.

#### Статистический анализ

В последующем, была выполнена статистическая обработка полученных данных с использованием методов, направленных за реализацию поставленной цели. Методы исследования, включая статистический анализ, детально описаны в ранее опубликованных работах [19-21]. Для построения графиков и диаграмм, демонстрирующих результаты, использовались соответствующие функции программ IBM SPSS Statistics 26 и Jamovi 2.3.28. В таблицах данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное.

#### Медикаментозная терапия пациентов из обучающей и тестовой выборки

	Обучающая выборка (n=319)	Тестовая выборка (n=132)	P
В-адреноблокаторы, n (%)	451 (100)	451 (100)	-
иАПФ / АРА II, n (%)	218 (68)	87 (66)	0,616
АРНИ, n (%)	111 (35)	43 (33)	0,651
АМК, n (%)	283 (89)	114 (86)	0,484
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	125 (95)	0,132
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	21 (16)	0,918
Амиодарон, n (%)	123 (39)	51 (39)	0,717

Примечание: иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; АМК - антагонисты минералокортикоидов; АРА II - антагонисты к рецепторы ангиотензина II; иНГКТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Расчет выборки для выявления статистически значимых результатов анализа с помощью логистической регрессии проводился в программе GPower 3.1.9.4 на основе априорного типа расчета мощности z-теста. Входными параметрами являлись двусторонняя асимптотическая значимость,  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=20\%$ , соответственно мощность исследования составит 80%, распределение биномиальное, модель сбалансированная  $\pi=0,5$ , поправка на взаимодействие независимых факторов между собой 0,1 (для  $R^2$ ). Для расчета выборки оценивалось влияние каждого предиктора на развитие исхода. Шансы возникновения исхода в исследуемой группе в 2,5 раз выше, чем в контрольной при воздействии предиктора «Наличие ишемической болезни сердца»: отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,2-5,1 [22]. При введении этих параметров объем выборки составил 214 человек. Для решения поставленных задач в исследовании требуется включение не менее 450 пациентов, из которых была запланировано сформировать 2 выборки: обучающую и тестовую.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинико-демографическая характеристика больных, прошедших проспективное наблюдение

После проверки на соответствие критериям включения / исключения в исследование было включено 539 больных. В ходе двухлетнего наблюдения 88 пациентов по разным причинам (потеря связи - 71 пациент, смерть в результате некардиальных причин - 12 больных, трансплантация сердца - 5 пациентов) выбыло из исследования. Итоговую выборку, прошедшую полный протокол исследования, составили 451 больной ХСН II-III ФК с ФВ ЛЖ 29 (25-33)%. В сформированной когорте преобладали мужчины (371 пациент, 82%) трудоспособного возраста - 57 (51-62) лет.

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

Таблица 2.

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 квадритепии в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН пересмотра 2020 года [23].

По окончании наблюдения пациенты были разделены на две выборки: обучающую

щую, 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 клинико-демографическим параметрам и известным факторам риска исследуемых конечных точек (табл. 1, 2).

#### Частота возникновения первичной конечной точки, клинические предикторы ЖТ

В ходе двухлетнего наблюдения исследуемая аритмическая конечная точка была зарегистрирована у 84 больных (26%). Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик.

Было установлено, что верифицированное по результатам коронароангиографии поражение коронарных артерий с наличием стеноза более 30%, было важным прогностическим фактором, повышающим вероятность возникновения ЖТ как у больных с ишемической кардиомиопатией (НКМП) (ОШ 3,23; 95% ДИ: 0,99-10,54;  $p=0,052$ ), так и у пациентов с ишемической кардиомиопатией: ОШ 4,61; 95% ДИ: 1,44-14,79;  $p=0,010$ . Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ выживаемости показал, что у пациентов с ИБС клинически значимый первый пароксизм ЖТ наступал раньше: медиана свободы от ЖТ у больных ИБС составила 19,7 (95% ДИ 18,6-20,9) месяцев, в то время как при НКМП этот показатель составил 21,6 (95% ДИ 20,8-22,5) месяцев от начала наблюдения ( $p=0,036$ ).

#### Электрокардиографические предикторы ЖТ

Большинство исследованных больных перед имплантацией ИКД имели синусовый ритм (81%). В целом для изучаемой когорты больных СНнФВ было характерно отклонение электрической оси сердца влево (71%), наличие voltaжных признаков ГЛЖ (62%); нарушение внутрипредсердной проводимости (продолжительность зубца P - 120 (101-120) мс) и удлинение электрической систолы желудочков (QTcor - 465 (438-498) мс).

Было выявлено, что больные без ЖТ имели большую продолжительность комплекса QRS ( $p=0,01$ ), у них чаще регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ),  $p=0,004$ . В группе с зарегистрированной ЖТ был выше индекс сердечного электрофизиологического баланса (ICEB),  $p=0,033$ . 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 P  $>120$  мс ассоциировалось с двукратным приростом риска ЖТ (ОШ 2,10; 95% ДИ: 1,09-4,07;  $p=0,026$ ).

#### Эхокардиографические предикторы ЖТ

У пациентов обеих групп были выявлено значительное увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ. Полученные ЭхоКГ пара-

метры 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 ( $p=0,001$ ) - рис. 2.

Регистрация аритмической конечной точки имела прямую связь с величиной глобального продольного стрейна (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;  $p=0,031$ ). Различия по величине глобального циркулярного стрейна носили характер, близкий к критическому ( $p=0,055$ ).

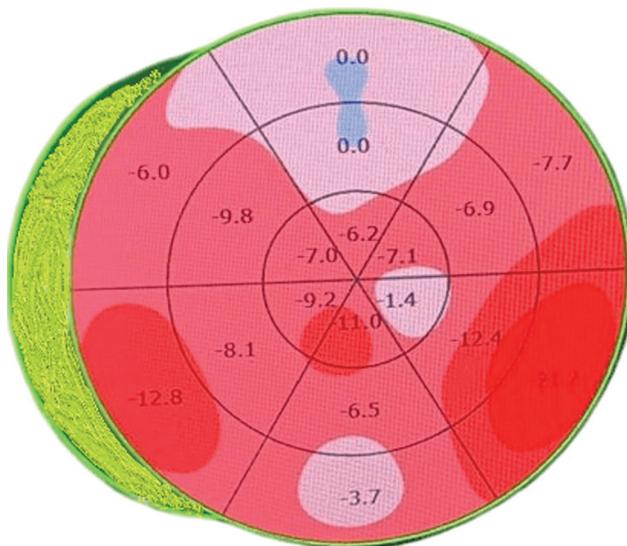


Рис. 2. Характер распределения регионарного продольного стрейна на 18-сегментарной модели левого желудочка («бычий глаз») до имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациента с желудочковой тахикардией, зарегистрированной в ходе наблюдения. На фоне диффузного снижения продольных стрейнов худшие показатели продольной деформации миокарда левого желудочка выявлены в передних и нижних сегментах.

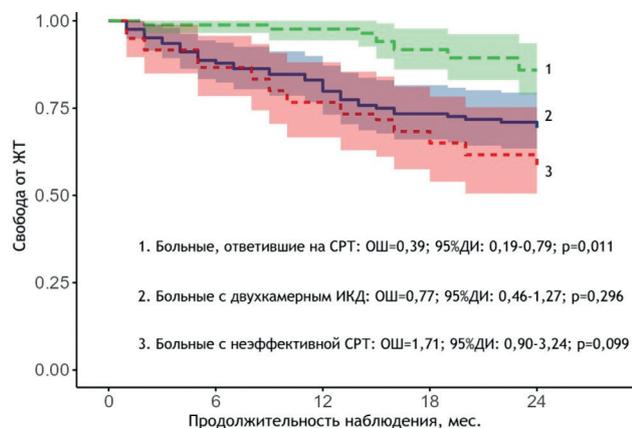
Используя то же отрезное значение (абсолютное значение <6%) для регионарных стрейнов, было выявлено, что ухудшение продольной деформации в передних сегментах повышало риск ЖТ в 3,5 раза (ОШ 3,57; 95% ДИ: 1,40-9,09;  $p=0,006$ ), в нижних - почти в 8 раз (ОШ 7,67; 95% ДИ: 2,75-21,38;  $p=0,0001$ ).

#### Биомаркеры, указывающие на риск возникновения ЖТ

По результатам анализа изучаемых биомаркеров крови были установлены различия по концентрации NT-proBNP и sST-2 ( $p=0,001$  и  $p=0,021$ ; соответственно). Несоответствие групп по уровню галектина-3 носило характер, близкий к статистически достоверному ( $p=0,066$ ). Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ( $p<0,05$ ) дополнительно был проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при sST-2 >35 нг/мл риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался 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;  $p=0,034$ ). В группах с повышенным уровнем этих биомаркеров медиана свободы от ЖТ смещалась в сторону более ранних значений: 18,7 (0,8) месяцев (95% ДИ: 19,8-22,8 мес.) в группе sST-2 >35 нг/мл; 19,1 (0,9) месяцев (95% ДИ: 17,4-20,8 мес.) при повышении галектина-3 >12 нг/мл.

#### 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 ЛЖ 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



**Рис. 3.** Кривая Каплана-Майера, отражающая частоту возникновения аритмической конечной точки в зависимости от применения и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), где ЖТ - желудочковая тахикардия; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия.

неэффективной СРТ. Влияние эффективной СРТ на исследуемый аритмический риск продемонстрировано и результатами анализа выживаемости (рис. 3).

Полученные данные продемонстрировали, что увеличение ФВ ЛЖ на  $\geq 5\%$  снижало вероятность возникновения ЖТ в 4 раза (ОШ 0,23; 95% ДИ: 0,10-0,51;  $p=0,0001$ ). Более выраженный гемодинамический ответ на СРТ был установлен в группе больных, свободных от ЖТ. Вместе с тем, сам факт проведения СРТ, без учета её эффективности не продемонстрировал достоверного влияния на аритмическую конечную точку (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,46-1,27;  $p=0,296$ ).

#### Многофакторный анализ предикторов ЖТ, построение прогностических моделей

При однофакторном анализе было выделено 11 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ( $p<0,1$ ), связанных с возникновением исследуемой первичной конечной точки. На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНнФВ. Лучшая по соотношению чувствительности и специфичности регрессионная модель (табл. 3), является статистически значимой ( $p=0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 32,1% дисперсии зависимой переменной (вероятности возникновения ЖТ) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

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 площади под кривой (area under curve, 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 ГЛЖ» и «NT-proBNP >2000 пг/мл» - обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. На основании рассчитанных  $\beta$ -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса - индекса аритмического риска (ИАР) - табл. 4. 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;  $p=0,0001$ ).

#### Валидация результатов на пациентах тестовой выборки

Применение ИАР у больных тестовой выборки 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) - рис. 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенного двухлетнего наблюдения исследуемая аритмическая конечная точка была зарегистрирована у 84 больных (26%). В целом многие эксперты отмечают общемировой тренд, заключающийся в снижении частоты активации электротерапии ИКД [24]. С одной стороны, это связано с эволюцией подходов к программированию устройства (увеличение продолжительности детекции эпизодов, повышение частоты детекции в зонах ЖТ с активной электротерапией и пр.). С другой стороны, объяснением может служить клиническая структура больных СНнФВ, претерпевшая существенные различия, связанные с появлением новых подходов к медикаментозной и интервенционной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, совершенствованию профилактических мероприятий. В этой связи, внедрение в практику результатов ранее проведенных исследований может быть переоценено, а проведение прогноза неблагоприятных состояний, включая риск ЖТ, может быть реализовано только на основании данных, полученных на актуальной когорте больных СНнФВ.

Проблему несовершенства действующей системы стратификации риска ВСС, основанной только на величине ФВ ЛЖ, подчеркивают результаты ряда проведенных исследований. Так, в исследовании DANISH было выявлено, что имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [25]. В итоге далеко не всегда ИКД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. Если добавить к этому высокую стоимость этой процедуры и необходимость проведения замены

(реимплантации) устройства каждые 4-5 лет, сопряженной с риском инфицирования системы и развития инфекционного эндокардита, становится ясной консолидированная позиция исследователей, ведущих научный поиск в направлении совершенствования критериев отбора на эту процедуру. Наиболее вероятным решением этой проблемы является дополнение актуальной однофакторной системы стратификации риска ВСС новыми предикторами ЖТ [26] и разработка эффективной многофакторной прогностической системы, позволяющей прогнозировать риск первой манифестации ЖТ у больных СНнФВ.

Вместе с тем, было бы неверно утверждать, что попытки создать такие системы не проводились ранее. Так, X.Li и соавт. предложили оценивать пользу от ИКД на основании стратификации риска ЖТ у больных НКМП по шкале ESTIMATED (LGE Based Prediction of SCD Risk in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy), включающей количественную оценку накопленного в миокарде гадолиния при проведении магнитно-резонансной томографии сердца [17].

Безусловно, заслуживает упоминания Seattle Heart Failure Model (SHFM) - прогностический калькулятор, адаптированный для прогноза выживаемости больных с ХСН [27]. Разработанная модификация модели SHFM-D (D - дифференцированная польза от ИКД), дополненная сведениями об использовании дигоксина и карведилола, а также уровне креатинина крови, по задумке создателей должна

Таблица 3.

#### Предполагаемые предикторы возникновения желудочковых тахикардий

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<b>Клинические предикторы</b>						
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
<b>Электрокардиографические предикторы</b>						
Ширина зубца P >120 мс*	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
ICEV >3,1	2,01	1,22-3,34	0,007	1,31	0,59-3,00	0,512
<b>Эхокардиографические предикторы</b>						
Эксцентрическая ГЛЖ	0,42	0,23-0,77	0,005	0,26	0,13-0,53	0,001
Значение GLS <6 %	3,06	1,48-6,29	0,002	2,03	0,78-5,20	0,141
<b>Лабораторные предикторы</b>						
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

Примечание: здесь и далее ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; КА - коронарные артерии; АГ - артериальная гипертензия; ЧСС - частота сердечных сокращений; \* - в отведении II, либо постоянная фибрилляция предсердий; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ICEV - индекс сердечного электрофизиологического баланса; ГЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; GLS - глобальный продольный стрейн; sST-2 - растворимая изоформа супрессора туморогенеза - 2; NT-proBNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона.

была проводить стратификацию пациентов в зависимости от эффекта от имплантации ИКД [28]. Между тем, стоит отметить, что модель SHFM была создана и валидизирована на основании данных, полученных от амбулаторных пациентов. Эффективность применения этой прогностической системы у госпитализированных больных с выраженной жизнеугрожающей коморбидностью (например, с циррозом печени, почечной недостаточностью, деменцией или раком) вызывает сомнения.

Предложенная шкала MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardíaca), позволяет по индивидуальному сочетанию предикторов определять риски смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, смерти по причине ВСС [29]. Интересно, что часть предикторов, предложенных R.Vazquez и соавт. (а именно, наличие ФП, ПБЛНПГ, NT-proBNP >1000 пг/мл), вошло в состав и разработанных в рамках данного исследования прогностических шкал.

#### Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования возникновения ЖТ с преобразованием полученных $\beta$ -коэффициентов в баллы

Предикторы	$\beta$ -коэффициент	Баллы
Наличие поражения КА	1,523	6
АГ в анамнезе	0,473	2
ЧСС >80 уд/мин.	0,499	2
Ширина зубца P >120 мс*	1,147	4
ПБЛНПГ по Strauss	-0,566	-2
ICESV >3,1	0,271	1
Наличие эксцентрической ГЛЖ	-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

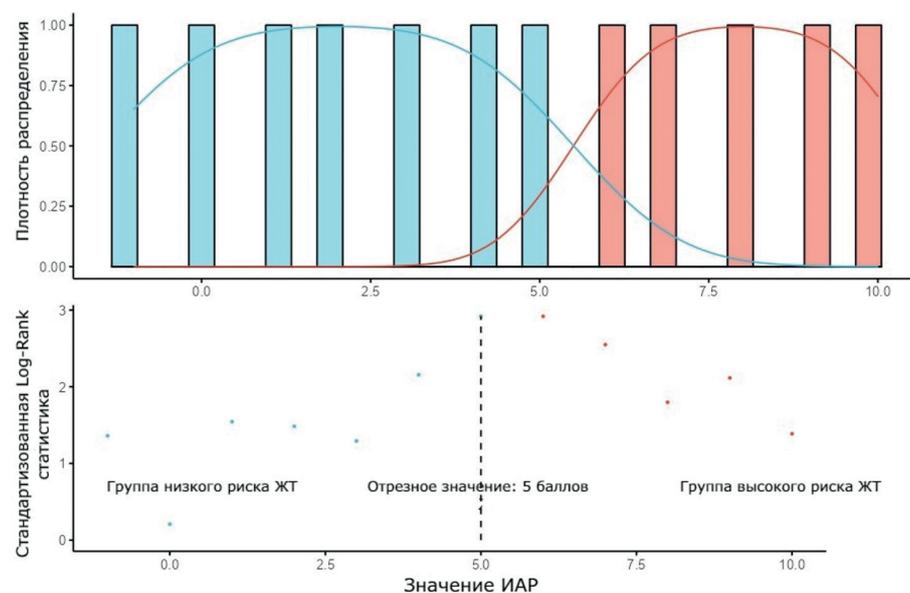


Рис. 4. Стратификация риска желудочковых тахикардий (ЖТ) у пациентов тестовой выборки в зависимости от величины индекса аритмического риска (ИАР).

Данные, полученные при проведении внешней валидации шкалы MAGGIC (The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) в ходе ретроспективного исследования, M.Canera и соавт. (1089 больных СНФВ с ИКД) свидетельствовали о низкой прогностической способности в отношении определения риска ВСС, определяемого как любая электротерапия ИКД (AUC=0,53; 95% ДИ: 0,49-0,57) либо как эпизод детекции ЖТ с нанесением обоснованного шока (AUC=0,52; 95% ДИ: 0,45-0,59).

L.Shen и соавт. на когорте больных СНФВ из крупных ранее проведенных исследований PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) и ATMOSPHERE (the Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure) предложили свои прогностические модели, показавшие хороший потенциал в отношении риска ВСС (AUC=0,68) [30]. Авторы особенно выделили

Таблица 4.

два предиктора - концентрацию NT-proBNP и функциональный класс ХСН, оказавшие влияние на вероятность возникновения неблагоприятного исхода. Примечательно, что увеличенная продолжительность QRS выступила маркером ВСС (ОШ=1,07; 95%ДИ: 1,03-1,11 на каждые 5 мс свыше 120 мс), что не соответствует полученным в данном исследовании результатам. Объяснение, по всей видимости, связано с низкой частотой применения СРТ у обследованных больных (частота ПБЛНПГ в PARADIGM-HF - 20,1%, в ATMOSPHERE - 21,1%; СРТ устройства были имплантированы в PARADIGM-HF в 1,9%, в ATMOSPHERE - 1,8%).

В 2020 г. группой авторов из США был разработан калькулятор MADIT-ICD Benefit Score, основанный на клинических данных и информации о конечных точках четырех исследований MADIT, а именно MADIT-2 [5],

MADIT-CRT [31], MADIT-RIT [32] и MADIT-RISK, с участием более 4500 больных ХСН [33]. На основании учета вероятности возникновения ЖТ либо неаритмической смерти калькулятор предоставляет информацию об уровне пользы от имплантации ИКД. Результаты ROC-анализа после проведения внешней валидации указывали на дополнительную прогностическую информацию, предоставляемую предложенными прогностическими моделями (С-статистика для прогноза ЖТ 0,75; для прогноза неаритмической смерти - 0,67). Безусловно, имеет значение, что исследуемый калькулятор разработан на основании данных иссле-

дований MADIT, которые проводились в период 2002-2012 г., а внешняя валидация шкалы проводилась по результатам исследования RAID, завершено в 2017 г. [34]. Можно предположить, что существенные изменения, которые затронули оптимальную медикаментозную терапию, могут ограничивать эффективность применения MADIT-ICD Benefit Score для прогноза неблагоприятных исходов ХСН [35].

Важно подчеркнуть необходимость проведения внешней валидации предлагаемых многофакторных прогностических систем с участием когорт из разных стран и разных этнических групп. Вопреки высоким диагностическим возможностям, описанным в оригинальных работах, ни один из известных прогностических алгоритмов так и не был введен в стандарты оказания помощи больным ХСН [23]. Это делает исследования, направленные на совершенствование отбора больных ХСН для имплантации ИКД, крайне актуальными, клинически и экономически обоснованными.

Таким образом, несмотря на большой объем клинического материала, на котором основывались выводы, возможность их практического применения в настоящее время может вызывать вопросы. Неоспоримым преимуществом предлагаемого в данной работе прогностического индекса является использование в качестве предикторов как зарекомендовавших себя клинических факторов (наличие в анамнезе артериальной гипертензии, поражение коронарных артерий, 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 внутрисердечной проводимости, величина ICSEB), получением информации о деформационных свойствах миокарда ЛЖ как на регионарном, так и на глобальном уровнях.

#### Ограничения исследования

К ограничению проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер. Согласно полученным результатам, частота «ответчиков»

на СРТ оказалась ниже данных других исследователей. Стоит подчеркнуть, что набор участников в исследование проводился с 2012 года, по этой причине у части больных ответ на СРТ мог быть не достигнут по ряду объективных причин, связанных с несовершенством систем доставки, отсутствием квадриполярных электродов для стимуляции ЛЖ, особенностями программирования имплантированных устройств. На частоту регистрации конечной точки могло оказать влияние и появление новых классов препаратов для лечения ХСН, обладающих антиаритмическим эффектом.

Учитывая длительное наблюдение и отсутствие задач по строгому контролю и учету принимаемой терапии и анализу ее влияния на конечные точки, не представляется возможным указать какое число пациентов и на каком этапе проспективного наблюдения получали квадритерапию ХСН. Отсутствие приема препаратов квадритерапии у всех больных, с одной стороны, является ограничением исследования. С другой стороны, исследование отражает реальную клиническую практику, для которой характерно отсутствие полного охвата больных ХСН квадритерапией, в том числе по причине выраженной артериальной гипотонии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были продемонстрированы возможности персонализированной оценки риска ЖТ. Стратегическое значение предлагаемого многомаркерного индекса заключается в возможности применения, как при полной оценке всех указанных предикторов, так и в условиях проведения ограниченного диагностического поиска, что особенно важно для региональных систем здравоохранения.

Важным выводом работы является демонстрация факта, что больные СНнФВ, имеющие, согласно действующим клиническим рекомендациям, одинаковый класс показаний к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, различаются по своему аритмическому риску, что необходимо принимать во внимание при организации персонализированной тактики ведения больных СНнФВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ревিশвили АШ, Рзаев ФГ, Горев МВ, и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. 2017. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции. [Revishvili ASh, Rzaev FG, Gorev MV, et al. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij. 2017. (In Russ.)].
2. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). Под ред. Шляхто ЕВ, Арутюнова ГП, Беленкова ЮН, и др. М.: Издательский дом «Медпрактика-М», 2018. [Nacional'ny'e rekomendacii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoj serdechnoj smerti (2-e izdanie). Pod red. Shlyaxto EV, Arutyunova GP, Belenkova YuN, et al. Moscow: Izdatel'skij dom «Medpraktika-M», 2018 (In Russ.)].
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42: 3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
4. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ, и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7): 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600. (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
5. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-83. [JOURNAL OF ARRHYTHMOLOGY, № 4 \(118\), 2024](https://doi.org/10.1056/NEJ-</a></li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

Moa013474.

6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
7. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: an update. *J Clin Med*. 2018;7: 436. <https://doi.org/10.3390/jcm7110436>.
8. Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Rev Port Cardiol*. (English Ed 2018;37: 435-46. <https://doi.org/10.1016/j.repece.2017.07.010>).
9. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak – Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hear Rhythm*. 2017;14: 1131-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.031>.
10. Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2019;276:125-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.104>.
11. Ferreira JM, Ferreira SM, Ferreira MJ, et al. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction. *Curr Pharm Des*. 2017;23. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170317124125>.
12. Konety SH, Koene RJ, Norby FL, et al. Echocardiographic predictors of sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004431>.
13. Nguyen BL, Capotosto L, Persi A, et al. Global and regional left ventricular strain indices in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias and moderately abnormal ejection fraction. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41: 407-17. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.025>.
14. Базылев ВВ, Ушаков РЮ, Дурманов СС, и др. Прогностическое значение отсроченного накопления гадолиния при магнитно-резонансной томографии сердца у больных с ишемической кардиомиопатией и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Вестник аритмологии. 2024;31(2): 35-43. [Bazylev VV, Ushakov RYu, Durmanov SS, et al. Prognostic value of delayed gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with ischemic cardiomyopathy and an implanted cardioverter-defibrillator. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2): 35-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-1260>.
15. Reeder HT, Shen C, Buxton AE, et al. Joint Shock/Death Risk Prediction Model for Patients Considering Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005675>.
16. Lupón J, Cediél G, Moliner P, et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score. *Int J Cardiol*. 2019;293: 148-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.046>.
17. Li X, Fan X, Li S, et al. A novel risk stratification score for sudden cardiac death prediction in middle-aged, nonischemic dilated cardiomyopathy patients: The ESTIMATED Score. *Can J Cardiol*. 2020;36: 1121-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.009>.
18. Илов НН., Бойцов СА, Стомпель ДР, и др. Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения. Кардиология. 2022;62(11): 11-18. [Ilov NN, Boytsov SA, Stompel DR, et al. Echocardiographic Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Cardioverter-Defibrillator Implanted for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. Results From a two-Year Prospective Follow-up Study. *Kardiologiia*. 2022;62(11): 11-18 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.11.n2122>.
19. Илов НН, Сурикова ОН, Бойцов СА, и др. 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. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12): 4661. [Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12): 4661. (In Russ.)]. [doi:10.15829/1560-4071-2021-4661](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4661)
20. Илов НН, Бойцов СА, Кривошеев ЮС, и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2023;22(5): 3555. [Ilov NN, Boytsov SA, Krivosheev YuS, et al. Cardiac resynchronization therapy: potential for arrhythmic risk modification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5): 3555. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3555>.
21. Илов НН, Петрова ОВ, Твердохлебова ДК, и др. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3681. [Ilov NN, Petrova OV, Tverdokhlebova DK, et al. Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9): 3681. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3681>.
22. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. Кардиология 2021;61: 32-40. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Clinical Predictors of Occurrence of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Reduced Left Ventricle Ejection Fraction. Results of Single-Center Prospective Study. *Kardiologiia*. 2021;61(5): 32-40 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/CARDIO.2021.5.N1480>.

23. Терещенко СН, Галявич АС, Ускач ТМ, и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): 4083. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11): 4083. (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
24. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, et al. Contemporary benefit-harm profile over two decades in primary prophylactic ICD-therapy. *Clin Cardiol*. 2019;42: 866-72. <https://doi.org/10.1002/clc.23234>.
25. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, et al. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136: 215-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134>.
26. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский кардиологический журнал. 2021;26(1): 3959. [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
27. Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, et al. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69: 2606-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.568>.
28. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, et al. Maximizing Survival Benefit With Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in a Heart Failure Population. *Circulation*. 2009;120: 835-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816884>.
29. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30: 1088-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp032>.
30. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Clin Res Cardiol*. 2021;110: 1334-49. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01888-x>.
31. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*. 2009;361: 1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>.
32. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med*. 2012;367: 2275-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211107>.
33. Younis A, Goldberger JJ, Kutuyifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42: 1676-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1057>.
34. Zareba W, Daubert JP, Beck CA, et al. Ranolazine in High-Risk Patients With Implanted Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72: 636-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.086>.
35. Ilov NN, Boytsov SA, Nechepurenko AA. Whether to implant a defibrillator or not? The Possibility of Using the MADIT-ICD Benefit Score Calculator in Real Practice. *Kardiologiya*. 2024;64: 27-33. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.2.n2447>.