

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Илов Николай Николаевич

**Совершенствование критериев отбора больных хронической сердечной  
недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью  
первичной профилактики внезапной сердечной смерти**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

академик РАН, профессор, д.м.н. Бойцов Сергей Анатольевич

Астрахань

2024 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Первичная профилактика внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью.....	19
1.1.1 Устойчивые желудочковые нарушения ритма сердца как механизм реализации сценария ВСС у больных СНнФВ.....	19
1.1.2 Первичная профилактика ВСС у больных СНнФВ. Интервенционный подход.....	22
1.2 Возможности прогнозирования возникновения желудочковых тахикардий у больных СНнФВ.....	24
1.2.1 Клинические предикторы желудочковых тахикардий у больных СНнФВ.....	25
1.2.2 Электрофизиологические предикторы желудочковых тахикардий у больных СНнФВ.....	30
1.2.3 Ультразвуковые предикторы желудочковых тахикардий у больных СНнФВ.....	35
1.2.4 Возможности МРТ в прогнозировании ЖТ у больных СНнФВ.....	37
1.2.5 Прогностические возможности биомаркеров крови в определении риска возникновения ЖТ у больных СНнФВ.....	39
1.3 Возможности прогнозирования однолетней летальности у больных СНнФВ.....	50
1.3.1 Клинические предикторы смерти по причине осложнений ССЗ.....	51
1.3.2 Ультразвуковые предикторы смерти по причине осложнений ССЗ.....	56
1.3.3 Прогностические возможности биомаркеров крови в определении	

риска смерти по причине осложнений ССЗ.....	57
1.4 Заключение.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1 Дизайн исследования.....	61
2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования.....	63
2.2.1 Анамнестические данные.....	63
2.2.2 Показатели поверхностной ЭКГ.....	64
2.2.3 Ультразвуковые методики.....	65
2.2.4 Лабораторная диагностика.....	67
2.3 Имплантация и программирование ИКД.....	69
2.4 Послеоперационное наблюдение.....	70
2.5 Статистический анализ данных.....	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	75
3.1 Клинико-демографическая характеристика больных, прошедших проспективное наблюдение.....	75
3.2 Регистрация и анализ предикторов аритмической конечной точки.....	81
3.2.1 Частота возникновения и сравнительная клиническая характеристика больных с ЖТ.....	81
3.2.2 Клинические предикторы возникновения ЖТ.....	85
3.2.3 Электрокардиографические предикторы ЖТ.....	88
3.2.4 Эхокардиографические предикторы ЖТ.....	91
3.2.5 Биомаркеры, указывающие на риск возникновения ЖТ.....	98
3.2.6 Оценка влияния СРТ на риск возникновения ЖТ.....	101
3.2.7 Многофакторный анализ предикторов ЖТ. Построение прогностической модели.....	102
3.3 Регистрация и анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ.....	108

3.3.1 Частота возникновения и сравнительная клиническая характеристика больных, умерших от осложнений ССЗ.....	108
3.3.2 Клинические предикторы смерти от осложнений ССЗ.....	111
3.3.3 Электрокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ.....	113
3.3.4 Эхокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ.....	116
3.3.5 Биомаркеры, указывающие на вероятность смерти от осложнений ССЗ.....	120
3.3.6 Оценка влияния СРТ на риск смерти от осложнений ССЗ.....	122
3.3.7 Многофакторный анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ. Построение прогностической модели.....	122
3.4 Оценка потенциальной пользы от имплантации ИКД с целью проведения первичной профилактики ВСС.....	127
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	130
4.1 Значение клинических данных при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	132
4.2 Роль поверхностной электрокардиографии при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	138
4.3 Возможности использования эхокардиографических данных при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	143
4.4 Оценка концентраций биомаркеров крови при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	151
4.5 Значение возможности проведения сердечной ресинхронизирующей терапии при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	159

4.6 Перспективы применения многофакторных прогностических систем при отборе больных СНФВ на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.....	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	174
ВЫВОДЫ.....	175
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	177
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	181

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Распространенность синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растёт. Согласно последним эпидемиологическим данным, ХСН страдает 1-2% всего взрослого населения развитых стран, а в возрасте старше 70 лет частота ХСН достигает >10% [66]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больныХ с ХСН в реальной практике) распространенность ХСН в Российской Федерации увеличивалась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [52]. «Валидизировать реальную распространённость ХСН крайне трудно и связано это не только с нерешенными вопросами организации систем здравоохранения, но и с методологическими подходами к верификации этого состояния. Традиционно ХСН классифицируют в зависимости от величины фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)[51]. Известно, что больные ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ), диагностируемую при ФВ ЛЖ менее 40%, входят в категорию пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [292]. Стоит подчеркнуть, что ВСС наряду с критической декомпенсацией сердечной деятельности является основной причиной смерти пациентов с ХСН и предопределяет 15-20% всех летальных случаев» [48, 229].

В некоторых клинических ситуациях «имеется возможность идентифицировать патофизиологический триггер, приводящий к этому состоянию (ишемия миокарда, катехоламиновый криз, критический электролитный дисбаланс), однако чаще всего причина ВСС остается не выявленной [249]. Существуют 3 основных сценария ВСС у пациентов СНнФВ: острая механическая дисфункция, манифестирующая асистолией, брадиаритмией и электромеханической диссоциацией; персистирующая фибрилляция желудочков

(ФЖ), толерантная к электроимпульсной терапии; электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся возникновением желудочковых тахикардий (ЖТ), эффективно купирующихся антитахикардийной стимуляцией (АТС) либо шоками наружного или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Именно для устранения последнего варианта реализации ВСС пациентам со сниженной ФВ ЛЖ имплантируются ИКД» [23].

Проведенные клинические исследования Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) и The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) продемонстрировали, что использование ИКД у больных ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  позволяет проводить эффективную профилактику ВСС как при ишемическом, так и при неишемическом происхождении сердечной недостаточности [76, 273]. Полученные многообещающие данные легли в основу концепции профилактической имплантации ИКД, закрепленную в качестве I класса действующих международных и отечественных клинических рекомендаций [13, 62]. «На практике клиницисты сталкиваются с несоответствием между этим “эталонным” значением и диагнозом СНнФВ, который устанавливается при ФВ ЛЖ  $< 40\%$ . По этой причине стратификация риска ВСС у пациентов ХСН при “пограничных” значениях ФВ ЛЖ (35-40%) представляет определенные сложности [292].

Значение величины ФВ ЛЖ для прогноза ЖТ было продемонстрировано рядом крупных рандомизированных исследований, а применение этого показателя в качестве единственного предиктора высокого аритмического риска, требующего имплантацию ИКД, закреплено в действующих клинических рекомендациях [24, 62]. В то же время многие эксперты рассматривают ФВ ЛЖ как слишком обобщенный показатель, который может выступать интегральным индикатором общей сердечно-сосудистой смертности, но лишен специфичности в определении риска ЖТ [245, 338]. Известно, что лишь 20-25% пациентов с ИКД, имплантированными для первичной профилактики ВСС, получают оправданную жизнеспасающую терапию [7, 194]. В остальных случаях наличие ИКД не увеличивает продолжительность жизни и требует регулярной замены устройства

в связи с истощением источника питания (в среднем, каждые 5–6 лет), что ассоциируется с высоким финансовым бременем и может сопровождаться опасными послеоперационными осложнениями [97]. Целесообразность имплантации ИКД особенно остро стоит для больных СНФВ неишемического генеза, которые имеют еще меньшую частоту возникновения ЖТ, а значит, требуют еще более тщательного отбора» [48, 252].

### **Степень разработанности темы исследования**

Определение показаний к интервенционной первичной профилактике ВСС только на основании ФВ ЛЖ, по мнению многих экспертов, требует пересмотра. В связи с этим поиск новых предикторов для выявления группы очень высокого риска ВСС среди больных СНФВ признается актуальным и востребованным. Для решения этих задач в настоящее время наиболее перспективным является использование диагностических инструментов, направленных на поиск и идентификацию возможного аритмогенного субстрата, необходимого для реализации аритмогенного сценария ВСС [292]. О наличии такого аритмогенного потенциала можно судить по регистрации на электрокардиограмме (ЭКГ) удлиненного или укороченного корригированного интервала QT (QTcor) [277], изменению интервала от максимального значения до окончания T волны (TrTe) [325], выявлению вольтажных признаков гипертрофии миокарда ЛЖ [151]. 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 [122]. Помочь в стратификации риска фатальных желудочковых аритмий могут параметры трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [153], использование технологии двухмерной деформации миокарда [176], методика



контрастирования миокарда с помощью хелатных солей гадолиния во время магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [231].

Высказывается мнение о необходимости проведения многофакторной оценки риска ЖТ. Так, Reeder и соавт. на основании вторичного анализа данных исследования SCD HEFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) предложили использовать для определения вероятности нанесения ИКД терапии регрессионную модель, которая включала следующие показатели: наличие фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), уровень креатинина и натрия в крови, возраст, функциональный класс ХСН, ФВ ЛЖ [207]. Lupon 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) [70]. Интенсивность накопления гадолиния при МРТ 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 неишемического генеза [73]. 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.

Важно отметить, что согласно национальным и европейским регламентирующим документам по профилактике ВСС рекомендуется отказаться от имплантации ИКД при ожидаемой продолжительности жизни больного менее 1 года [13, 68]. Это связано с отсутствием влияния ИКД на смертность у больных с прогрессирующей ХСН и частыми эпизодами острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). Возникающие аритмические события при данном клиническом сценарии являются механизмом естественной смерти, а наносимая электротерапия ИКД часто продлевает агональное состояние [28]. По этой причине имплантация ИКД больным СНнФВ с высоким риском наступления

смерти в ближайшем периоде (традиционно этот период составляет 1 год) снижает потенциальный эффект имплантации дорогостоящего устройства.

«Несмотря на несомненную важность данного вопроса, инструменты стратификации такого риска в рекомендациях не предлагаются и решение об отказе в проведении процедуры оставлено на усмотрение клинициста. Предложенные рядом исследователей прогностические системы были разработаны на основании анализа преимущественно клинических факторов. Пожилой возраст, наличие фибрилляции предсердий, состояния функции почек являются самыми часто описываемыми предикторами летальности больных СНнФВ в течение первого года после имплантации ИКД [148, 149]. Предпринимаются попытки использовать для достижения этой цели результаты трансторакальной ЭхоКГ. Так, Kraaier К. и соавт. включили в свою стратификационную шкалу фактор «ФВ ЛЖ <20 %», который в сочетании с другими признаками позволял определять риск общей летальности в течение года после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [149]. Yu Deng и соавт. в своей работе показали, что увеличение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ повышало вероятность смерти и трансплантации сердца (отношение шансов (ОШ) 1,04; 95 % доверительный интервал 1,01–1,07;  $p=0,014$ ) [239]. Между тем, анализ имеющейся литературы однозначно свидетельствует о недостаточности доказательной базы в отношении прогнозирования риска смерти по причине ОДСН у больных СНнФВ» [36].

Таким образом, только одновременное решение сразу двух прогностических задач – расчет рисков возникновения ЖТ и смерти по причине ОДСН может помочь в решении проблемы первичной профилактики ВСС. Существующие в настоящее время прогностические модели не рассчитаны на предоставление дополнительной информации для решения вопроса о целесообразности проведения имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС у больных ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  [221]. Отсутствие валидированных и общепринятых многофакторных прогностических моделей, позволяющих выстраивать персонализированную стратегию ведения этой категории больных, исходя из

индивидуального риска ВСС и противопоказаний к имплантации ИКД, обусловило актуальность проблемы, на решении которой сконцентрировано настоящее исследование.

### **Цель исследования**

Разработать дополнительные критерии отбора на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС на основании стратификации риска возникновения устойчивых ЖТ и оценки вероятности смерти по причине развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Задачи исследования**

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

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

3. Провести эхокардиографическую диагностику, исследовать взаимосвязь между эхокардиографическими характеристиками, включая показатели

деформации миокарда ЛЖ, и частотой возникновения желудочковых тахикардий и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХСН, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

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

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

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

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

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

## **Научная новизна исследования**

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

Впервые в стране с применением современных методов медико-статистического анализа для больных СНнФВ, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти, разработаны модели предимплантационной диагностики, позволяющие определить прогноз течения ХСН, основываясь на лабораторно-инструментальных параметрах, в том числе широко используемых в клинической практике.

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

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложенная диагностическая тактика направлена на определение сроков и уточнении противопоказаний к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС у больных СНнФВ, в основе чего лежит своевременная оценка рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ. Результаты наблюдения за пациентами в отдаленном периоде после имплантации ИКД продемонстрировали, что заблаговременная предимплантационная стратификация

этих рисков позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выделить группу больных СНнФВ, нуждающихся в имплантации ИКД в максимально ранние сроки.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения в лечебно-профилактическую деятельность разработанного программного обеспечения для удобства расчета индивидуального риска возникновения желудочковых тахикардий у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе. На материалах данной работы основаны практические рекомендации, позволяющие прогнозировать неблагоприятные исходы ХСН. Полученные результаты направлены на совершенствование критериев отбора больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС и могут быть внедрены в унифицированную программу обследования пациентов СНнФВ.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование основано на результатах проспективного наблюдения больных СНнФВ, направленных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань). Включенные в данное открытое проспективное одноцентровое наблюдательное исследование пациенты были разделены на обучающую и тестовую выборки. Перед имплантацией больные были подвергнуты общеклиническому, инструментальному и лабораторному обследованию. После операции участники исследования проспективно в течение 24 месяцев (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев) наблюдались кардиологами по месту жительства и кардиологами ФЦССХ (г. Астрахань) для

контроля получаемой медикаментозной терапии и регистрации конечных точек, связанных с клиническим течением ХСН.

Регистрировалась аритмическая конечная точка: впервые возникший в ходе двухлетнего наблюдения устойчивый пароксизм ЖТ, детектированный в «мониторной» зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антиаритмической стимуляции или шоковой терапии). Второй конечной точкой исследования была однолетняя летальность от осложнений ССЗ. После проведения статистического анализа выявлялись предикторы возникновения ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ.

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. В работе применялись клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Статистический анализ результатов проведен с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

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

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

4. При сочетании у больных СНнФВ признаков: снижение ФВ ЛЖ <25%, наличие эксцентрической ГМЛЖ, регистрации уровня СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и концентрациях NT-proBNP >2000 пг/мл решение об имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС должно приниматься с учетом предполагаемого высокого риска смерти по причине осложнений ССЗ.

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты диссертационной работы представлены автором на следующих конференциях:

- 5-я Международная научно-практическая веб-конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2020)
- Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2020)
- 9-й Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (Санкт-Петербург, 2021)
- Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (Москва, 2021)
- 2-я Всероссийская конференция «Каспийские Встречи. Новые горизонты в лечении сердечной недостаточности» (Астрахань, 2021)
- Каспийский международный медицинский форум (Астрахань, 2022)



- Конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2022" (Москва, 2022)
- Международный конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2023)
- 8-я Международная научно-практическая конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2023)
- 10-й Всероссийский съезд аритмологов (Москва, 2023)
- 60-й Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023)

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

### **Объем и структура диссертации**

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

### **Внедрение результатов в клиническую практику**

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе для студентов медицинских высших учебных заведений,

клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей амбулаторного звена и стационаров по специальностям: «Кардиология», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Терапия», «Семейная медицина» в разделах по острой и хронической сердечной недостаточности.

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

### **Личный вклад автора**

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

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

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Первичная профилактика внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью

#### 1.1.1 Устойчивые желудочковые нарушения ритма сердца как механизм реализации сценария ВСС у больных СНнФВ

Высокая медико-социальная значимость синдрома ХСН заключается не только в большой распространенности, но и в значимых процентах инвалидизации и летальности. В настоящее время не вызывает сомнений наличие тесной связи между систолической дисфункцией и развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца. Манифестация ЖТ сопровождается нарушением как системной, так и региональной гемодинамики. Следствием этих нарушений является возникновение часто необратимых изменений со стороны жизненно важных органов [9]. Формирующийся «сердечный арест» – остановка сердечно-сосудистой деятельности во время ЖТ – является причиной смерти у 30–50 % больных СНнФВ.

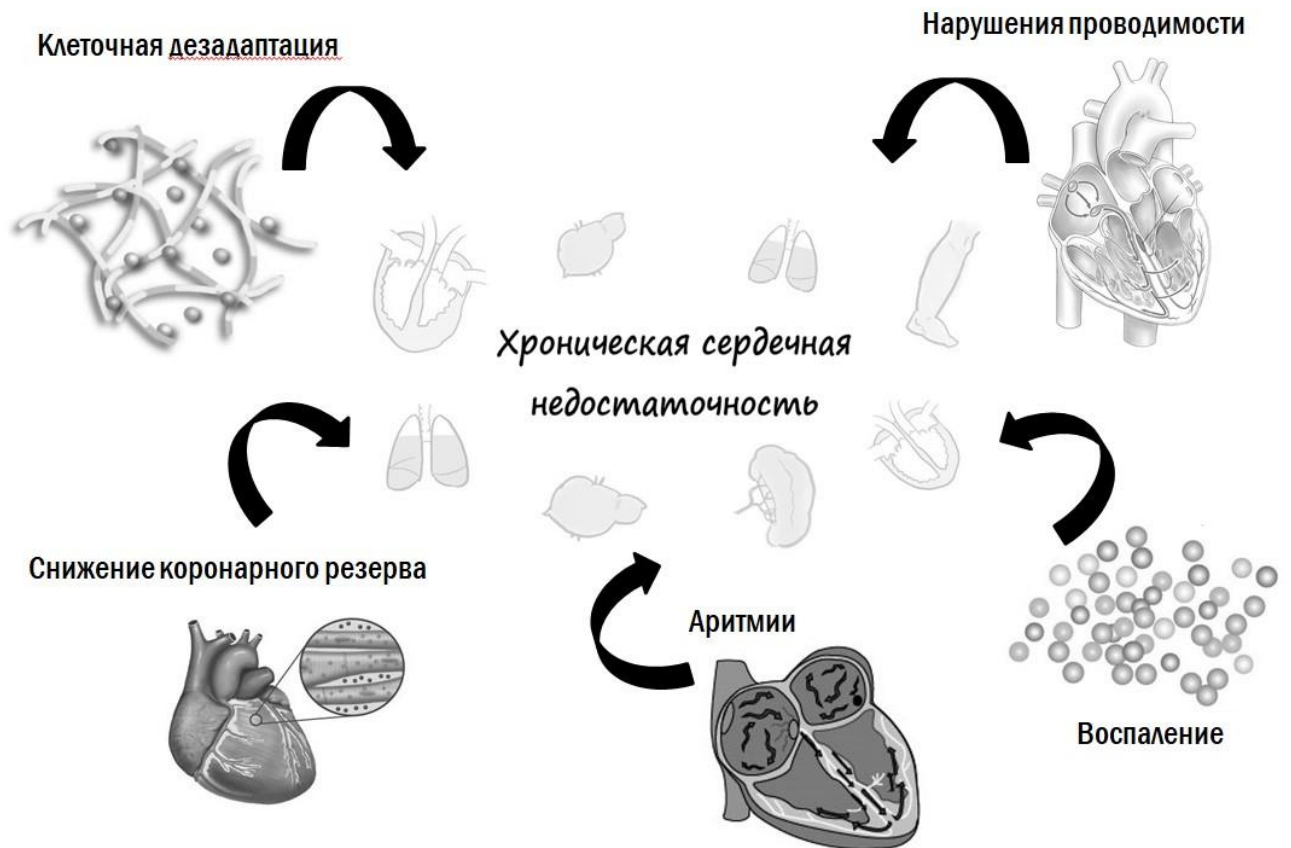
«Инициация и поддержание фатальных ЖТ у пациентов с ХСН возможны только при наличии анатомического субстрата (гипертрофия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и определённых предрасполагающих электрофизиологических условий (повышенный автоматизм, триггерная активность, дисперсия рефрактерных периодов) [24]. Электрофизиологические условия, необходимые для реализации этих сценариев, возникают при прогрессировании ХСН, ишемии и наследственных заболеваниях миокарда. В некоторых случаях имеется возможность идентифицировать патофизиологический триггер, приводящий к этому состоянию, однако чаще

всего причина острой декомпенсации деятельности сердца остается невыявленной» [23, 48, 249]. Триггерами фатальных аритмий могут оказаться изменения тонуса вегетативной нервной системы (повышение симпатического и/или снижение парасимпатического влияний), физические нагрузки, использование некоторых лекарственных препаратов, электролитные нарушения, токсические воздействия, гипоксия.

«Необходимый проаритмогенный субстрат появляется вследствие перестройки внеклеточного матрикса сердца (ВКМ) - соединительнотканного компонента, выполняющего функции информационного центра, накапливающего и транспортирующего сигнальные данные для всех клеток органа. Возникающая вследствие острой ишемии и/или активного воспаления травма кардиомиоцитов инициирует структурное и функциональное ремоделирование миокарда с исходом в гипертрофию и/или замещение экстрацеллюлярного матрикса соединительной тканью [169].

В основе клеточного ремоделирования при гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) лежит снижение плотности натриевых и калиевых каналов, приводящее к уменьшению концентрации внутриклеточного калия и удлинению фазы реполяризации. Формирующееся снижение экспрессии мембранного белка коннексина 43 и появление полей фиброза обуславливает интерстициальное ремоделирование миокарда, влияющее на фазу деполяризации [300]. Увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) снижает резерв коронарного кровотока, повышая потребность миокарда в кислороде, ухудшает наполнение и сократимость ЛЖ. В итоге при ГМЛЖ создаются условия как для re-entry, так и для фокальных механизмов формирования ЖТ, а ММЛЖ, по мнению ряда авторов, может выступать в качестве самостоятельного предиктора ВСС» [48, 151].

Прогрессирование ХСН усиливает ремоделирование ВКМ, а развивающийся миокардиальный фиброз способствует нарастанию систолической и диастолической дисфункции камер сердца, замыкая «порочный круг» - Рисунок 1 [40].



**Рисунок 1** – Механизмы возникновения и прогрессирования ХСН, ассоциированные с состоянием ВКМ [40].

«Миокардиальный фиброз является важнейшим компонентом аритмогенеза как в случае верифицированной ишемии миокарда, так и при неишемической кардиомиопатии [64, 245]. Формируются зоны “медленного” проведения (функциональной блокады проведения), повышенного автоматизма и дисперсии рефрактерности миокарда. Такая электрофизиологическая анизотропия в конечном итоге создает условия для возникновения и поддержания ЖТ [50]. Электрическая активность кардиомиоцитов связана с формированием трансмембранного потенциала действия за счет трансмембранного движения ионов через потенциал-зависимые натриевые, кальциевые и калиевые каналы. Дисфункция этих белковых каналов может приводить к удлинению или укорочению продолжительности потенциала действия и повышать риск развития жизнеопасных аритмий [63]. ХСН может приводить к ремоделированию ионных

каналов, равно как и сами каналопатии могут приводить к развитию ХСН» [48, 293].

### **1.1.2 Первичная профилактика ВСС у больных СНиФВ.**

#### **Интервенционный подход**

ВСС наряду с критической декомпенсацией сердечной деятельности являются основными причинами сердечно-сосудистой смертности у больных СНиФВ. 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 [24]. Понятие «внезапная сердечная смерть» основано на специфическом механизме смерти, а не на специфической причине. В подавляющем большинстве случаев механизмом остановки кровообращения являются желудочковые нарушения ритма сердца [30].

Преимущественно аритмогенный сценарий ВСС является основанием для профилактики таких событий с помощью ИКД. Сегодня ИКД следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, имеющее значительную доказательную базу и высокий класс показаний [13, 66]. Анализ рандомизированных контролируемых исследований показал эффективность ИКД в первичной профилактике ВСС у больных ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  [76, 273].

«Функциональные возможности современных ИКД позволяют купировать пароксизмы аритмии с помощью нанесения электрического разряда либо АТС, безболезненной для пациента и малозатратной с точки зрения потребления энергии батареи устройства [24]. Каждый пароксизм аритмии детектируется ИКД в соответствии с запрограммированными параметрами. Специалист во время

сеанса телеметрии имеет возможность не только ознакомиться со статистикой по нарушениям ритма сердца, но и просмотреть сохраненные внутрисердечные электрограммы (ВЭГМ), а также проследить, как ИКД отреагировал на это событие.

Важной опцией в ведении больных СНнФВ является наличие систем удаленного мониторинга (СУМ), которыми часто оснащаются ИКД. СУМ позволяют в максимально короткие сроки предоставить диагностическую информацию, воспринятую ИКД, что позволяет дистанционно корректировать антиаритмическую терапию либо определяет необходимость интервенционного лечения аритмий» [31, 33]. Помимо прочего, клиницист получает возможность получения раннего уведомления о риске декомпенсации ХСН, который устанавливается по изменению величины внутригрудного сопротивления, определяемого уровнем гидратации и распределения жидкости в клетках и межклеточном пространстве легких [14].

Все больше данных указывает на несовершенство используемых диагностических подходов к стратификации риска ЖТ у пациентов с СНнФВ. «Так, по данным F.Merchant и соавт., у 67% пациентов с ИКД (16930 больных) устройства не наносили шоки в течение первых 5 лет после установки [196]. Было показано, что в случае имплантации с целью первичной профилактики ВСС неоправданная электротерапия ИКД наносится в среднем в 22% случаев» [18, 194]. Эффективно снижая риск ВСС, электротерапия может оказывать и негативное влияние. Срабатывания ИКД, в особенности шоковые разряды, могут сопровождаться выраженными болевыми ощущениями и связанными с ними психическими расстройствами, существенно снижая качество жизни больных [302]. «Описана ассоциация шоков ИКД с увеличением риска развития или прогрессирования сердечной недостаточности и повышением смертности [270]. Важно отметить значительное финансовое бремя, возлагающееся на систему здравоохранения, связанное с затратами на лечение вследствие дополнительных визитов в клинику и необходимости в частой замене устройств в связи с истощением источника питания (в среднем, через каждые 5 -6 лет)» [33].

Таким образом, при доказанной высокой эффективности ИКД в группе больных высокого риска ВСС применяемый в настоящее время однофакторный подход к отбору больных на имплантацию только по величине ФВ ЛЖ, по мнению большинства исследователей, требует пересмотра [48].

## **1.2 Возможности прогнозирования возникновения желудочковых тахикардий у больных СНФВ**

Представления кардиологов в отношении факторов риска ВСС и возможных путей предотвращения этого фатального события за последние годы претерпевают изменения. Между тем, внедрение в клинику результатов проведенных рандомизированных исследований, использующих ряд неинвазивных и инвазивных факторов риска в качестве критериев определения высокого риска ВСС, ограничено и находится вне рамок действующих клинических рекомендаций [13, 51]. Соблюдение существующих рекомендаций привело не только к значительному снижению случаев ВСС и общей смертности при использовании ИКД, но и к имплантациям устройств больным СНФВ, которые при длительном наблюдении не получили оправданную электротерапию [11]. В то же время часть фатальных ЖТ произошла у лиц, ранее не имеющих симптомов и признаков заболевания сердца, которые не рассматривались как группа высокого риска ВСС. Сложившаяся ситуация может объясняться отсутствием диагностических тестов, позволяющих однозначно проводить стратификацию риска ВСС. По всей видимости, только комбинированная оценка разных предикторов ЖТ способна существенно увеличить диагностическую ценность прогностических моделей и улучшить первичную профилактику ВСС.



## 1.2.1 Клинические предикторы желудочковых тахикардий у больных СНнФВ

### Ишемическая болезнь сердца

«Поиск этиологии дисфункции сердца обязателен для диагностики ХСН, поскольку идентификация патологии, приведшей к формированию этого синдрома, может определять последующее клиническое течение [66]. Несмотря на общее неблагоприятное течение и небольшую медиану выживаемости, имеющиеся данные указывают на разную манифестацию ХСН в зависимости от этиологии синдрома [268]. При ХСН ишемического генеза чаще регистрируются случаи повторного обращения за стационарной помощью по причине декомпенсации сердечной недостаточности, характерны более высокая частота ВСС и общая летальность» [59, 200].

Традиционно взаимосвязь между ИБС и ВСС объясняли с позиций развития острого коронарного синдрома, а такие факторы, как маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки и усиленного тромбогенеза, генетическая предрасположенность к вазоспазму, признаки системного воспалительного ответа, расценивались как предикторы фатальных ЖТ, ассоциированных с острым нарушением коронарного кровообращения [158]. Не вызывает сомнений, что при таком развитии событий главной линией профилактики ВСС выступает проведение по возможности полной реваскуляризации миокарда. Благодаря значительному улучшению в организации медикаментозной терапии и более широкому охвату интервенционной и кардиохирургической помощью, для современной когорты больных СНнФВ вероятность возникновения ОКС в качестве причины ЖТ кажется менее вероятной. «Основой для формирования ХСН ишемического происхождения, как правило, служит предшествующий инфаркт миокарда, формирующий локальные рубцовые поля, локализация

которых ассоциирована с сосудистым бассейном, ответственным за развитие недостаточности коронарного кровотока. В отличие от кардиомиопатии ишемической природы, при ХСН неишемического генеза миокард желудочков имеет множественные неравномерно расположенные участки фиброза и дезорганизации миофибрилл с различной степенью гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов» [59][209].

Значение обсуждаемого фактора риска ЖТ подчеркивают результаты исследования DANISH-ICD (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality), согласно которым имплантация ИКД больным СНнФВ неишемического происхождения значительно снижала частоту ВСС, но не оказывала влияния на общую выживаемость, что, вероятно, было связано с относительно небольшой частотой аритмической смерти в структуре летальности у этой категории больных [252].

### **Фибрилляция предсердий**

Пациенты с ХСН в сочетании с ФП имеют значительно более высокий риск неблагоприятных исходов в сравнении с пациентами с ХСН и синусовым ритмом [26]. «Частое сосуществование ФП и ХСН в определенной степени можно объяснить наличием общих факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ), СД, ожирение, почечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна, генетическая предрасположенность, пороки клапанов сердца, активный воспалительный процесс, а также ишемические и неишемические структурные заболевания сердца [5]. Воздействие этих причинных факторов приводит к дисбалансу нейрогуморальных регуляторных систем, нарушениям клеточного метаболизма и изменениям электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, что создает условия для развития как ХСН, так и ФП» [5, 90].

«Данные литературы указывают на наличие тесной связи между аритмогенным вариантом ВСС и ФП [288]. Известно, что высокая частота желудочковых сокращений во время тахисистолического эпизода ФП способна уменьшать рефрактерность миокарда желудочков и провоцировать возникновение ЖТ [319]. Нерегулярность ритма ФП при сохраненном «быстром» атриовентрикулярном проведении может создавать проаритмические условия, по сути аналогичные таковым при программируемой желудочковой стимуляции» [23, 172]. Другой триггерный механизм ФП в отношении появления ЖТ может быть связан с профибротическим потенциалом этой аритмии [112]. Основой реализации этого потенциала является анизотропное проведение возбуждения, возникающее вследствие сепарации интактных мышечных волокон соединительной тканью [204]. Сердечные фибробласты, изначально электрически невозбудимые клетки, могут выступать в качестве информационных мостиков между кардиомиоцитами, поддерживая электрическое ремоделирование миокарда при ФП. Результатом таких взаимодействий является изменение локальных рефрактерных периодов миокарда предсердий и индукция спонтанной диастолической деполяризации [317].

### **Желудочковые нарушения ритма в анамнезе**

Среди прочих потенциальным идентификатором высокого риска развития фатальных ЖТ у пациентов с СНнФВ может быть желудочковая экстрасистолия [266]. Объяснением может служить гипотеза о наличии общего субстрата, способного манифестировать не только одиночными ЖЭ, но и устойчивыми ЖТ [290], как правило связанных с повышенным автоматизмом либо триггерной активностью участков миокарда. С другой стороны, преждевременная электрическая активация желудочков может возникнуть в тот критический момент, когда одна из частей петли возбуждения (круга re-entry) находится в

рефрактерном состоянии (проведение заблокировано), а вторая - уже восстановила способность проводить импульс. В этом случае ЖЭ могут сыграть роль активного триггера, инициирующего реализацию аритмогенного потенциала «спящего» субстрата [184].

Вероятно, существенным недостатком анализа влияния ЖЭ на риск ВСС является отсутствие единого подхода к определению этого фактора (например, количество и полиморфизм ЖЭ). Исходя из этих позиций, регистрация неустойчивых ЖТ может оказаться более перспективным предиктором устойчивых желудочковых аритмий, который можно использовать для стратификации риска ВСС.

«В ранее опубликованных работах показано, что у пациентов с ИКД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС, наличие эпизодов неустойчивой ЖТ в сохраненных ВЭГМ ассоциировалось с увеличением летальности (в 2,4 раза) и риска обоснованных срабатываний ИКД (в 3 раза) [243]. Некоторыми авторами подчеркивается прогностическое значение неустойчивых ЖТ и у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [48]. По мнению M. Zecchin и соавт. [80], наличие неустойчивых ЖТ не помогает в прогнозе вероятности возникновения фатальных ЖА у больных неишемической кардиомиопатией (НКМП) при ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , но эта информация становится полезной при ФВ ЛЖ  $> 35\%$  (ОШ=5,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,6–17,9). В своем исследовании K. Hashimoto и соавт. [130] пришли к выводу, что неустойчивые ЖТ, зарегистрированные у больных, перенесших инфаркт миокарда, имеют независимое прогностическое значение относительно будущих исходов аритмии (ОШ=3,6; 95 % ДИ 1,6–11,2;  $p=0,027$ ). В случае регистрации этих нарушений ритма и выявления на ЭКГ «поздних» потенциалов риск развития желудочковых аритмий увеличивался еще почти в 4 раза (ОШ 14,1; 95 % ДИ 3,4–58,9;  $p<0,0001$ ) [130]. Сходные выводы были сделаны и относительно пациентов с НКМП» [23, 242].

## Ожирение

Известно, что ожирение является одним из важных факторов, идентифицирующих высокий сердечно-сосудистый риск. Этим объясняется внимание многих исследователей, рассматривающих гипотезу влияния ожирения на аритмический риск у больных СНнФВ.

Между тем, имеющиеся в литературе данные зачастую противоречивы. Так, встречаются указания на высокий уровень риска ЖТ у больных ХСН ишемического происхождения при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [247]. Согласно результатам Полат Ф. и соавт. у больных ХСН без ожирения чаще регистрировались ЖТ (ОР=0,57, ДИ 0,38-0,87,  $p=0,009$ ), была выше смертность от всех причин и сердечная смертность [156].

Заслуживает внимание тот факт, что в подавляющем большинстве доступных исследований диагностика ожирения проводилась только антропометрическими методами, на основании величины ИМТ  $\geq 30$ . У больных ХСН повышение масса тела может быть связано с накоплением избыточной жидкости, что подчеркивает важность применения современных физических и биофизических методов диагностики ожирения. Исходя из позиций патогенеза, наиболее аритмогенной составляющей синдрома ожирения является увеличение эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) – жировой клетчатки, расположенной между миокардом и висцеральным листком перикарда. Высказывается мнение, согласно которому ЭЖТ может оказывать локальное влияние посредством паракринных механизмов, вызывая ремоделирование предсердий и желудочков, а также оказывая модулирующее действие на автономную нервную систему [42]. Wu и соавт. подчеркнули малую прогностическую способность ИМТ, подчеркнув сильные ассоциации между объемом ЭЖТ и вероятностью возникновения ЖТ у больных СНнФВ [251]. Было продемонстрировано, что толщина ЭЖТ в ряде случаев ассоциирована с увеличением массы ЛЖ, атеросклерозом, жесткостью

КА, АГ и ФП, которые, в свою очередь, являются признанными факторами риска развития ЖТ [193].

### **Ренальная патология**

«Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) относятся к группе высокого риска ЖТ [38]. Возникающая при почечной дисфункции электрическая нестабильность миокарда объясняется, главным образом, стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной секреции альдостерона, который способствует раскрытию натриевых каналов в собирательных трубочках. Запускающийся патофизиологический каскад формирует стойкую артериальную гипертензию и вызывает гипертрофию миокарда – анатомический субстрат для возникновения ЖТ» [18]. Электролитные расстройства – частые симптомы повреждения почек, создают электрофизиологические предпосылки для реализации аритмогенного потенциала этого субстрата [121]. Описанные патогенетические механизмы лежат в основе частой манифестации ЖТ, приводящих обоснованным срабатываниям ИКД у больных ХСН и патологией почек [190].

#### **1.2.2 Электрофизиологические предикторы желудочковых тахиаритмий у больных СНнФВ**

«Механизмы, лежащие в основе манифестации этих нарушений ритма, связаны с появлением в миокарде электрической гетерогенности, проявляющейся нарушением деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов. “Золотым стандартом” в диагностике этих состояний является инвазивное

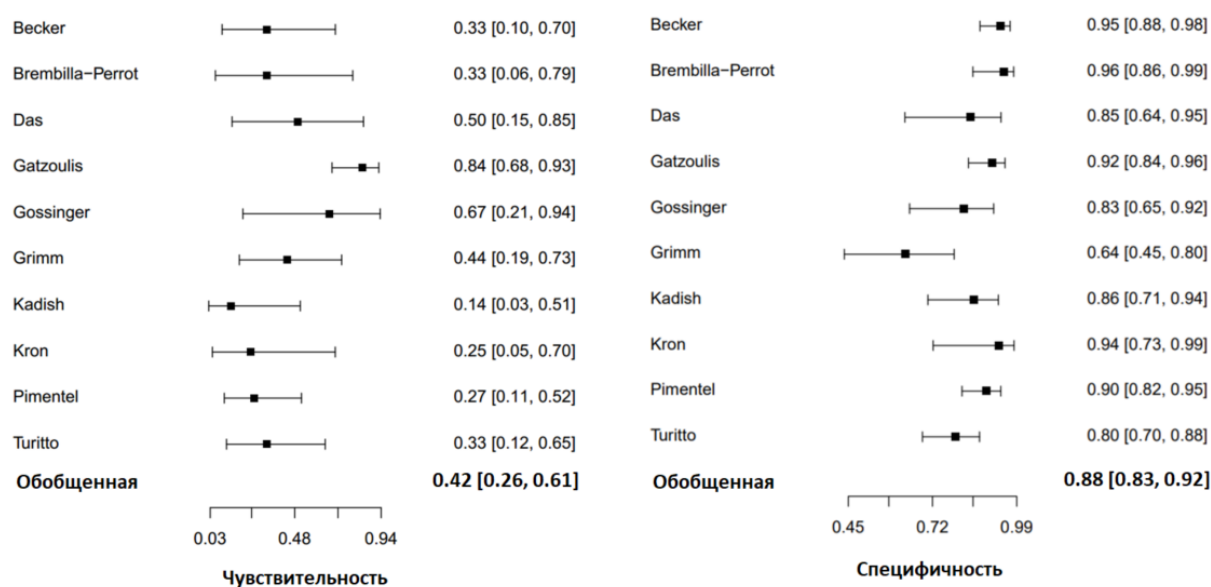
электрофизиологическое исследование (ЭФИ), которое по целому ряду объективных причин не может получить широкого использования в клинической практике» [7].

«Ранее проведенные исследования продемонстрировали хорошие прогностические возможности ЭФИ у больных СНФВ ишемического генеза [158, 165], особенно в случае ранее перенесенного инфаркта миокарда [109, 166]. Хотя некоторыми исследователями и высказывалось мнение о наличии похожей прогностической ценности при проведении ЭФИ пациентам с дилатационной кардиомиопатией [330], этот диагностический тест так и не вошел широко в клиническую практику и необходимость его проведения, возможно, оказалась недооцененной [223].

На основании доступных опубликованных отчетов проведенных клинических исследований был проведен систематический обзор и мета-анализ исследований, предоставляющих информацию о возможностях применения внутрисердечного ЭФИ для стратификации риска ЖТ у больных СНФВ неишемического генеза [19]. Поиск релевантных публикаций производился до 20.01.2021 г. двумя независимыми исследователями в крупных поисковых системах, электронных архивах клинических исследований, репозитории препринтов открытого доступа. В качестве конечной точки рассматривался эпизод внезапной сердечной смерти или устойчивый пароксизм ЖТ, либо обоснованная электротерапия ИКД. Отобрано 10 клинических исследований, включавших 608 релевантных больных (средний возраст:  $51,5 \pm 12$  лет, средняя ФВ ЛЖ:  $26,8 \pm 8,5\%$ , ХСН по NYHA ФК: 1 - 17,7%; 2 - 33,7%; 3 - 35,9%, 4 - 12,7%).

Конечная точка была зарегистрирована у 92 больных (15,1%): у 47 пациентов (7,7%) с ранее индуцированными ЖТ в ходе ЭФИ и у 45 пациентов (7,4%) без ЖТ. Отношение диагностических шансов оказалось равным 5,57 (2,27-13,63). Суммарная чувствительность и специфичность ЭФИ составили 42% (26-61%) и 88% (83-92%) соответственно (Рисунок 2). Результаты проведенного мета-анализа продемонстрировали, что индукция устойчивых желудочковых аритмий во время ЭФИ не является надежным предиктором аритмических событий у

больных с неишемической СНФВ. Лишь у двух из включенных исследований был относительно приемлемый уровень чувствительности [33, 34]. Между тем, рассчитанное отношение диагностических шансов (DOR) указывает на то, что индукция устойчивых желудочковых аритмий во время ЭФИ в 5,57 раза увеличивает вероятность возникновения этих аритмий в будущем. Во всех работах отмечался высокий уровень отрицательной предсказательной силы, данный факт может быть использован в практической клинической работе для определения когорты больных неишемической СНФВ с низким аритмическим риском» [19].



**Рисунок 2** – Анализ чувствительности и специфичности применения ЭФИ для прогноза будущих клинически значимых ЖТ [19]

«Вероятно, идеальный диагностический тест для проведения стратификации аритмического риска должен быть неинвазивным, доступным и недорогим, а также безопасным для пациента. Всем этим требованиям отвечает поверхностная ЭКГ, что привлекает к этому методу внимание многих исследователей. Благодаря этой рутинно используемой методике можно получить представление о характере процессов деполяризации и реполяризации в миокарде, а значит, установить наличие электрофизиологического субстрата ЖТ.



При изменении продолжительности деполяризации и/или реполяризации формируется электрическая гетерогенность миокарда - основа летальных желудочковых аритмий [24]. О появлении такой дисперсии рефрактерных периодов в разных участках миокарда можно судить по регистрации на ЭКГ удлиненного или укороченного QTcor [277]. Доказав тесную взаимосвязь между удлиненным интервалом QT и риском ВСС, авторы исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) продемонстрировали, что из всех компонентов этого интервала (начало-пик R волны, пик-окончание R волны, сегмент ST, начало-пик T волны, пик-окончание T волны) самую большую прогностическую информацию предоставляет интервал от начала до максимального значения волны T [82].

Результаты крупного метаанализа, проведенного Tse G, et al. (2017), указывают на важность измерения интервала от максимального значения до окончания T волны (TpTe) [325]. Исследовательская группа Ochsner cardiac electrophysiology group, изучив данные больных с КД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС (ФВ ЛЖ <35%), пришла к заключению о том, что по интервалу TpTe независимо от других факторов можно прогнозировать вероятность развития ЖТ и ВСС [316].

В 1994г Rosenbaum D, et al., выполняя внутрисердечное ЭФИ, впервые сообщили о связи между восприимчивостью миокарда к развитию ЖТ и изменением вектора и амплитуды T волны на ЭКГ, названными впоследствии альтернативой T волны [159]. В настоящее время известно, что эти изменения на ЭКГ появляются вследствие нарушения транспорта кальция саркоплазматического ретикулума и/или неполного восстановления активности одного или нескольких ионных каналов во время реполяризации.

Возникающая дискордантная альтернатива образует субстрат, создающий условия для блока проведения импульса; при этом активация круга ре-ентри может быть легко инициирована экстрасистолой. Доказанной является связь ВСС с едва уловимыми изменениями зубца T на микроскопическом, или микровольтном, уровне (микровольтная альтернатива T волны), для выявления и

анализа которых применяются сложные сигнал-преобразующие методики [250], что не позволяет сделать эту методику рутинной.

Обсуждается клиническое значение ранней реполяризации желудочков, которая может свидетельствовать об имеющемся дисбалансе между депполяризацией и реполяризацией в миокардиальных структурах базальных отделов и верхушки сердца. Описаны случаи этого ЭКГ-феномена у пациентов с перенесённой идиопатической фибрилляцией желудочков, высказываются предположения об ассоциации ранней реполяризации желудочков с риском ЖТ в будущем, особенно, у ишемических пациентов [162].

Диагностика ГМЛЖ по ЭКГ основывается на выявлении вольтажных признаков, имеющих относительно низкую чувствительность и достаточно высокую специфичность [338]. ЭКГ, действительно, уступает в чувствительности эхокардиографической диагностике ГМЛЖ, но имеются данные о сопоставимом и независимом прогностическом значении этих методик для стратификации риска ВСС. Narayanan K, et al. (2014), вопреки традиционному мнению, предположили, что применимо к риску ВСС ЭКГ критерии ГМЛЖ стоит рассматривать в качестве самостоятельного маркера нежелательного электрического ремоделирования миокарда, а не относиться к ним как к недостаточно чувствительному индикатору повышенной ММЛЖ [164]. Группа исследователей из Финляндии, изучив разные вольтажные критерии ГМЛЖ у большой когорты пациентов, подвергнутых проспективному исследованию, доказала наличие корреляции между риском ВСС и количественными значениями индексов Соколова-Лайона, Корнелла и Пегуэро-Ло Прести [151]. Был показан высокий риск ВСС при одновременной ЭКГ-верификации ГМЛЖ в соответствии с индексами Соколова-Лайона ( $SV_1 + RV_5(V_6) \geq 35$  мм) и Корнелла ( $SV_3 + RaVL > 20$  мм у женщин и  $> 28$  мм у мужчин).

ЭКГ-маркером субстрата ВСС у больных ХСН могут быть поздние потенциалы желудочков, регистрируемые на сигнал-усредненной ЭКГ [303]. В исследовании Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) выявление этих

патологических сигналов у пациентов с ишемической болезнью сердца и ФВ ЛЖ <30% ассоциировалось с высокой аритмической смертностью» [7, 48].

### **1.2.3 Ультразвуковые предикторы желудочковых тахикардий у больных СНнФВ**

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на протяжении последних десятилетий является одним из ведущих методов диагностики патологии сердечно-сосудистой системы. Традиционно главную роль в иерархии ультразвуковых предикторов ЖТ занимает ФВ ЛЖ, величина которой хоть и до сих пор используется для определения когорты больных ХСН с высоким риском ВСС, но явно является недостаточной для проведения качественной стратификации такого риска внутри группы пациентов СНнФВ. «Очевидно, что сама по себе ФВ ЛЖ не указывает на существование субстрата в ЛЖ для формирования ЖТ. Этот показатель лишь позволяет заподозрить наличие такого субстрата [100].

Дополнительную информацию о наличии проаритмогенных участков могут предоставить объёмные характеристики камер сердца и толщина их стенок, ММЛЖ [227]. Диагностической ценностью обладает выявление нарушений кинетики стенок (уменьшение, отсутствие или парадоксальное движение), усиление плотности эхосигнала в области нарушения локальной сократимости, уменьшение толщины стенки и фракции систолического утолщения стенки в области предполагаемого рубца (фиброза).

Применение новейших ЭхоКГ методов исследования движения миокарда в реальном времени (тканевого доплера, технологии двухмерной деформации) улучшает точность диагностики субстрата ЖТ и воспроизводимость традиционной ЭхоКГ. Оценка значений продольной, радиальной и циркулярной деформации миокарда, механической дисперсии предоставляет возможность проводить ультразвуковой поиск интерстициального фиброза,

предрасполагающего к электрической гетерогенности миокарда [292], помогает в верификации возможной этиологии ХСН [46]. Глобальный продольный стрейн (global longitudinal strain, GLS) - показатель деформации или относительного изменения длины сегмента миокарда, может выступать в качестве независимого фактора риска аритмических событий у пациентов с ишемией миокарда и даже использоваться для решения вопроса об имплантации ИКД в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда. При комбинированной оценке всех показателей двухмерной деформации чувствительность и специфичность модели в предсказании развития ЖТ возрастает до 93% и 80%, соответственно» [48, 176].

«Механическая дисперсия (МД) ЛЖ является маркером замедленной и неоднородной проводимости в миокарде и может быть использована в качестве предиктора развития ЖТ. В метаанализе Kawakami H, et al. [26] с участием 3198 пациентов было показано, что пациенты с развитием ЖТ, имели более высокие показатели МД ЛЖ (средневзвешенная разница значений МД ЛЖ составила — 20,3 мс (95% ДИ: 27,3-13,2;  $p < 0,01$ )» [37, 258].

Отечественные исследователи провели собственный мета-анализ, включивший 2624 пациента из 12 исследований. Метаанализ показал, что ухудшение GLS ЛЖ было ассоциировано с повышенным риском развития жизнеугрожающих ЖТ: скорректированное ОР: 1,10 на каждый 1% ГПД ЛЖ; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,19;  $p = 0,03$ . Пациенты с ЖТ имели более высокие значения МД ЛЖ в сравнении с пациентами без устойчивых желудочковых нарушений ритма (разница средневзвешенных значений 33,69 мс; 95% ДИ: от -41,32 до -26,05;  $p < 0,0001$ ) [37]. Увеличение МД ЛЖ на каждые 10 мс продемонстрировало независимую статистическую связь с исследуемой аритмической конечной точкой (скорректированное ОР: 1,18; 95% ДИ: 1,08-1,29;  $p = 0,0002$ ).

«Активно обсуждается использование альтернативных ЭхоКГ предикторов ВСС, которые, между тем, не указывают напрямую на наличие субстрата ЖТ. К примеру, была показана ассоциация кальциноза митрального кольца с повышенной общей летальностью, кардиоваскулярной смертностью, смертностью

вследствие декомпенсации ХСН и с ВСС [116]. Хотя точного объяснения этому не найдено, предполагается, что этот признак отражает прогрессирование атеросклероза, ответственного за развитие ишемии миокарда, формирование нарушений проводимости и как результат за возникновение желудочковых аритмий. Высказывается мнение о прогностическом значении диаметра левого предсердия, что может объясняться более высоким риском развития ФП и/или формирующейся диастолической дисфункцией [153].

Высказывается мнение, что возникающие при пролапсе митрального клапана раннее преждевременное систолическое движение и смещение назад его створок во время поздней диастолы, в сочетании с аномальной тракцией папиллярных мышц, могут служить механическим триггером желудочковых аритмий [228]. Поэтому ЭхоКГ выявление пролапса и/или предрасполагающего к нему аномального расположения папиллярных мышц должно инициировать диагностический алгоритм поиска и исключения других факторов риска ВСС.

#### **1.2.4 Возможности МРТ в прогнозировании ЖТ у больных СНиФВ**

Важное место в визуализации анатомического субстрата ЖТ занимает методика контрастирования миокарда с помощью хелатных солей гадолиния и выявления во время МРТ исследования зон отсроченного накопления этого препарата — late gadolinium enhancement (LGE). Будучи инертным внеклеточным агентом, это вещество способно проникать через мембрану кардиомиоцитов только при их повреждении, поэтому при постинфарктном кардиосклерозе и фиброзе любой этиологии возникает повышенное накопление этого контрастного препарата [228].

Применяя специализированные инструменты постпроцессинга возможно отграничить миокардиальный рубец и жизнеспособный миокард, оценить пограничную околорубцовую зону, представляющую наибольшую аритмогенную

опасность [92]. Описаны возможности LGE МРТ визуализировать внутри рубцовых зон участки жизнеспособной ткани. Электрофизиологические исследования показали, что в этих зонах могут располагаться критические каналы проведения, ответственные за поддержание ре-ентри ЖТ [69].

Согласно данным Disertori M. И соавт. (2016) LGE МРТ стоит рассматривать в качестве мощного предиктора ЖТ у пациентов с ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии [231]. В мета-анализ было включено 2850 пациентов из 19 ранее проведенных клинических исследований, срок наблюдения составил 2,8 лет. Композитная аритмическая конечная точка (эпизод ВСС, устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или обоснованная электротерапия ИКД) была зарегистрирована у 23,9% с позитивным LGE тестированием и лишь у 4,9% лиц с отсутствием накопления гадолиния ( $p < 0,0001$ ).

В некоторых случаях МРТ позволяет верифицировать природу фиброза. Так, постишемические изменения выглядят как участки повышенной интенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и располагающиеся в бассейне соответствующей КА [50]. Накопление контраста в средне-перегородочной области характерно для дилатационной кардиомиопатии [227].

Перспективным инструментом определения анатомического субстрата ВСС является T1-картирование. Суть метода заключается в определении T1-времени продольной релаксации ткани и построении цветных карт миокарда на основе полученных значений. Такая визуализация патологической структуры миокарда позволяет уточнить, к примеру, целевые зоны для аблации ЖТ [50]. При совмещении пиксельных карт до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита рассчитывается внеклеточный объём (extracellular volume), отражающий степень интерстициального фиброза. Между тем, связь между внеклеточным объёмом и ВСС пока остаётся мало доказанной и является предметом будущих исследований [252].

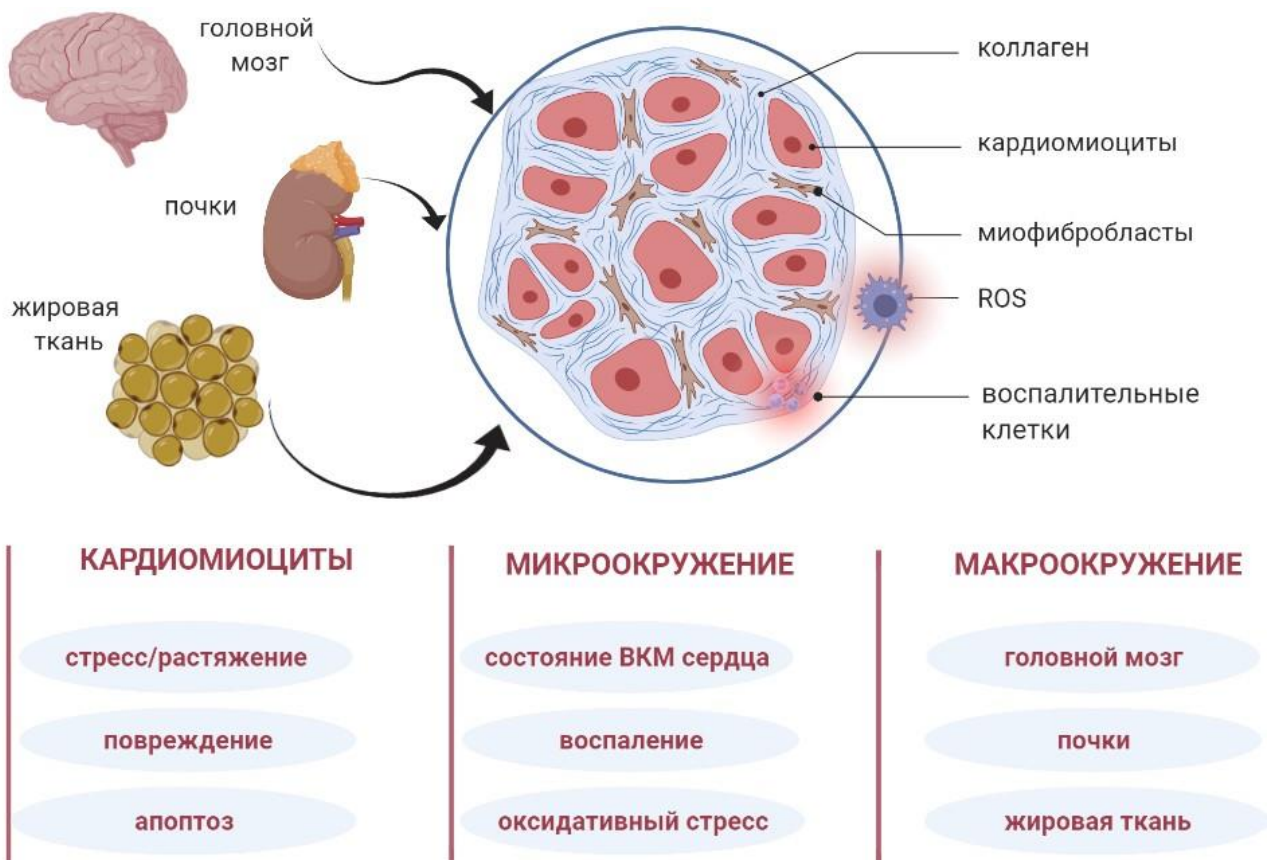
МРТ сердца, помимо прочего, позволяет оценить функциональное и структурное состояние правого желудочка (ПЖ), а ряд МРТ-характеристик (размер, ФВ ПЖ, наличие жировых включений в миокарде ПЖ, повышенное содержание эпикардального жира с “наполнением” на миокард ПЖ) помогает верифицировать аритмогенную дисплазию ПЖ, клинически манифестирующую ЖТ с высоким риском ВСС [13].

Морфологические изменения в миокарде предшествуют манифестации желудочковых аритмий и ВСС, а значит, МРТ с гадолинием может использоваться для стратификации риска у пациентов, подверженных к развитию таких осложнений. Широкое внедрение МРТ сердца в клиническую практику сдерживают высокая стоимость оборудования и программного обеспечения для обработки и анализа изображений, дефицит высококвалифицированных медицинских кадров. По этим причинам экспертная МРТ диагностика сердечной патологии доступна, как правило, лишь в крупных специализированных центрах, имеющих в своем составе кардиологические и кардиохирургические отделения» [48, 92].

### **1.2.5 Прогностические возможности биомаркеров крови в определении риска возникновения ЖТ у больных СНнФВ**

«Несмотря на то, что биомаркеры давно привлекают внимание исследователей, единой классификации этих агентов не существует. R.M. Califf предложил в основу классификации положить возможность использования биомаркеров для оценки клинических исходов. В соответствии с этим выделяют диагностические, мониторируемые, фармакодинамические/реагентные, предиктивные, прогностические биомаркеры, а также биомаркеры вероятности / риска и безопасности [110]. По всей видимости, один и тот же агент в разных ситуациях можно отнести к разным категориям. Исходя из этой позиции, более

практичной кажется патофизиологическая классификация, основанная на механизме влияния на конечную точку, согласно которой выделяют биомаркеры воспаления, оксидативного и миокардиального стресса, повреждения миоцитов и фиброза, нейрогормоны [105]. С точки зрения патогенеза сердечного ремоделирования, на наш взгляд, более удобной в использовании является систематизация биомаркеров, основанная на наличии связей с кардиомиоцитами, их микро- и макроокружением [179] – Рисунок 3.



**Рисунок 3** – Возможные механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса сердца у больных ХСН. Модифицировано из [179], создано с помощью BioRender.com. Примечание: триггеры, оказывая воздействие на кардиомиоциты, приводят к изменению структуры и функции миокарда (гипертрофии, апоптозу, нарушению внутриклеточного метаболизма, коррекции сократимости). Модификация микро- и макроокружения кардиомиоцитов инициирует возникновение и прогрессирование ХСН, создает идеальные условия для реализации аритмогенного сценария ВСС. Примечание: ROS - активные формы кислорода [18].



## **Биомаркеры, ассоциированные с состоянием кардиомицитов (указывающие на миокардиальный стресс/растяжение)**

Одними из первых биомаркеров, нашедших применение у больных ХСН, стали натрийуретические пептиды (НУП), особенно В-тип - мозговой натрийуретический пептид (BNP), который выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде предшественника прогормона (проBNP). Известно, что под действием НУП происходит расширение приносящих и сужение выносящих артериол, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, ингибируется реабсорбция натрия и воды. Точка приложения НУП по отношению к структуре ВКМ сердца, по всей видимости, связана с ингибированием секреции ренина и альдостерона, подавлением активности симпатической нервной системы [108]. Таким образом, повышенные концентрации НУП могут указывать на усиление активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [304].

В исследовании, включавшем 521 пациента с перенесенным инфарктом миокарда, уровень НУП указывал на риск последующих эпизодов ВСС, независимо от клинических показателей и ФВ ЛЖ (ОР=3,39; 95% ДИ=1,22-9,45;  $p=0,037$ ) [236]. Другие авторы доказали, что у больных ХСН с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 20%) повышение уровня НУП ассоциируется с высоким риском ВСС только при исходно увеличенной продолжительности интервала QT<sub>cor</sub> на ЭКГ (ОШ=1,63; 95% ДИ=0,54-5,12;  $p<0,001$ ) [283]. В ряде работ указывается как на наличие ассоциаций между высокими концентрациями НУП и возникающими ЖТ, в том числе у больных СНнФВ с ранее имплантированными ИКД, так и приводятся противоположные данные [94, 142].

Супрессор туморогенеза – 2 (ST-2) принадлежит к семейству интерлейкиновых рецепторов и имеет 2 изоформы: растворимую (sST-2) и

рецепторную, встроенную в клеточную мембрану и выполняющую функцию рецептора для интерлейкина-33. Считается, что sST-2 - это биомаркер фиброза, воспаления симпатической гиперактивации и миокардиального стресса, высокие концентрации которого (более 36,3 нг/мл) ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами ХСН. В субанализе исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy) увеличение растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) более 35 нг/мл выступало в качестве независимого предиктора ВСС или устойчивого пароксизма ЖТ [305]. К похожим выводам пришли и в исследовании HF-ACTION [101].

В литературных обзорах, посвященных изучению прогностического потенциала sST-2 у пациентов ХСН часто используют данные D.A.Pascual-Figal и соавт., доказавших, что увеличение концентрации этого биомаркера более 15 нг/мл в 4,56 раз повышало вероятность возникновения ВСС (95% ДИ: 1,31-1,59;  $p=0,017$ ), а при сочетании высокого уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) и sST-2 это фатальное событие возникало у 74% исследованных больных ХСН [306]. При этом не всегда указывается, что исследовались больные с ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$ , в связи с чем полученные результаты с высокой долей вероятности не могут быть распространены на когорту больных СНнФВ.

### **Биомаркеры, ассоциированные с состоянием кардиомицитов (указывающие на повреждение кардиомицитов)**

Тропонины - самый часто используемый в клинике маркер некроза миокарда. В большинстве опубликованных работ высказывается мнение о том, что исследование их концентраций у больных ХСН не может предоставить

достоверной информации для определения риска будущих аритмических событий.

### **Биомаркеры, ассоциированные с состоянием кардиомицитов (указывающие на апоптоз кардиомицитов)**

После повреждения кардиомицитов в кровь выделяются окисленные продукты и белки ВКМ, которые активируют провоспалительные реакции. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомицитов очага воспаления, инициации механизмов апоптоза, одним из маркеров которого является сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (Heart-type fatty acid binding protein; H-FABP). Повышенные концентрации этого биомаркера ассоциируются с высокой вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая возникновение ЖТ [125]. Было продемонстрировано, что в соответствии с уровнем H-FABP в крови больных ХСН можно проводить стратификацию риска: концентрации выше 4,3 нг/мл могут выступать в качестве независимого прогностического фактора нанесения оправданной электротерапии ИКД и сердечной смерти [123].

Другие известные биомаркеры миокардиального апоптоза (растворимый FAS-лиганд; ростовой фактор дифференцировки 15), вероятно, могут использоваться для оценки характера течения ХСН, особенно у больных с ишемической болезнью сердца, при этом представленные в литературе данные о прогностическом значении их концентраций в крови в отношении будущих ЖТ противоречивы [179, 182].

## **Биомаркеры микроокружения (указывающие на состояние ВКМ сердца)**

Проведенные исследования продемонстрировали, что в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изменяются концентрации ферментов, регулирующих состав ВКМ сердца: нарушается нормальное соотношение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [282], повышается количество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1, С-реактивный белок, галектин-3), запускающих синтез металлопротеиназ [308]. Это приводит к прогрессированию фиброза и формированию анатомо-электрофизиологического субстрата для возникновения ЖТ.

Перспективным направлением в отношении биохимических маркеров, обладающих прогностической значимостью для возникновения ЖТ, является определение уровня продуктов обмена коллагена (С-терминальный пропептид коллагена типа 1, С-терминальный телопептид коллагена типа 1, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ), указывающих на структурную перестройку ВКМ. Было продемонстрировано, что уровень этих маркеров в периферической крови коррелирует со степенью фиброза миокарда и имеет ассоциации с вероятностью нанесения оправданной ИКД терапии у больных СНнФВ [297].

Известными триггерами, инициирующими фиброз миокарда, являются гипоксия, хроническое воспаление и гемодинамическое перерастяжение миокарда. Под влиянием этих факторов воспалительные клетки миокарда начинают экспрессировать ряд сигнальных протеинов, активирующих фибробласты и инициирующих ремоделирование ВКМ сердца. Одним из таких биомаркеров является галектин-3 - растворимый  $\beta$ -галактозидаза-связывающий гликопротеин, высвобождаемый активированными сердечными макрофагами [54].

В целом, анализ литературы свидетельствует, что уровень галектина-3 повышается при воспалительных и пролиферативных процессах. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об участии этого биомаркера в стимуляции альдостеронассоциированного фиброза и ремоделирования миокарда ЛЖ [104, 323]. Более того, некоторые авторы указывают на существование прямой положительной корреляции между концентрацией галектина-3 в крови и наличием в миокарде аритмогенного субстрата [323], способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [175] и вызывать аритмический шторм [71].

Отечественные исследователи на относительно небольшой когорте больных ишемической кардиомиопатией (40 пациентов) продемонстрировали, что увеличение концентрации галектина-3  $>10,95$  нг/мл является независимым предиктором будущих устойчивых ЖТ ( $p=0,044$ ) [41]. Похожие результаты были представлены Таууар Акбулут и соавт. При разделении 92 пациентов с неишемической кардиомиопатией в зависимости от концентрации галектина-3 в крови, была выявлена более высокая частота возникновения неустойчивых ЖТ, устойчивых ЖТ и ФЖ в группе с повышенным уровнем изучаемого биомаркера ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,002$ ;  $p < 0,026$ ; соответственно) [75].

Группа авторов из Бразилии представила противоположные результаты, согласно которым повышенный уровень галектина-3 у больных СНнФВ неишемического генеза (148 пациентов, медиана наблюдения - 941 день), определяемый сразу после включения в исследование, не выступал в качестве предиктора будущих больших аритмических событий (устойчивых ЖТ, оправданной электротерапии ИКД, эпизода ВСС), хотя и ассоциировался с общей летальностью [265]. Не было выявлено ассоциаций галектина-3 с риском ВСС и в другом исследовании, включавшем 1440 больных ХСН [326].

## Биомаркеры микроокружения (указывающие на воспаление)

Воспаление является универсальной реакцией на действие различных повреждающих факторов. У больных СНнФВ воспалительные реакции участвуют в повреждении кардиомиоцитов, играют важную роль в реализации их апоптоза и перестройке ВКМ сердца. Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов, а по изменению их концентрации в крови можно судить о характере течения ХСН [10].

В ходе исследования САМI-GUIDE, проведенного на 300 больных с ИКД, была исследована прогностическая роль С-реактивного белка в отношении развития ВСС или ЖТ/ФЖ у больных с ишемической болезнью сердца с ФВ ЛЖ менее 30% [291]. По данным двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована в 17,3%. Было доказано, что повышение С-реактивного белка более 3 мг/л не ассоциируется с ВСС или ЖТ/ФЖ, однако эта информация может использоваться для прогнозирования смертности от ХСН.

К похожим выводам пришли и в другом крупном исследовании PROSE-ICD (было включено 1189 пациентов, срок наблюдения составил 4 года): было выявлено, что повышение уровня биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), равно как и биомаркеров нейрогуморальной активации и повреждения кардиомиоцитов (proBNP и сердечный тропонин Т) увеличивает риск смерти, но не предсказывает развитие электротерапии ИКД [274].

## **Биомаркеры микроокружения (указывающие на оксидативный стресс)**

Кислород является необходимым элементом нормальной жизнедеятельности клетки, который активирует большое число внутриклеточных ферментов. Однако в процессе метаболизма небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид анионы (высоко-токсичные кислородные радикалы). Активные формы кислорода (reactive oxygen species - ROS) вызывают разрушение внутриклеточных структур, инициируя оксидативный стресс. В эксперименте было показано, что ROS, оказывая влияние на внутриклеточные ионные каналы, удлиняет продолжительность потенциала действия (ППД), усиливая триггерный потенциал аритмогенного субстрата [99]. Возникающая в разных участках миокарда дисперсия ППД создает условия и для возникновения ЖТ с механизмом re-entry. Помимо описанных механизмов, аритмогенные эффекты оксидативного стресса реализуются через нарушение межклеточных контактов и дезорганизацию ВКМ сердца [307].

В контексте изучаемого вопроса определенный интерес может представлять гамма-глутамилтрансфераза - один из маркеров неэффективности антиоксидантной защиты, повышение концентрации которого в крови указывает на усиление оксидативного стресса. Y.Zhou с соавт. в своем проспективном исследовании пришли к выводам о том, что концентрация гамма-глутамилтрансферазы  $\geq 56$  Ед/л может предсказывать высокую вероятность будущих ЖТ и оправданной электротерапии ИКД [259].

## **Биомаркеры макроокружения (адипокины)**

Ожирение является известным фактором сердечно-сосудистого риска. Наиболее опасно абдоминальное ожирение, при котором гипертрофия и

гиперплазия адипоцитов приводит к повышению количества макрофагов и увеличению секреции веществ с гормоноподобным действием - адипокинов. Молекулярные механизмы, объясняющие связь ожирения с повышенной готовностью к возникновению ЖТ до конца не раскрыты. Предполагается, что прямое влияние связано с жировой инфильтрацией миокарда, инициирующей фибротическое ремоделирование. Повышенная секреция адипокинов приводит к вегетативной дисфункции, усиливает локальное воспаление, оксидативный стресс и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [220]. В литературе имеются данные о связи повышенного уровня адипонектина с патологическим удлинением QT<sub>cor</sub> на электрокардиограмме - признака электрической нестабильности миокарда [168]. В эксперименте был доказан вклад лептина в возникновение и поддержание ишемической ЖТ [337].

### **Биомаркеры макроокружения (нейрогормоны)**

Прогрессирование ХСН приводит к гиперактивности нейрогуморальных систем как компенсаторный ответ на ухудшающуюся систолическую функцию ЛЖ. Выделяющиеся в кровь нейрогормоны (адреналин, норадреналин, адреномедуллин, копептин, ренин, ангиотензин 2, альдостерон) усиливают сократимость миокарда, но, вместе с тем, повышают частоту сердечных сокращений (ЧСС), удлиняют рефрактерный период желудочков, меняют физиологическое направление распространения реполяризации, формируя региональную электрическую неоднородность [238].

Несмотря на то, что при подготовке данного обзора, мы не смогли обнаружить работы, указывающие на корреляцию между концентрацией этих биомаркеров в крови и риском возникновения ЖТ у больных СНнФВ, имеющиеся крупные клинические исследования, показавшие эффективность



медикаментозной нейрогормональной блокады в профилактике ЖТ [141], могут свидетельствовать о наличии такой взаимосвязи.

В эксперименте было показано, что при повышенном уровне ангиотензина 2 у мышей отмечались выраженная гипертрофия миокарда, брадикардия, обусловленная нарушением атриовентрикулярной проводимости и повышенной склонностью к внезапной аритмической смерти [113]. Повышенная секреция альдостерона у больных ХСН в первую очередь является причиной электролитного дисбаланса, помимо этого, в лабораторных исследованиях было доказано, что повышенные концентрации альдостерона способствуют фиброзу миокарда, дисфункции эндотелия и периваскулярному фиброзу, а также повышению активности симпатической части вегетативной нервной системы [45].

### **Биомаркеры макроокружения (маркеры функции почек)**

R. Deo и соавт. исследовали гипотезу о наличии связи между уровнем почечных маркеров и риском ВСС. Проанализировав результаты длительного наблюдения (10 лет) авторы установили, что почечная дисфункция, оцененная по концентрации цистатина С (но не по уровню креатинина либо скорости клубочковой фильтрации), имела связь с эпизодом ВСС в будущем [139].

Почки являются важным органом, участвующим в поддержании постоянного электролитного состава крови. Соответственно, при нарушении функции почек физиологический баланс электролитов нарушается, что вызывает деполяризацию мембранного потенциала покоя, снижение активности натриевых каналов, укорочение потенциала действия. Тем не менее, эффективный рефрактерный период удлиняется, продолжаясь после завершения реполяризации (постреполяризационная рефрактерность). Гиперкалиемия и гипокальциемия, развивающиеся при хронической болезни почек, на ЭКГ могут манифестировать

удлинением интервала QT, клинически проявляться брадисистолией, ускоренным узловым ритмом и даже фибрилляцией желудочков» [18, 185].

### **1.3 Возможности прогнозирования однолетней летальности у больных СНнФВ**

Процесс принятия решений о возможности применения высокотехнологичных методов лечения ХСН в клинической практике основан на прогностической оценке рисков. Трудности в прогнозировании исходов у этой когорты больных с одной стороны объясняются высокой частотой коморбидной патологии, тяжесть которой оказывает негативное влияние на отдаленные клинически значимые конечные точки. С другой стороны, появление и широкое использование ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в составе квадротерапии ХСН повысило выживаемость больных СНнФВ и значительно изменило подходы к оценке сердечно-сосудистого риска, основанные на результатах клинических исследований, проведенных до начала широкого использования этих препаратов [12].

В действующих национальных и европейских рекомендациях по профилактике ВСС с самым высоким доказательным уровнем регламентируется отказ от имплантации ИКД в случае ожидаемой продолжительности жизни больного менее 1 года [30, 68]. Такая позиция связана с определением конечной точки большинства крупных проспективных регистров, определяемой как смерть от всех причин. По факту, в случае отсутствия известной некардиальной причины, способной привести к летальному исходу (онкологические заболевания, травмы и пр.), под такой расплывчатой формулировкой скрывается смерть по причине ОДСН. Частота смерти по причине ОДСН составляет по данным разным

авторов 11-16% [117, 261], что подчеркивает востребованность исследований, направленных на расчет вероятности развития этого нежелательного события.

«Терминальная ХСН часто проявляется затянувшимся состоянием электрической нестабильности миокарда как одним из вариантов сердечно-сосудистой смерти. В этой ситуации шоки, наносимые ИКД, оказываются не эффективными и могут вызывать серьезные физические и психологические расстройства, что требует рассмотрения вопроса о его деактивации в случае наличия ранее имплантированного устройства [28]. По этой причине высокий риск наступления смерти вследствие ОДСН снижает потенциальный эффект имплантации дорогостоящего устройства. Однако инструменты стратификации такого риска не предлагаются и решение об отказе в проведении процедуры оставлено на усмотрение клинициста» [22].

### **1.3.1 Клинические предикторы смерти по причине осложнений ССЗ**

«Прогноз больных ХСН зависит от ряда условий и обстоятельств, включающих приверженность к лечению, прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение ХСН (нестероидные противовоспалительные препараты, большие дозы бета-блокаторов), остро возникшие заболевания (острый коронарный синдром, пневмония), хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия), возникновение или прогрессирование нарушений ритма сердца (фибрилляция, трепетание предсердий), потребление алкоголя» [118]. Согласно актуальным рекомендациям, именно бремя коморбидности и функциональный статус пациента играют определяющую роль в оценке годового прогноза и принятия решений о постановке ИКД для первичной профилактики ВСС у пациентов с СНнФВ [12].

## Происхождение ХСН

Считается, что причина ХСН может не только определять темпы формирования синдрома, но и оказывать влияние на клинически важные исходы ХСН, включая острую декомпенсацию и смерть [51]. В 60% случаев, причиной формирования ХСН является ИБС. Основной причиной формирования сократительной дисфункции при наличии хронической ишемии миокарда является изменение механических свойств миокарда в результате ремоделирования, непосредственными механизмами которого выступают некроз кардиомиоцитов, фиброз и перестройка внеклеточного матрикса сердца.

Для обозначения пациентов с ХСН и ИБС был введен в клиническую практику термин ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) [173]. В большинстве исследований авторы приходят к выводу о том, что ИКМП ассоциируется с большей частотой госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и более высокой летальностью [129]. Отечественные авторы из одного из ведущих Федеральных центров, проанализировав клинические данные больных СНнФВ из листа ожидания на трансплантацию сердца, пришли к противоположным выводам. Отсутствие влияния наличия ишемической болезни сердца на показатели смертности они объяснили возросшей частотой паллиативной реваскуляризации миокарда и имплантаций ИКД [49]. Между тем, считается, что больные ИКМП старше и обладают большей коморбидностью [206], хуже отвечают на СРТ, часто проводимую параллельно с первичной профилактикой ВСС [57].

## Уровень САД

«Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является признанным фактором риска, линейно связанным с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями; известно, что первичная профилактика возникновения и ухудшения течения ХСН заключается в снижении уровня артериального давления (АД) до целевых показателей [107]. С другой стороны, высказывается мнение, согласно которому, низкое систолическое АД (САД) может указывать на прогрессирование сократительной дисфункции ЛЖ и выступать в качестве предиктора ОДСН [145]. При этом, вероятно, важно разделять низкое АД связанное с тяжестью пациента и снижение АД на фоне проводимой терапии. Имеет значение и тот факт, что низкое САД является фактором, существенно ограничивающим назначение и применение всех основных классов препаратов для лечения СНФВ.

Неоднозначность клинической интерпретации величины САД у разных категорий больных ХСН была ярко проиллюстрирована в работе Ather S. и соавт. [87]. Сравнив летальность в группах больных с умеренной (3263 пациента) и выраженной систолической дисфункцией (2906 больных), авторы обнаружили, при  $30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$  зависимость между САД и сердечно-сосудистой смертностью имеет U-образную форму с минимальной летальностью при САД=130-140 мм рт. ст. Интересной находкой стала выявленная линейная зависимость САД и сердечно-сосудистой смертности в группе ФВ ЛЖ <30%: при САД >140 мм рт. ст. вероятность летального исхода была минимальной, а при САД <120 мм рт. ст. – возрастала [87]. В крупном российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-Д-ХСН была продемонстрирована аналогичная закономерность в отношении госпитального прогноза для больных ОДСН: при снижении уровня САД менее 120 мм рт. ст. увеличивались риски госпитальной летальности, в то время как увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 13–16% [6].

Тесная связь между уровнем САД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, вероятно, объясняется физиологией сердца. САД определяется величиной сердечного выброса и системным сосудистым сопротивлением. При сохраненной сократимости ЛЖ ведущим фактором, определяющим повышение САД, является периферическая вазоконстрикция. У больных СНнФВ низкое САД свидетельствует о снижении сердечного выброса, по этой причине повышенное САД ассоциируется со снижением смертности по причине ОДСН» [22, 335].

### Ожирение

Несмотря на то, что точные механизмы взаимного влияния ХСН и ожирения, вероятно, до конца не раскрыты, наличие тесных ассоциаций между этими патологическими состояниями не вызывает сомнений. Имеются данные, указывающие на снижение систолической скорости фиброзного кольца митрального клапана [155], снижение глобальной продольной деформации у больных с ожирением [74]. Известно, что ожирение инициирует важные патогенетические механизмы прогрессирования ХСН. Возникающие при ожирении активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и провоспалительных цитокинов, стимуляция симпатической нервной системы, инсулинорезистентность могут запускать каскад функциональных и морфологических изменений в сердце, заканчивающихся развитием ОДСН [43].

Не смотря на то, что ожирение оказывает негативное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, целый ряд эпидемиологических исследований с участием больных СНнФВ продемонстрировал более благоприятный краткосрочный и среднесрочный прогноз у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1–2 стадии по сравнению с теми, кто имел нормальную и недостаточную массу тела [103]. Данный феномен получил название «парадокс ожирения». Авторы из Японии, проанализировав данные

более 400000 пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, пришли к выводу том, что пациенты с недостаточной массой тела имели более высокую госпитальную летальность, а пациенты с ожирением – более низкую госпитальную летальность по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [287]. Точного объяснения феномену ожирения нет. Считается, что лучший прогноз может быть связан с ослабленной реакцией РААС, более высоким уровнем артериального давления, позволяющим назначать максимальные дозировки препаратов, направленных на лечение ХСН [192]. При интерпретации величины ИМТ следует принимать во внимание возможность повышения масса тела в связи с накоплением избыточной жидкости, что подчеркивает важность применения современных физических и биофизических методов диагностики ожирения.

### **Анемия**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о широкой распространенности анемии среди больных ХСН, частота которой, в зависимости от применяемых диагностических критериев может составлять 16-48% (8-10). В литературе представлены данные о влиянии хронического анемического синдрома на структурно-функциональную перестройку сердца больных с ОДСН: выявлены связи анемии с ультразвуковыми показателями гипертрофии миокарда ЛЖ [332]. Компенсация системной гипоксии тканей, обусловленной анемией, осуществляется, в том числе, за счет увеличения сердечного выброса вследствие снижения постнагрузки (уменьшение вязкости крови из-за низкого гематокрита и вазодилатации) и прироста преднагрузки (вследствие низкой вязкости крови и сопротивления сосудов) и активации симпатической нервной системы (увеличения концентрации катехоламинов в ответ на тканевую гипоксию) [1].

Описанные факторы приводят к повышению частоты повторных госпитализаций и увеличивают риск ОДСН. Von Haehling и соавт. провели анализ медицинских историй 627 больных госпитализированных по поводу ОДСН. Критериям анемии соответствовало 29% больных. Было обнаружено, что пациенты с умеренной или тяжелой анемией (уровень гемоглобина менее 12 г/дл у мужчин и 11 г/дл у женщин) после корректировки на ФК ХСН, уровень систолического и диастолического АД и креатинина имели более высокий показатель 12-месячной летальности (ОШ=1,5; 95%ДИ: 1,1-2,0; p=0,01) [78].

### **1.3.2 Ультразвуковые предикторы смерти по причине осложнений ССЗ**

Трансторакальная ЭхоКГ больных СНнФВ предоставляет результаты, имеющие прогностический потенциал не только для определения вероятности ЖТ, но и для оценки риска летального исхода по причине ОДСН.

В крупных клинических исследованиях было показано, что величина ФВ ЛЖ может определять риск сердечно-сосудистой смертности у больных СНнФВ [85]. Kraaijer K. и соавт. включили в свою стратификационную шкалу фактор «ФВ ЛЖ <20 %», который в сочетании с другими признаками позволял определять риск общей летальности в течение года после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [149]. Yu Deng и соавт. в своей работе показали, что увеличение КДР ЛЖ повышало вероятность смерти и трансплантации сердца (отношение шансов 1,04; 95 % доверительный интервал 1,01–1,07; p=0,014) [239]. Отечественные авторы предложили использовать сразу два эхокардиографических предиктора летальности: ФВ ЛЖ <30% и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ  $\geq 235$  мл, которые в сочетании с другими факторами (мужской пол, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, наличие АГ, QRS <150 мс, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса, интервал PR  $\geq 200$  мс при наличии синусового ритма/отсутствие радиочастотной аблации



атриовентрикулярного соединения при ФП, ФК ХСН по NYHA 3, 4, NT-proBNP  $\geq 2692,0$  нг/мл.), по мнению исследователей, помогает в прогнозировании в том числе однолетней выживаемости больных ХСН [35].

Было продемонстрировано наличие связи между сниженным GLS ЛЖ и риском больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (кардиоваскулярная смертность, трансплантация сердца, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН или имплантация устройств механической поддержки ЛЖ): скорректированное ОР: 1,22 на каждый 1% GLS ЛЖ; 95% ДИ: 1,11-1,33;  $p < 0,0001$  [37]. Обсуждается возможный прогностический потенциал результатов speckle-tracking левого предсердия [212].

### **1.3.3 Прогностические возможности биомаркеров крови в определении риска смерти по причине осложнений ССЗ**

Определение сывороточных биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, может стать существенным дополнением к известным факторам риска неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение уровня НУП стало «золотым стандартом» диагностики ХСН [51]. Пожалуй, большим значением из этой группы биомаркеров обладает НУП В-типа - мозговой натрийуретический пептид (BNP), который выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде proBNP. При его расщеплении образуется биологически активная аминокислота BNP и инертная N-концевая proBNP (NT-proBNP), уровень которых позволяет не только прогнозировать клиническую декомпенсацию ХСН, но и проводить стратификацию риска возникновения нежелательных клинических событий у больных СНнФВ [222]. Имеющие данные подчеркивают клиническое значение

изучения НУП для выявления и оценки степени миокардиального стресса и декомпенсации сердечной недостаточности [174].

В последние годы исследования в этой области сфокусировались на изучении прогностической роли биомаркера ST2 – члена семейства рецепторов интерлейкина-1, участвующего в регуляции как иммунного, так и противовоспалительного ответов. Прогностическая ценность sST2 как маркера неблагоприятного течения СНнФВ установлена на основании результатов многих исследований. Гракова Е.В. и соавт. в ходе проспективного наблюдения в течение 18 [12,5; 35,5] месяцев установили, что уровни  $ST2 \geq 33,53$  нг/мл позволяют с чувствительностью 78,9% и специфичностью 62,2% прогнозировать неблагоприятное течение ишемической ХСН, включая смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): AUC – 0,719; 95% доверительный интервал – CI: 0,562–0,845;  $p=0,0059$  [21].

По мнению Скворцова А.А. и соавт. наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных после перенесенной ОДСН наблюдается при снижении концентрации NT-proBNP  $\geq 50$  % от исходного уровня при выписке из стационара (OR=0,08; 95 % ДИ: 0,02–0,36;  $p<0,0001$ ) [25]. Авторы убеждены, что значимого увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий следует ожидать только при значительном повышении концентрации NT-proBNP  $>50$  % (OR=3,8; 95 % ДИ: 1,13–13,0;  $p=0,03$ ). О достижении эффективной модификации этого риска можно судить по уменьшению концентрации sST2 более чем на 24,9 % от исходного уровня (OR=0,1; 95 % ДИ: 0,02–0,5;  $p=0,004$ ). В случае недостаточного снижения концентрации sST2 (менее чем 24,9 %) или превышении значений  $sST2 \geq 30$  нг / мл через 6 месяцев лечения после ОДСН больные СНнФВ имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Известно, что окислительный стресс может инициировать апоптоз и некроз кардиомиоцитов. Катализаторами этих процессов могут выступать системное воспаление, активация иммунной, эндокринной и симпатической нервной системы. Косвенным маркером активности этого процесса окислительного

стресса считается фермент миелопероксидаза (МПО). В доступной литературе представлены результаты, доказывающие наличие связи между уровнем миелопероксидазы (маркер окислительного стресса) в сыворотке крови и тяжестью состояния пациентов, что дает основание рассматривать этот биомаркер в качестве одного из независимых прогностических факторов летальности при СНнФВ [329].

Известно, что тяжесть течения ХСН определяется, в том числе, степенью ремоделирования желудочков, информацию о котором могут предоставить концентрации матриксных металлопротеиназ, и их тканевых ингибиторов, пропептиды коллагена тип 1, 3, галектин-3. Повышение концентрации матричных металлопротеиназ в сравнении с уровнем тканевых ингибиторов металлопротеиназ может указывать на дилатацию и ремоделирование ВКМ сердца. Дополнительным негативным фактором выступает прогрессирование фиброза по причине аномального увеличения синтеза коллагена [57]

В структуре коморбидной патологии при СНнФВ важное место занимает синдром анемии, одним из проявлений которого является анизоцитоз, диагностируемый по данным клинического анализа крови. В ряде работ зарубежных и российских ученых было продемонстрировано наличие связи между уровнем этого биомаркера и прогнозом острой декомпенсации ХСН [329].

#### **1.4 Заключение**

Применяемые в настоящее время упрощенные критерии отбора для проведения интервенционной первичной профилактики ВСС, основанные на оценке ФВ ЛЖ и функционального класса (ФК) по классификации NYHA достаточно грубы и неточны [3]. По мнению ряда экспертов, во внимание не принимаются многие клинически важные факторы, ставящие под вопрос

целесообразность проведения интервенционной первичной профилактики ВСС [154].

Стоит признать, что с открытием новых классов медикаментозных препаратов мировое кардиологическое сообщество вступило в эру квадротерапии ХСН. Имеющиеся результаты крупных клинических исследований убедительно указывают на то, что применения ингибиторов SGLT2, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему существенно снижают заболеваемость и смертность [115], а также способны модифицировать аритмический риск у больных СНнФВ [13]. Популяция больных СНнФВ изменилась и, вероятно, с этим связана возникшая необходимость проводить дополнительную стратификацию сердечно-сосудистых рисков.

Таким образом, по проблеме совершенствования критериев отбора больных ХСН на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти на основании прогнозирования риска возникновения ЖТ и вероятности смерти по причине осложнений ССЗ, остается множество неразрешенных вопросов, нуждающихся в дополнительных исследованиях.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

«Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [30]: ХСН 2-3 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 клапанной недостаточности), документированные устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ, анамнестические данные за перенесенный эпизод ВСС» [36].

Дизайн исследования представлен на Рисунке 4. Отбор больных проводился в период с 2012 по 2021 гг. на клинической базе кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России – в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и проводимости ФГБУ «ФЦССХ» (г. Астрахань). После проверки на соответствие критериям

включения/невключения проводилось стандартное общеклиническое обследование, входящее в алгоритм диагностики больных ХСН. Дополнительно проводилась speckle-tracking ЭхоКГ, выполнялось определение концентраций биомаркеров крови (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3). На основании концентрации креатинина крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).



**Рисунок 4** – Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Далее включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС имплантировался двух- или трёхкамерный ИКД (СРТ-Д). Участники исследования проспективно в течение 24 месяцев после имплантации ИКД наблюдались кардиологами по месту жительства и кардиологами ФЦССХ (г. Астрахань) для контроля получаемой медикаментозной терапии и регистрации конечных точек, связанных с клиническим течением ХСН

(летальный исход, ЖТ). В последующем, была выполнена статистическая обработка полученных данных.

## **2.2 Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования**

Включенные в исследование были подвергнуты комплексному обследованию, включавшему подробный анализ анамнестических данных, оценку физикальных данных, выполнение лабораторно-инструментального обследования в соответствии со стандартами по ведению больных СНнФВ.

### **2.2.1 Анамнестические данные**

Исследовались основные клинико-демографические показатели: возраст, пол, индекс массы тела; наличие ИБС, постинфарктного кардиосклероза, ФП, АГ, анемии, сахарного диабета, ожирения, перенесенного мозгового инсульта (на основании анамнестических данных); наличие хронической болезни почек (диагностировалась при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющейся в течение 3 месяцев и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек). Учитывались: получаемая до имплантации медикаментозная терапия; хирургическая реваскуляризация, проведенная в срок более 3 месяцев до включения в исследование; неустойчивые пароксизмы ЖТ (3 комплекса и более), зарегистрированные на ЭКГ или при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ до имплантации устройства.

Ишемический генез ХСН устанавливался по клинико-анамнестическим данным и результатам коронароангиографии, которая проводилась всем участникам исследования [173]. В случае наличия стенозирующего атеросклеротического поражения КА пациента относили в группу ИКМП. В

остальных случаях после исключения других заболеваний, которые могут приводить к ХСН, чаще всего выставлялся диагноз "дилатационная кардиомиопатия", этих больных относили в группу неишемической кардиомиопатии (НКМП).

Наличие атеросклеротического поражения КА устанавливалось при выявлении по результатам коронароангиографии стеноза КА более 30%.

### 2.2.2 Показатели поверхностной ЭКГ

«Всем пациентам перед имплантацией проводилась регистрация поверхностной ЭКГ в 12 отведениях (25 мм/с или 50 мм/с, 10 мм/мВ) на электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-101. Последующая интерпретация ЭКГ параметров проводилась независимо двумя опытными операторами, имеющими информацию только о поле и возрасте пациентов. Измерение и расчет ЭКГ параметров производились в соответствии с ранее описанными протоколами [60, 163, 275, 327].

Для проведения последующего анализа изучались следующие ЭКГ показатели:

- информация о ритме (синусовый/фибрилляция предсердий);
- расположение электрической оси сердца (ЭОС);
- наличие морфологии полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) по критериям Strauss [309];
- наличие “рубцовых” изменений (патологический зубец Q, низкоамплитудные зубцы R(V1-V6));
- “рутинные” ЭКГ измерения: продолжительность и наличие деформации формы зубца P, интервала PQ, комплекса QRS;



- величина конечной части Р волны в отведении V1 (P-wave terminal force, PWTFV1), рассчитываемая как произведение амплитуды и продолжительности отрицательной части Р волны;
- маркеры нарушения реполяризации: интервал QT, QTcor, интервалы Q-Tr, Tr-Te;
- вольтажные признаки ГМЛЖ: (индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс);
- индексы соотношения реполяризации-внутрижелудочковой проводимости:  $Tr-Te/QRS$ ,  $(Tr-Te/(QT*QRS))$ ,  $(Tr-Te/QT)$ , индекс сердечного электрофизиологического баланса (index of cardiac electrophysiological balance, ICEB)»[7].

### 2.2.3 Ультразвуковые методики

«Всем пациентам двумя экспертами перед имплантацией проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного класса Philips EPIQ 5 по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока. У всех пациентов получали стандартные трансторакальные проекции и сечения. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени.

В процессе ЭхоКГ определялись форма и размеры камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии, исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий структур сердца. Определялись размеры

левого предсердия: передне-задний (ЛПпз), медиально-латеральный (ЛПшир) и верхне-нижний (ЛПдл), объем ЛП (VЛП); правого предсердия: медиально-латеральный (ППшир) и верхне-нижний (Ппдл); правого желудочка; толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП); задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); линейные размеры ЛЖ: конечно-систолический (КСР) ЛЖ и конечно-диастолический (КДР); объемные характеристики ЛЖ: конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО); индексированные показатели линейных и объемных измерений ЛЖ: иКСР, иКДР, иКСО, иКДО; ФВ ЛЖ [279]. На основании данных о систолическом градиенте давления на трикуспидальном клапане и давлении в правом предсердии проводился расчет уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Давление в правом предсердии определялось с учетом диаметра и степени коллабирования нижней полой вены: 0-5 мм рт.ст. при нормальном диаметре нижней полой вены и коллапсе вены на вдохе >50%; 10 мм рт.ст. при дилатации вены и сохраненном коллабировании; 15 мм рт.ст. при расширении вены и коллапсе <50%; 20 мм рт.ст., когда вена дилатирована, а ее диаметр на вдохе не меняется.

Среднюю толщину стенок ЛЖ (СрТСЛЖ) рассчитывали по формуле:  $СрТСЛЖ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / 2$ . Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) рассчитывали по формуле:  $иОТСЛЖ = (2 \times ТЗСЛЖ) / КДР$ . Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле:  $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$  и индексировали к площади поверхности тела (иММЛЖ). Значения иММЛЖ >115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и >95 г/м<sup>2</sup> у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ. При данных значениях иММЛЖ и иОТСЛЖ >0,42 (иОТСЛЖ<sub>rat</sub>) диагностировали концентрическую гипертрофию, а при иОТСЛЖ ≤ 0,42 – эксцентрическую гипертрофию, в случае нормальных значений иММЛЖ и иОТСЛЖ >0,42 верифицировалось наличие концентрического ремоделирования ЛЖ [279]. Увеличение ЛП (ЛПпат) устанавливали при ЛПдл >5 см и ЛПшир >4 см, ПП считали увеличенным (ППпат) при ППдл >4,6 см и ППшир >3,9 см. Оценивалась функция митрального, трикуспидального и аортального клапанов.

Патологическими считалось наличие регургитации любой степени на аортальном клапане (АРпат), второй и более высокой степени на митральном и трикуспидальном клапанах (МРпат и ТРпат, соответственно).

Части больных, включенных в исследование, проводилась speckle-tracking ЭхоКГ (STE). Исследование выполнялось двумя экспертами в условиях нормосистолии на ультразвуковом аппарате экспертного класса EPIQ 5 (Philips, Нидерланды). Обязательным условием было наличие синусового ритма во время проведения исследования. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и покадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. Для анализа механики ЛЖ регистрировали кинопетли из 3 сердечных циклов при частоте кадров не  $<60$  в сек. из парастернальной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана и верхушки. Затем проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle-tracking imaging с использованием аналитической программы (EchoPAC, GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки, автоматически "замораживались" в конце систолы, и проводилось оконтуривание границ эндокарда» [34]. Определялись величины регионарного стрейна по сегментам ЛЖ, глобальный циркулярный стрейн (GCS) и глобальный продольный стрейн (GLS).

#### **2.2.4 Лабораторная диагностика**

«Для определения концентрации биомаркеров проводили забор крови натощак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную

вакуумную систему “BD Vacutainer®” с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при - 40°C. Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия) и анализаторе «Cobas c 311» («Roche Diagnostica», Германия). Определялись уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию электролитов выражали в ммоль/л, СРБ – в мг/л. Определялся уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор “Presage® ST2 Assay Kit” (Critical Diagnostics, США), основанный на “сэндвич” иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Результаты измерения выражали в нг/мл. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “Human Galectin-3 ELISA Kit” (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера “Multiskan FC” (Финляндия). Результаты измерения выражали в нг/мл.

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов и из справочной литературы, а также с помощью пороговых значений (cut off)» [20].

### 2.3 Имплантация и программирование ИКД

«Всем включенным в исследование пациентам в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При наличии выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости и имплантировался ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д). Имплантация устройств проводилась согласно принятым методикам [61, 205].

При имплантации СРТ биполярный или квадриполярный левожелудочковый электрод имплантировался при помощи системы доставки в одну из вен коронарного синуса. Предпочтительной для имплантации была боковая вена сердца, обычно располагающаяся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Программирование ИКД проводилось интраоперационно, на 4-5-е сутки и через 3 месяца после имплантации устройства, далее 1 раз в 12 мес. Для проведения процедуры использовались программаторы, разработанные фирмами-производителями имплантируемых электронных устройств. Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались исходя из необходимости лечения брадикардии (у больных с ИКД без функции СРТ). В случае имплантации СРТ-Д для обеспечения стимуляции ЛЖ выбирался вектор с меньшим порогом стимуляции и отсутствием стимуляции диафрагмального нерва. Подбор предсердно-желудочковой задержки осуществлялся таким образом, чтобы обеспечить максимальный (приближенный к 100%) процент бивентрикулярной стимуляции. Межжелудочковая задержка определялась по минимальной продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на ЭКГ. При наличии возможности для подбора задержек использовались автоматические алгоритмы производителей [136].

Для детекции желудочковых нарушений ритма сердца (первичная конечная точка) применялось двухзонавое программирование (зона желудочковой тахикардии=160 уд/мин, зона ФЖ=200 уд/мин) с активацией алгоритмов

дискриминации наджелудочковых тахикардий. Программирование ИКД осуществлялось таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность необоснованных срабатываний ИКД и, по возможности, заменить высоковольтные разряды на антитахикардическую стимуляцию (АТС). В соответствии с экспертным консенсусом по оптимальному программированию и тестированию ИКД [65] у части пациентов зона ЖТ программировалась как «мониторная», то есть, при регистрации спонтанной активности в этой зоне проводилась детекция желудочковых нарушений ритма, но электротерапия (АТС или шоковая терапия) не применялась.

## **2.4 Послеоперационное наблюдение**

При выборе стратегии контроля ритма после имплантации устройства выполнялась кардиоверсия. Все участники исследования продолжали получать оптимальную медикаментозную терапию ХСН в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Включенных в исследование пациентов наблюдали в течение 24 месяцев. При выборе продолжительности наблюдения руководствовались результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на то, что в большинстве случаев первый эпизод обоснованной электротерапии у больных СНнФВ с ИКД, имплантируемыми с целью первичной профилактики ВСС, происходит в период 1-2 года после имплантации устройства [77, 194]. Таким образом, двухлетний период был выбран нами как оптимальный для сохранения профиля безопасности при отборе больных на имплантацию ИКД. Мы убеждены, что в случае верификации невысокого риска развития ЖТ пациент с СНнФВ должен быть подвергнут повторной стратификации риска в течение следующего года» [7].

Пациентов приглашали на визит в клинику через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после имплантации ИКД. На визитах программирования ИКД анализировались

обнаруженные имплантированным устройством события, входящие в различные зоны детекции. В зависимости от установленной программы имплантированного устройства, при соблюдении условий частоты ритма, устойчивости тахикардии и применения алгоритмов дискриминации тахиаритмий, применялась соответствующая электротерапия с занесением эпизода в память ИКД, что позволяло детально оценить каждый эпизод с учетом сохраненных внутрисердечных электрограмм. Оценивалась дата возникновения эпизода ЖТ, адекватность работы дискриминаторов ритма, целесообразность применения электротерапии. У части пациентов осуществляли удаленный мониторинг ИКД. Удаленные оповещения были настроены для информирования врача-исследователя о возникновении признаков возможной дисфункции электродов и регистрации пароксизмов аритмий, в том числе потребовавших электротерапии.

В случае декомпенсации сердечной деятельности пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. Информация о возникновении конечных точек поступала из медицинской документации и при опросе родственников.

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

Дополнительно оценивался гемодинамический ответ на СРТ. Согласно ранее полученным собственным результатам положительная динамика КСО ЛЖ на  $\geq 15\%$  ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой летальности, в то время как прирост ФВ ЛЖ на  $\geq 5\%$  чувствителен к модификации аритмического риска [8]. Тот же подход был реализован в отношении оценки влияния ответа на СРТ применительно к изучаемым конечным точкам.

## 2.5 Статистический анализ данных

### Расчет минимально необходимого объема выборки больных

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» (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,2-5,1) [23]. При введении этих параметров объем выборки составил 214 человек. Для решения поставленных задач в исследование требуется включение не менее 450 пациентов, из которых была запланировано сформировать 2 выборки: обучающую и тестовую.

### Используемые статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивали с помощью Колмогорова-Смирнова. При



подтверждении нормальности распределения данные описывали с помощью средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Сравнение выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. В отсутствие нормальности распределения указывали значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1- Q3], показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считали доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Время до регистрации конечных точек оценивали с использованием метода Каплана–Мейера, а различия между группами – с помощью логрангового критерия Мантеля–Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали при значениях менее 0,05.

Для решения поставленных задач исходную выборку (n=451) разделили на 2 группы: обучающую, на которой разрабатывались многофакторные прогностические модели, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания изучаемых конечных точек. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30%, соответственно.

Для выявления факторов, ассоциированных с двухлетним риском возникновения ЖТ и однолетней сердечно-сосудистой летальностью, использовали однофакторный логистический регрессионный анализ. Для заполнения пропущенных значений использовался метод подбора медианы близлежащих точек. Для устранения возможной мультиколлинеарности проводилось построение корреляционных матриц. Так как балльные шкалы требуют использования дискретных значений, для количественных показателей, которые, согласно результатам проведенного однофакторного анализа, ассоциировались с двухлетним риском возникновения ЖТ и однолетней сердечно-сосудистой летальностью, был проведен ROC-анализ с выявлением

пороговых значений. Пороговые значения определялись исходя из требований оптимальной чувствительности и специфичности. Наиболее значимые факторы ( $p < 0,1$ ) были внесены в многофакторную логистическую регрессию (для каждой из исследуемых конечных точек). Отбор независимых переменных осуществляли методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия хи-квадрат. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент детерминации Найджелкерка ( $R^2$ ). На основе рассчитанных для каждой переменной значений  $\beta$ -коэффициентов проводилось преобразование результатов бинарной логистической регрессии в баллы. Для этого все  $\beta$ -коэффициенты последовательно делили на наименьшее полученное значение  $\beta$ -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 площади под кривой (AUC).

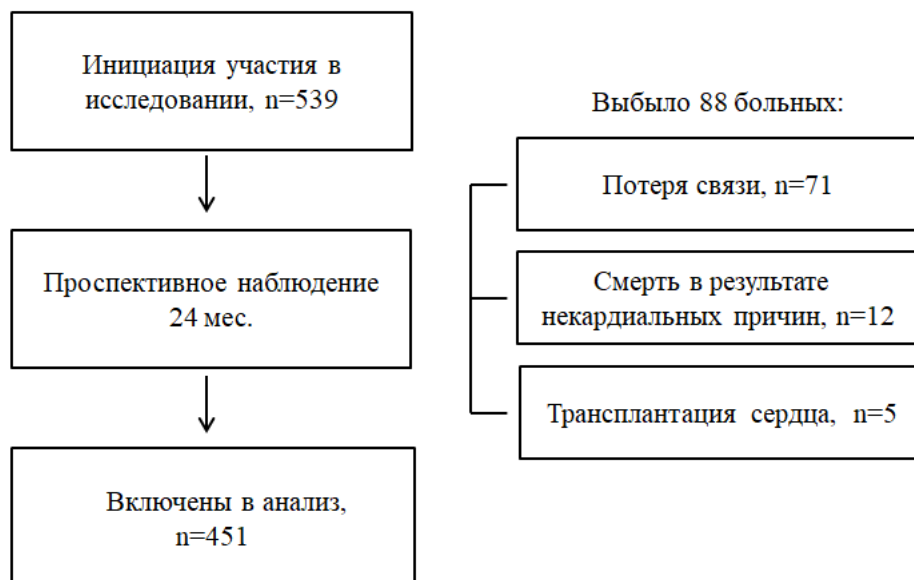
Проверку индексов проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривых, расчетом AUC, специфичности и чувствительности.

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.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

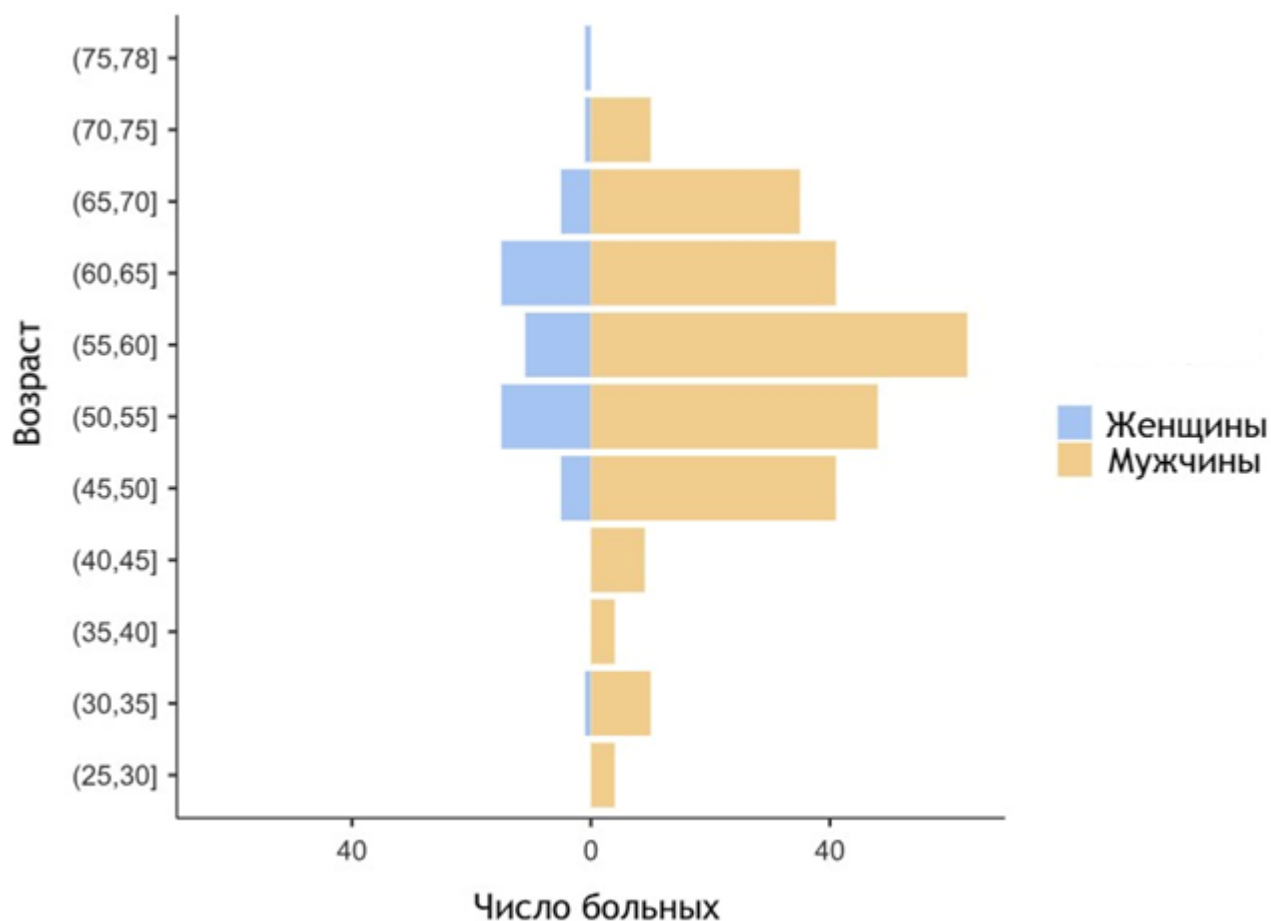
#### 3.1 Клинико-демографическая характеристика больных, прошедших проспективное наблюдение

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 539 больных. В ходе двухлетнего наблюдения 88 пациентов по разным причинам (основная из них: потеря связи – 71 пациент, 13%) выбыло из исследования (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая изменение состава участников исследования.

Итоговую выборку, прошедшую полный протокол исследования, составили 451 больной ХСН 2-3 ФК с ФВ ЛЖ 29 (25-33) %. В сформированной когорте преобладали мужчины (371 пациент, 82%) трудоспособного возраста (57 (51-62) лет) – Рисунок 6.



**Рисунок 6** – Демографическая пирамида участников исследования

Основные клиничко-демографические показатели участников на момент включения в исследование приведены в таблице 1.

**Таблица 1** – Клиничко-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные
Возраст, лет	57 (51-62)
Мужской пол, n (%)	371 (82)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (24,4-31,4)
ИБС, n (%)	219 (49)
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	162 (36)

Продолжение таблицы 1

Клинический показатель	Все больные
НКМП, n (%)	232 (51)
Поражение КА у больных НКМП, n (%)	197 (44)
ХСН 2 ФК, n (%)	27 (6)
ХСН 3 ФК, n (%)	328 (73)
АГ в анамнезе, n (%)	249 (55)
Сахарный диабет, n (%)	87 (19)
Ожирение в анамнезе	165 (37)
Мозговой инсульт, n (%)	31 (7)
ХБП, n (%)	189 (42)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	131 (29)
ФП (постоянная форма), n (%)	35 (8)
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе, n (%)	53 (12)
САД, мм рт. ст.	120 (100-130)
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)
ЧСС, уд/мин.	80 (70-90)
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25-33)
NT-proBNP, пг/мл	2684 (1341-5389)
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	68 (59-76)
Хирургические вмешательства на сердце:	
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	184 (41)
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	87 (19)
Пластика ЛЖ, n (%)	37 (8)

## Продолжение таблицы 1

Клинический показатель	Все больные
Получаемая медикаментозная терапия:	
В-адреноблокаторы, n (%)	451 (100)
иАПФ/АРА 2, n (%)	305 (68)
АРНИ, n (%)	154 (34)
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	397 (88)
Петлевые диуретики, n (%)	436 (97)
иНГКТ-2, n (%)	73 (16)
Амиодарон, n (%)	174 (39)
Имплантированный ИКД	
СРТ-Д, n (%)	268 (59)
Двухкамерный ИКД, n (%)	183 (41)

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА 2 – антагонисты к рецепторы ангиотензина 2; АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Больные перед инициацией участия в наблюдательном регистре были подвергнуты максимально возможной реваскуляризации (184 больных, 41%), при наличии показаний была проведена коррекция клапанной патологии (87 больных, 19%). Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН, соответствовавшую клиническим рекомендациям, действующим на момент включения в исследование. В ходе проспективного наблюдения медикаментозная терапия корректировалась исходя из клинического статуса пациента и с учетом возможности назначения новых препаратов для лечения ХСН. Приоритетным было назначение квадритерапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН пересмотра 2020 года [51].

По окончании наблюдения пациенты были разделены на две выборки: обучающую, данные которой в дальнейшем использовались для поиска прогностических факторов и разработки многофакторных прогностических моделей, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания изучаемых конечных точек. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30%, соответственно. Сформированные группы не имели существенных отличий по основным клинико-демографическим параметрам и известным факторам риска исследуемых конечных точек (Таблица 2).

**Таблица 2** – Сравнительная характеристика пациентов из обучающей и тестовой выборок

<b>Клинический показатель</b>	<b>Обучающая выборка (n=319)</b>	<b>Тестовая выборка (n=132)</b>	<b>p</b>
Возраст, лет	57 (51-63)	57 (52-61)	0,557
Мужской пол, n (%)	265 (83)	106 (80)	0,484
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,4-32,5)	29,3 (25,7-32,7)	0,646
ИБС, n (%)	160 (50)	59 (45)	0,291
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	44 (34)	0,480
НКМП, n (%)	159 (50)	73 (55)	0,291
Поражение КА у больных НКМП, n (%)	132 (41)	65 (49)	0,126
ХСН 2 ФК, n (%)	22 (7)	5 (4)	0,201
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	95 (72)	0,739
АГ 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

Продолжение таблицы 2

Клинический показатель	Обучающая выборка (n=319)	Тестовая выборка (n=132)	p
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	11 (8)	0,431
ХБП, 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
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе, n (%)	43 (13)	10 (8)	0,076
САД, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	0,294
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	0,289
ЧСС, уд/мин.	78 (68-90)	78 (68-88)	0,976
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (24-33)	29 (25-34)	0,355
NT-proBNP, пг/мл	2446 (1350-5049)	2683 (1409-4958)	0,782
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67 (58-77)	67 (63-76)	0,092
<b>Хирургические вмешательства на сердце:</b>			
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (42)	50 (38)	0,361
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	25 (19)	0,856
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	8 (6)	0,271



## Продолжение таблицы 2

Клинический показатель	Обучающая выборка (n=319)	Тестовая выборка (n=132)	p
Получаемая медикаментозная терапия:			
В-адреноблокаторы, n (%)	451 (100)	451 (100)	-
иАПФ/АРА 2, n (%)	218 (68)	87 (66)	0,616
АРНИ, n (%)	111 (35)	43 (33)	0,651
Антагонисты минералокортикоидов, 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
Имплантированный ИКД			
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	78 (59)	0,926
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	54 (41)	0,926

### 3.2 Регистрация и анализ предикторов аритмической конечной точки

#### 3.2.1 Частота возникновения и сравнительная клиническая характеристика больных с 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 (Таблица 3).

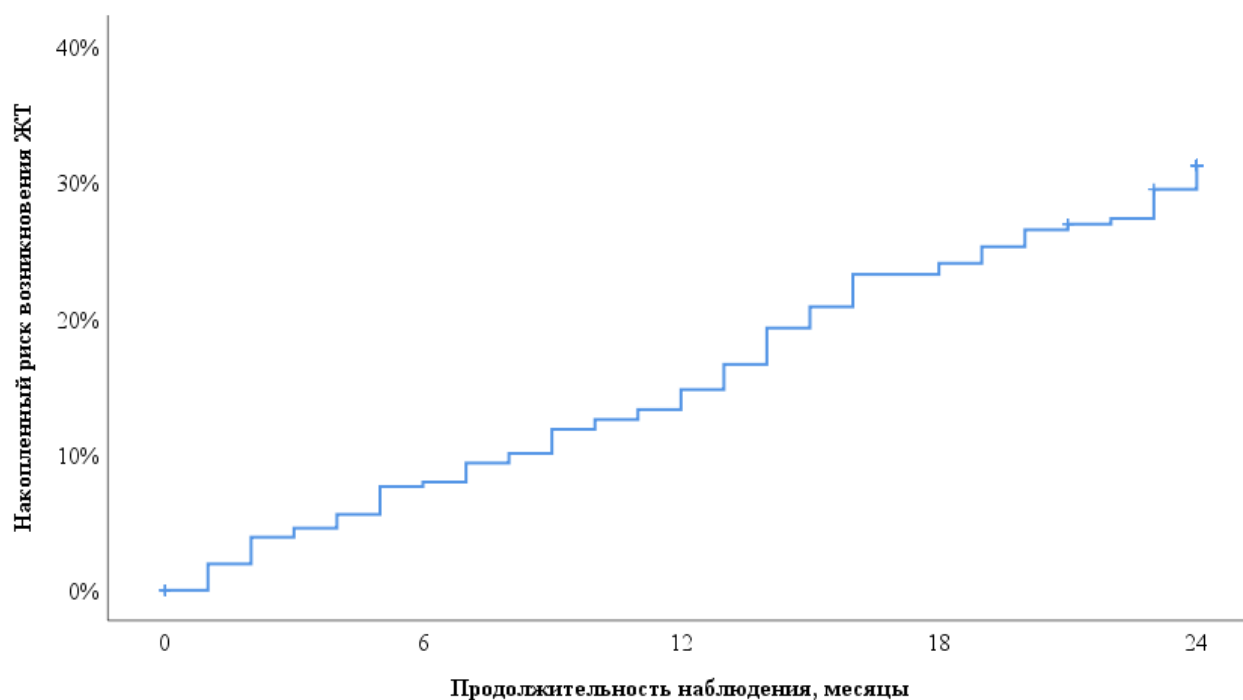
**Таблица 3** – Клинико-демографическая характеристика пациентов обучающей выборки в зависимости от регистрации аритмической конечной точки

<b>Клинический показатель</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Больные без ЖТ (n=235)</b>	<b>Больные с ЖТ (n=84)</b>	<b>P 3-4</b>
Возраст, лет	57 (51-63)	57 (52-63)	56 (50-65)	0,869
Мужской пол, n (%)	265 (83)	192 (82)	73 (87)	0,275
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,7-32,3)	28,4 (24,6-32,8)	0,695
ИБС, n (%)	160 (50)	111 (47)	49 (58)	0,081
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	82 (35)	36 (43)	0,194
НКМП, n (%)	159 (50)	124 (53)	35 (42)	0,081
Поражение КА у больных НКМП, n (%)	129 (81)	97 (78)	32 (91)	0,078
ХСН 2 ФК, n (%)	22 (7)	17 (7)	5 (6)	0,678
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	168 (72)	65 (77)	0,347
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	126 (54)	54 (64)	0,091
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	43 (18)	18 (21)	0,531
Ожирение в анамнезе	119 (37)	90 (38)	29 (35)	0,539
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (7)	4 (5)	0,507
ХБП, n (%)	139 (46)	101 (45)	38 (49)	0,580
Анемия в анамнезе, n (%)	21 (8)	18 (10)	3 (4)	0,178
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	66 (28)	24 (29)	0,932
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	17 (7)	9 (11)	0,328
ЖТ неуст, n (%)	43 (14)	29 (12)	14 (17)	0,319

## Продолжение таблицы 3

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	P 3-4
САД, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (120-130)	0,389
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-85)	0,513
ЧСС, уд/мин.	78 (68-88)	77 (68-85)	80 (71-92)	0,091
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (24-33)	29 (24-32)	30 (26-35)	0,113
<b>Хирургические вмешательства на сердце:</b>				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	94 (40)	40 (50)	0,118
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	50 (21)	12 (15)	0,223
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	20 (9)	9 (11)	0,464
<b>Получаемая медикаментозная терапия:</b>				
В-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	235 (100)	84 (100)	-
иАПФ/АРА 2, n (%)	218 (68)	164 (70)	54 (64)	0,352
АРНИ, n (%)	111 (35)	83 (35)	28 (33)	0,743
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	211 (90)	72 (86)	0,311
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	232 (99)	79 (94)	0,019
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	34 (15)	18 (21)	0,138
Амиодарон, n (%)	123 (39)	90 (38)	33 (39)	0,912
<b>Имплантированный ИКД</b>				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	144 (61)	46 (55)	0,296
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	91 (39)	38 (45)	0,312

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

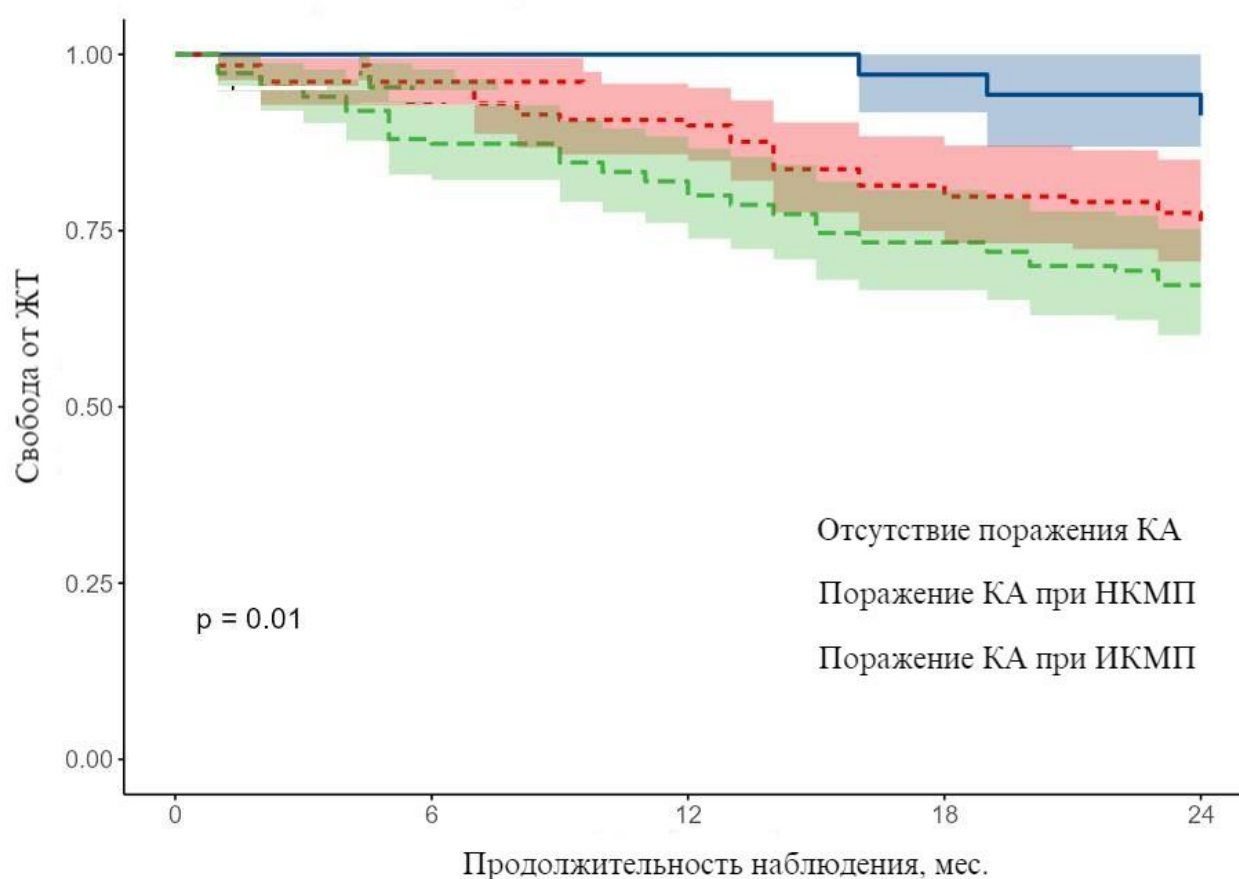


	0 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	319 (100)	319 (100)	295 (92)	276 (87)	252 (79)
Число терминальных случаев, n (%)	0	24 (8)	19 (5)	24 (8)	17 (5)
Число больных без ЖТ, n (%)	0	295 (92)	276 (87)	252 (79)	235 (74)

**Рисунок 7** – Кривая Каплана-Майера, отражающая накопленный риск ЖТ за период наблюдения.

### 3.2.2 Клинические предикторы возникновения ЖТ

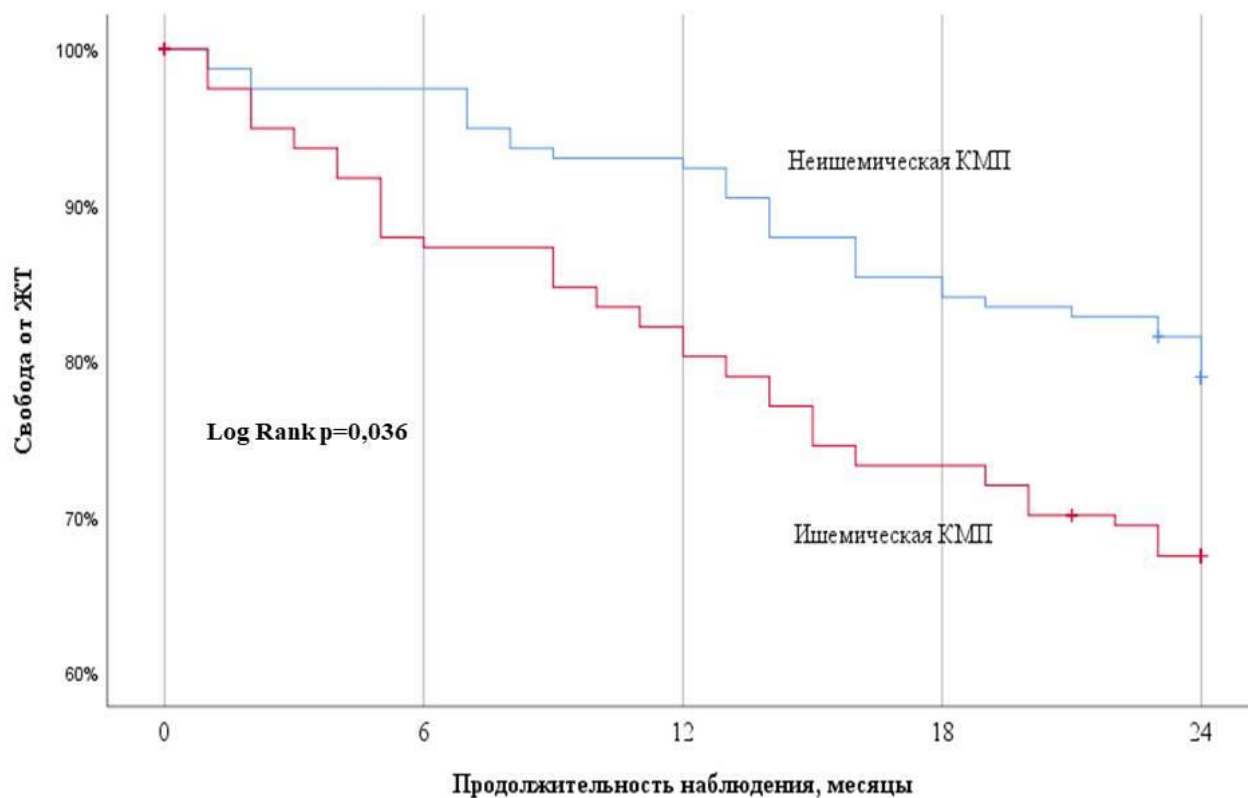
Было установлено, что установленное по результатам коронароангиографии поражение КА с наличием стеноза более 30%, было важным прогностическим фактором, повышающим вероятность возникновения ЖТ как у больных с НКМП (ОШ=3,23; 95% ДИ: 0,99-10,54;  $p=0,052$ ), так и у пациентов с ИКМП (ОШ=4,61; 95% ДИ: 1,44-14,79;  $p=0,010$ ) – Рисунок 8.



**Рисунок 8** – Кривая Каплана-Майера, отражающая свободы от ЖТ у больных подвергнутых наблюдению в зависимости от наличия поражения коронарных артерий.

Сформированные в зависимости от достижения аритмической конечной точки группы различались по клиническому фактору «наличие ИБС» с уровнем близким к достоверному ( $p=0,081$ ). Проведенный с помощью метода Каплана–Мейера анализ выживаемости показал, что у пациентов с ИБС клинически

значимый первый пароксизм ЖТ наступал раньше (Рисунок 9): 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 ( $p=0,036$ ).



**Рисунок 9** – Кривая Каплана-Майера, отражающая взаимосвязь наличия ИБС и вероятности возникновения ЖТ.

Учитывая выявленную связь между наличием ИБС и возникновением ЖТ, мы провели анализ тех же клинико-демографических показателей и частоты изучаемых аритмических событий в подгруппах пациентов с ишемической кардиомиопатией ИКМП и НКМП (Таблица 4).

Проведенный субанализ показал прогностическое значение наличия АГ и постоянной формы ФП у больных НКМП (таблица 4). Больные НКМП с зарегистрированной аритмической конечной точкой по сравнению с представителями этой подгруппы без ЖТ имели большие значения показателей САД (130 (115 - 140) против 118 (100 - 130) мм рт.ст.;  $p=0,006$ ), ДАД (80 (70- 90)

против 70 (70 - 80) мм рт.ст.;  $p=0,013$ ) и ЧСС (85 (77- 97) против 78 (69- 84) мм рт.ст.;  $p=0,002$ ). В подгруппе ИКМП единственным клиническим фактором, продемонстрировавшим уровень достоверности близкий к критическому, оказалось наличие неустойчивых пароксизмов ЖТ в анамнезе ( $p=0,076$ ).

**Таблица 4** – Прогностический потенциал клинических факторов в отношении риска возникновения ЖТ в группах сравнения, сформированных в зависимости от происхождения ХСН

	ИКМП			НКМП		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,99	0,95- 1,03	0,648	0,99	0,96- 1,03	0,77 9
Мужской пол	3,39	0,74- 15,54	0,097	0,88	0,37- 2,09	0,77 6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,99	0,93- 1,05	0,749	0,98	0,91- 1,06	0,68 6
ПИКС (для больных ИБС)	0,95	0,44- 2,03	0,886			
ФК ХСН	1,41	0,78- 2,55	0,256	0,72	0,33- 1,61	0,426
АГ в анамнезе	0,84	0,40- 1,76	0,642	2,34	1,09- 5,02	0,027
Сахарный диабет	0,78	0,35- 1,72	0,541	2,14	0,78- 5,85	0,134
Ожирение в анамнезе	0,79	0,39- 1,62	0,529	0,94	0,43- 2,03	0,866
Мозговой инсульт	НР	НР	0,054	1,87	0,53- 6,62	0,325
ХБП	0,85	0,43- 1,69	0,647	1,58	0,72- 3,47	0,254

Продолжение таблицы 4

	ИКМП			НКМП		
	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Анемия в анамнезе	0,51	0,55- 4,67	0,541	0,51	0,11- 2,41	0,389
ФП (пароксизмальная/ персистирующая форма)	1,02	0,20- 2,07	0,955	0,86	0,34- 2,17	0,745
ФП (постоянная форма)	0,82	0,21- 3,25	0,781	3,19	1,09- 9,31	0,027
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе	2,5	0,88- 7,14	0,076	1,02	0,38- 2,75	0,977
САД, мм рт. ст.	0,99	0,97- 1,01	0,155	1,03	1,01- 1,06	0,005
ДАД, мм рт. ст.	0,97	0,94- 1,001	0,110	1,04	1,01- 1,08	0,024
ЧСС >80 уд/мин.	0,95	0,48- 1,91	0,894	3,88	1,76- 8,57	0,001

### 3.2.3 Электрокардиографические предикторы ЖТ

Большинство исследованных больных перед имплантацией ИКД имели синусовый ритм (81%) с отклоненной влево электрической осью сердца (71%)

Подавляющее большинство включенных в исследование пациентов на момент первичной регистрации ЭКГ имело синусовый ритм (Таблица 5). В целом для изучаемой когорты больных СНнФВ было характерно отклонение ЭОС влево (71%), наличие вольтажных признаков ГМЛЖ (62%); нарушение внутрипредсердной проводимости (продолжительность зубца Р - 120 (101-120) мс) и удлинение электрической систолы желудочков (QTcor - 465 (438- 498) мс).



**Таблица 5** – Изучаемые электрокардиографические показатели в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

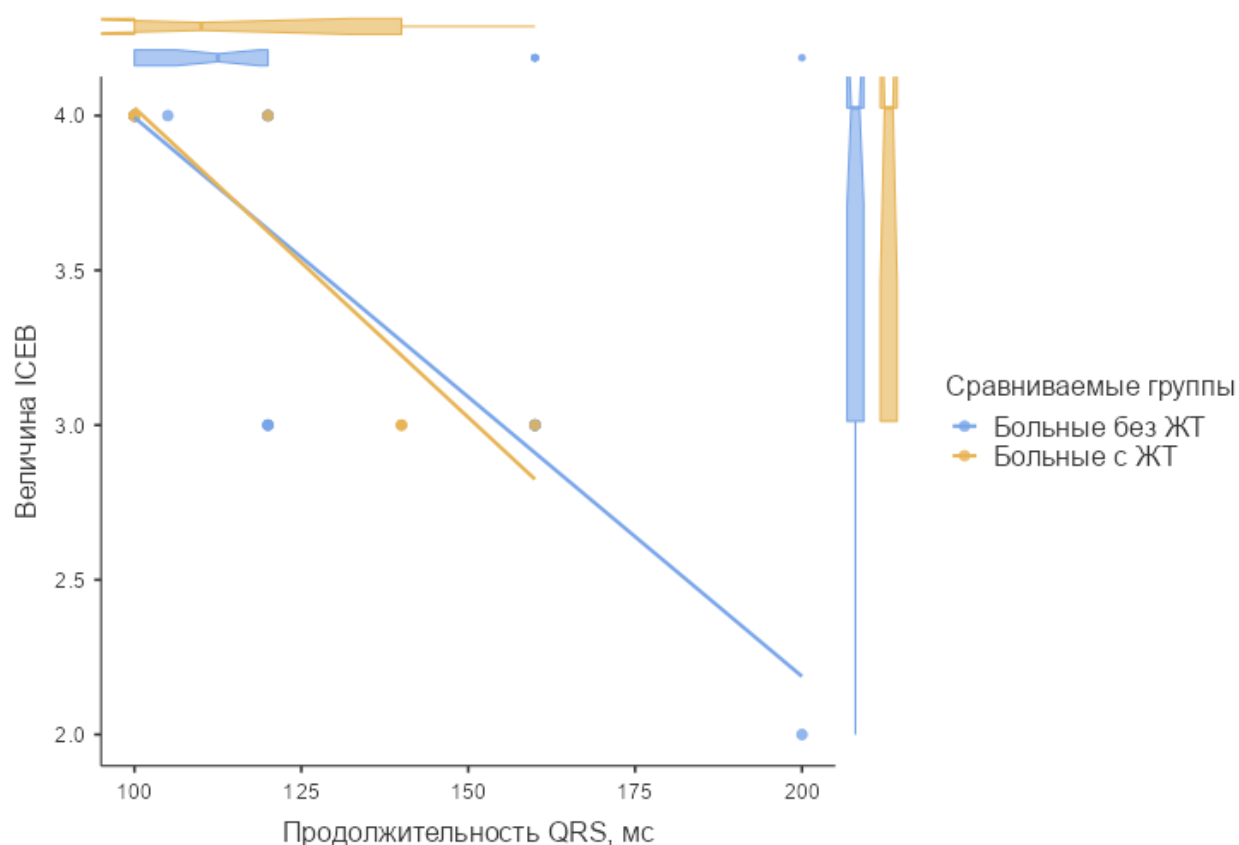
<b>Электрокардиографические показатели</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Больные без ЖТ (n=235)</b>	<b>Больные с ЖТ (n=84)</b>	<b>P 3-4</b>
Синусовый ритм, n (%)	260 (81)	188 (80)	72 (86)	0,286
ФП, n (%)	59 (19)	47 (20)	12 (14)	
ЭОС не отклонена, n (%)	59 (19)	47 (20)	12 (14)	0,460
ЭОС отклонена вправо, n (%)	33 (10)	21 (9)	12 (14)	
ЭОС отклонена влево, n (%)	227 (71)	167 (71)	60 (72)	
ПБЛНПГ по Strauss, n (%)	113 (36)	94 (40)	19 (23)	0,004
ПБПНПГ, n (%)	33 (10)	21 (9)	12 (14)	0,460
Индекс Соколова-Лайона ( $S_{v1} + R_{v5} \geq 35\text{mm}$ , $R_{v5,v6} > 26\text{mm}$ ), n (%)	59 (19)	40 (17)	19 (15)	0,612
Корнельский вольтажный индекс ( $S_{v3} + R_{aVL}$ ) $> 28$ мм для мужчин, $> 20$ мм для женщин, n (%)	198 (62)	150 (64)	48 (58)	0,350
Продолжительность P, мс	120 (105-120)	120 (110-120)	120 (102-130)	0,319
Продолжительность P $> 120$ мс, n (%)	58 (18)	35 (15)	23 (27)	0,026
Деформации формы зубца P, n (%)	206 (65)	155 (66)	51 (61)	0,485
PWTFV <sub>1</sub> , $\mu\text{V}\cdot\text{мс}$	6500 (5500-10500)	6000 (5500-10500)	7000 (5500-10250)	0,617
Продолжительность PQ, мс	190 (160-200)	190 (165-200)	185 (160-220)	0,902
Продолжительность QRS, мс	133 (105-170)	135 (105-180)	125 (105-150)	0,010

Продолжение таблицы 5

Электрокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	P 3-4
Продолжительность QT, мс	420 (400-460)	430 (400-470)	410 (400-440)	0,202
Продолжительность QT <sub>кор</sub> , мс	468 (441-498)	471 (446-498)	458 (437-493)	0,067
Продолжительность Q-T <sub>p</sub> , мс	320 (300-360)	320 (300-360)	320 (300-340)	0,424
Продолжительность T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> , мс	100 (90-120)	100 (80-120)	100 (90-100)	0,680
T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> > 100 мс, n (%)	100 (31)	80 (34)	20 (24)	0,119
ICEB (QT/QRS)	2,98 (2,61-3,64)	2,89 (2,56-3,58)	3,14 (2,72-3,67)	0,033
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /QRS)	0,75 (0,63-0,91)	0,74 (0,61-0,91)	0,75 (0,63-0,91)	0,126
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /(QT*QRS))	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,002-0,002)	0,068
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /QT)	0,21 (0,24-0,26)	0,23 (0,2-0,26)	0,22 (0,19-0,25)	0,632
Фронтальный угол, °	139 (93 - 168)	139 (95 - 169)	139 (93 - 162)	0,923

Было выявлено, что больные без ЖТ имели большую продолжительность комплекса QRS ( $p=0,01$ ), у них чаще регистрировалась ПБЛНПГ ( $p=0,004$ ). В группе с зарегистрированной ЖТ был выше индекс сердечного электрофизиологического баланса ( $p=0,033$ ) – Рисунок 10. 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;  $p=0,026$ ).



**Рисунок 10** – Распределение электрокардиографических показателей, продемонстрировавших статистическую силу при сравнительном анализе сформированных групп. Примечание: ЖТ – желудочковые тахикардии

### 3.2.4 Эхокардиографические предикторы ЖТ

У пациентов обеих групп были выявлено значительное увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ (Таблица 6). Полученные ЭхоКГ параметры указывали на патологическое ремоделирование ЛЖ, преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии (78%).

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

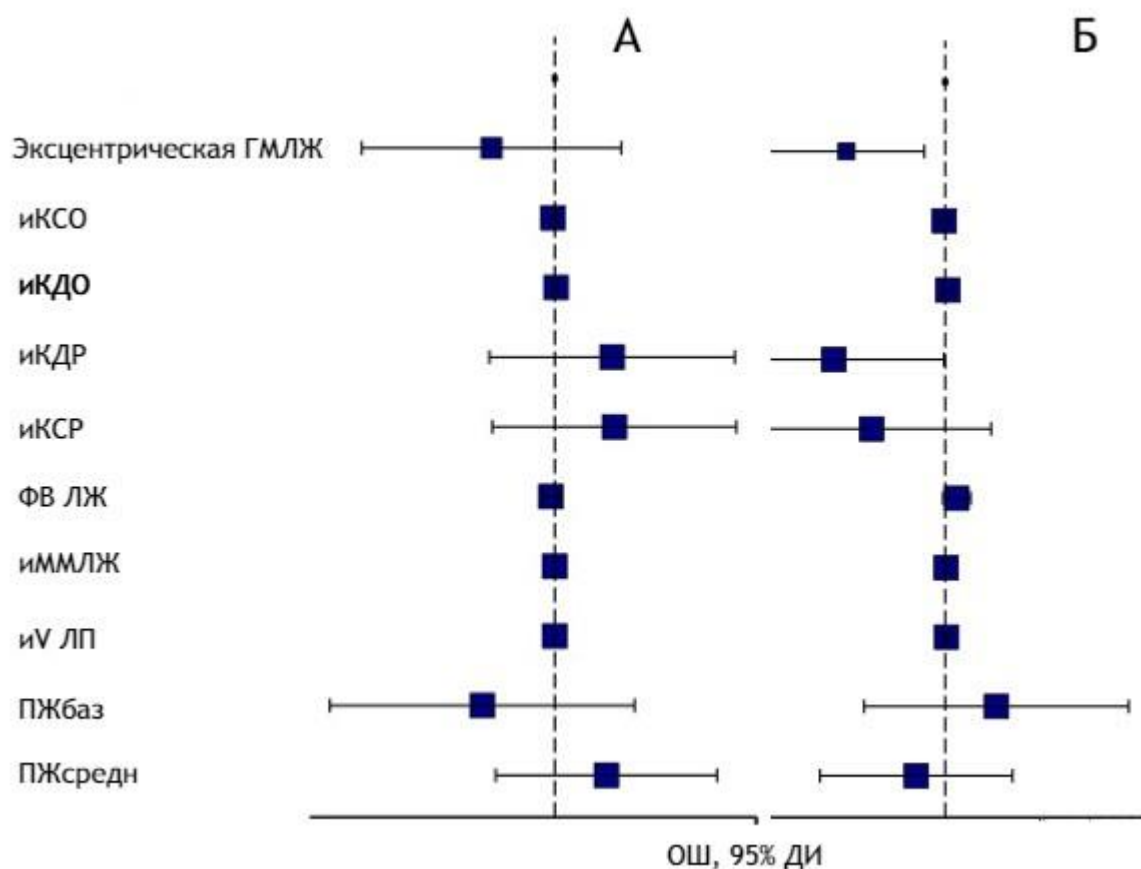
**Таблица 6** – Изучаемые эхокардиографические показатели в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

Эхокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	P 3-4
КДО ЛЖ, мл	230 (198-288)	219 (190-277)	211 (190-278)	0,839
иКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	118 (97-142)	108 (90-134)	112 (89-132)	0,824
КСО ЛЖ, мл	162 (135-204)	150 (128-198)	156 (127-190)	0,431
иКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	83 (67-103)	77 (61-95)	79 (64-93)	0,678
КДР ЛЖ, см	6,7 (6,3-7,4)	6,5 (6-7,2)	6,5 (6,3-7)	0,850
иКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,4 (3,1-3,8)	3,3 (2,9-3,6)	3,2 (2,9-3,6)	0,886
КСР ЛЖ, мм	5,8 (5,2-6,5)	5,6 (0,8)	5,6 (0,8)	0,481
иКСР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,9 (2,5-3,3)	3,0 (2,6-3,4)	2,7 (2,5-3,1)	0,021
ТМЖП, см	1,0 (0,8-1,1)	1 (0,9-1,1)	1 (0,9-1,1)	0,836
ТЗСЛЖ, см	1,0 (0,9-1,2)	1,1 (1-1,1)	1 (1-1,2)	0,016
СрТСЛЖ, см	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	1,1 (0,9-1,2)	0,179
иОТСЛЖ	0,31 (0,27-0,35)	0,30 (0,27-0,34)	0,32 (0,27-0,36)	0,147
ФВ Simpson, %	29 (24-33)	30 (26-33)	30 (23-35)	0,113
ММЛЖ, гр	302 (250-372)	309 (90)	298 (85)	0,806
иММЛЖ, гр/м <sup>2</sup>	153 (128-190)	146 (125-181)	136 (110-176)	0,297
ЛПдл, см	6,0 (5,5-6,6)	5,9 (0,8)	6,4 (0,7)	0,987

Продолжение таблицы 6

Эхокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	P 3-4
ЛПшир, см	4,7 (4,3-5,1)	4,5 (0,5)	4,7 (0,6)	0,399
ЛПпз, см	4,6 (4,2-5,1)	4,7 (0,6)	4,8 (0,6)	0,821
УЛП, мл	100 (81-127)	93 (83-100)	110 (91-138)	0,730
иУЛП, мл/м <sup>2</sup>	51 (41-64)	51 (40-65)	50 (44-62)	0,939
ППдл, см	5,3 (4,6-6,0)	5,2 (4,6-5,8)	5,6 (5-6)	0,762
ППшир, см	4,0 (3,5-4,6)	4 (3,4-4,7)	4,2 (3,7-4,5)	0,773
СДЛА, мм рт.ст.	43 (33-55)	40 (32-50)	39 (35-57)	0,042
ПЖбаз, см	3,9 (3,3-4,4)	3,9 (3,3-4,4)	3,9 (3,1-4,7)	0,823
ПЖсредн, см	3,3 (2,7-3,8)	3,3 (2,7-3,8)	3,4 (2,9-4,0)	0,202
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	25 (8)	14 (6)	11 (13)	0,053
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	250 (78)	195 (83)	55 (66)	0,002
АРпат, n (%)	123 (39)	90 (38)	33 (39)	0,987
МРпат, n (%)	165 (52)	129 (55)	36 (43)	0,066
ТРпат, n (%)	85 (27)	66 (28)	23 (27)	0,302

Дополнительно был проведен анализ эхокардиографических показателей и частоты изучаемых аритмических событий в подгруппах пациентов с ИКМП и НКМП. Согласно полученным результатам многофакторного анализа наличие эксцентрической ГМЛЖ в 5 раз снижало шансы возникновения ЖТ у больных ИКМП (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,05-0,71; p=0,013). Остальные исследуемые эхокардиографические показатели не оказывали статистически достоверного влияния на изучаемую аритмическую конечную точку - (Рисунок 11).



**Рисунок 11** – Результаты регрессионного анализа с включением основных эхокардиографических параметров больных с НКМП (А) ИКМП (Б).

У всех больных, которым была проведена speckle-tracking ЭхоКГ (n=133), были выявлены значительные сдвиги параметров продольной деформации в большинстве сегментов миокарда ЛЖ (Таблица 7).

**Таблица 7** – Показатели speckle-tracking ЭхоКГ (в %)

Область ЛЖ	Референсные значения, M (SD) [244, 296]	Пациенты с STE, Me (Q1;Q3)
Регионарные стрейны:		
передняя стенка	-16,8 (4,3)	-8,0 (-10; -5,3)
нижняя стенка	-17,0 (4,0)	-8,4 (-10,6; -4,7)
септальная стенка	-16,0 (4,1)	-6,9 (-8,5; -4,9)

## Продолжение таблицы 7

Область ЛЖ	Референсные значения, M (SD) [244, 296]	Пациенты с STE, Me (Q1;Q3)
боковая стенка	-16,5 (4,1)	-5,5 (-9,5; -4,2)
Базальные сегменты:		
передний	-17,7 (4,1)	-7,7 (-11,5; -4,6)
передне-септальный	-13,9 (4,5)	-9,2 (-11,5; -6,2)
нижне-септальный	-14,6 (3,9)	-7,5 (-9,6; -3,3)
нижний	-15,9 (3,9)	-9,6 (-10,7; -5,1)
нижне-боковой	-17,0 (4,0)	-5,8 (-10,6; -2,8)
передне-боковой	-19,2 (3,7)	-4,9 (-8,6; -3,7)
все сегменты	-16,2 (4,3)	-6,7 (-10,3; -3,6)
Средние сегменты:		
передний	-17,4 (3,6)	-5,8 (-11,0; -4,8)
передне-септальный	-17,1 (3,5)	-4,2 (-7,9; -2,8)
нижне-септальный	-17,9 (3,5)	-5,8 (-6,9; -4,3)
нижний	-17,3 (3,7)	-5,8 (-9,1; -4,3)
нижне-боковой	-17,0 (3,8)	-5,4 (-7,8; -3,3)
передне-боковой	-16,4 (3,5)	-5,5 (-8,5; -3,7)
все сегменты	-17,3 (3,6)	-5,8 (-7,4; -3,7)
Апикальные сегменты:		
передний	-14,3 (4,7)	-9,3 (-13,1; -4,8)
передне-септальный	-16,1 (3,9)	-6,7 (-10,6; -4,7)
нижне-септальный	-17,8 (3,9)	-7,3 (-10,8; -4,5)
нижний	-17,6 (4,3)	-7,3 (-9,6; -4,4)
нижне-боковой	-15,5 (4,3)	-9,1 (-11,8; -4,9)
передне-боковой	-14,6 (4,0)	-8,1 (-9,5; -6,4)
все сегменты	-16,4 (4,3)	-8,3 (-9,7; -5,5)

## Продолжение таблицы 7

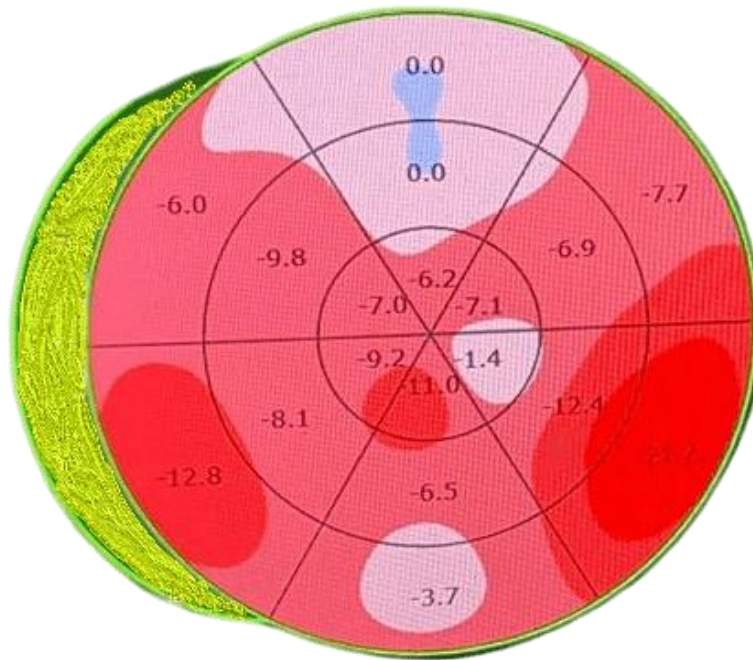
Область ЛЖ	Референсные значения, M (SD) [244, 296]	Пациенты с STE, Me (Q1;Q3)
Глобальные стрейны:		
GLS, Me (Q1;Q3)	-19,7 (-20,4; -18,9)	-7,3 (-8,9; -5,9)
GCS, Me (Q1;Q3)	-23,3 (-24,6; -22,1)	-9,6 (-11,9; -6,4)

При сравнительном анализе значений максимального систолического продольного стрейна худшие деформационные характеристики у больных с ЖТ были выявлены в сегментах, соответствующих нижней и передней стенкам ЛЖ ( $p=0,001$ ) – Рисунок 12.

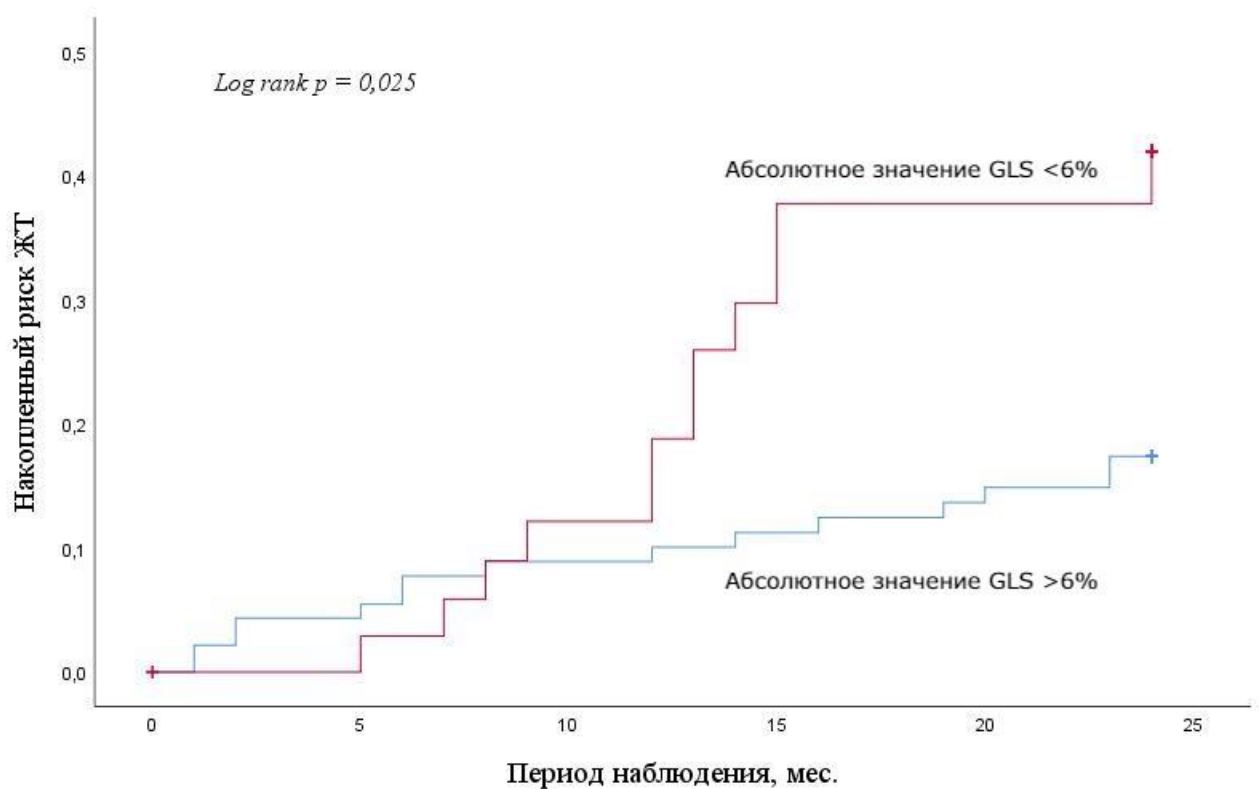
Регистрация аритмической конечной точки имела прямую связь с величиной GLS: больные с ЖТ имели более низкие абсолютные значения GLS, соответствующие худшей продольной деформации ЛЖ. Для определения критического значения данного показателя дополнительно был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила  $0,664 \pm 0,061$  с 95% ДИ: 0,544-0,783. Отрезное значение GLS минус 6% позволяло прогнозировать первую манифестацию ЖТ с чувствительностью 44% и специфичностью 76%. Было установлено, что при абсолютных значениях GLS  $<6\%$  риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 3 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,07-6,26;  $p=0,031$ ) – Рисунок 13. Различия по величине GCS носили характер, близкий к критическому ( $p=0,055$ ) - Таблица 8.

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;  $p=0,0001$ ).





**Рисунок 12** – Характер распределения регионарного продольного стрейна на 18-сегментарной модели ЛЖ («бычий глаз») до имплантации ИКД у пациента с ЖТ, зарегистрированной в ходе наблюдения. На фоне диффузного снижения продольных стрейнов худшие показатели продольной деформации миокарда ЛЖ выявлены в передних и нижних сегментах.



**Рисунок 13** – Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между величиной GLS и накопленным риском возникновения ЖТ у изучаемой когорты больных.

**Таблица 8** – Показатели speckle-tracking ЭхоКГ в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ.

Область ЛЖ	Больные без ЖТ, Me (Q1;Q3)	Больные с ЖТ, Me (Q1;Q3)	P 2-3
Регионарные стрейны:			
передняя стенка	-9,3 (-10,3; -7,0)	-5,5 (-7,9; 2,6)	0,0001
нижняя стенка	-8,5 (-10,6; -5,1)	-5,5 (-6,0; -1,5)	0,0001
септальная стенка	-6,8 (-8,3; -4,3)	-6,9 (-8,8; -5,8)	0,189
боковая стенка	-5,5 (-9,7; -4,2)	-6,7 (-8,5; -2,8)	0,942
все базальные сегменты	-6,7 (-11,2; -3,4)	-7,0 (-9,4; -4,2)	0,961
все средние сегменты	-6,1 (-7,9; -3,7)	-5,4 (-6,6; -3,8)	0,061
все апикальные сегменты	-8,3 (-10,0; -5,6)	-6,4 (-8,0; -5,5)	0,105
Глобальные стрейны:			
GLS, Me (Q1;Q3)	-7,5 (-9,1; -6,1)	-5,9 (-7,4; -3,4)	0,009
GCS, Me (Q1;Q3)	-9,9 (-11,9; -7,3)	-8,5 (-10,6; -5,2)	0,055

### 3.2.5 Биомаркеры, указывающие на риск возникновения ЖТ

По результатам анализа изучаемых биомаркеров крови были установлены различия по концентрации NT-proBNP и sST-2 (Рисунок 14). Несоответствие групп по уровню галектина-3 носило характер, близкий к статистически достоверному ( $p=0,066$ ) – Таблица 9.

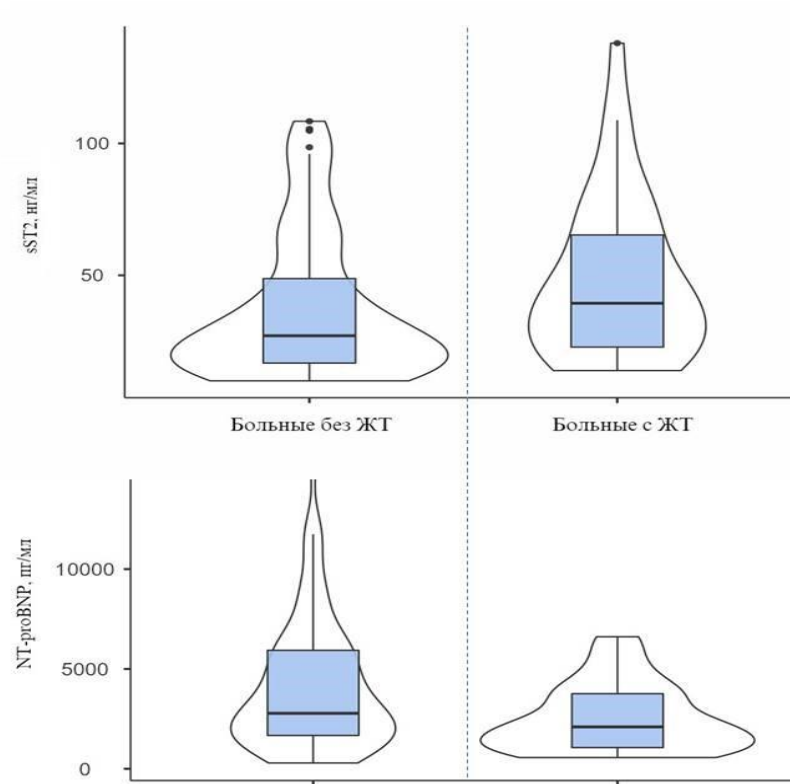
Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ( $p<0,05$ ) дополнительно был проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при  $sST-2 >35$  нг/мл риск первой манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался почти в 3 раза (ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64;  $p=0,013$ ). Сопоставимое 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).

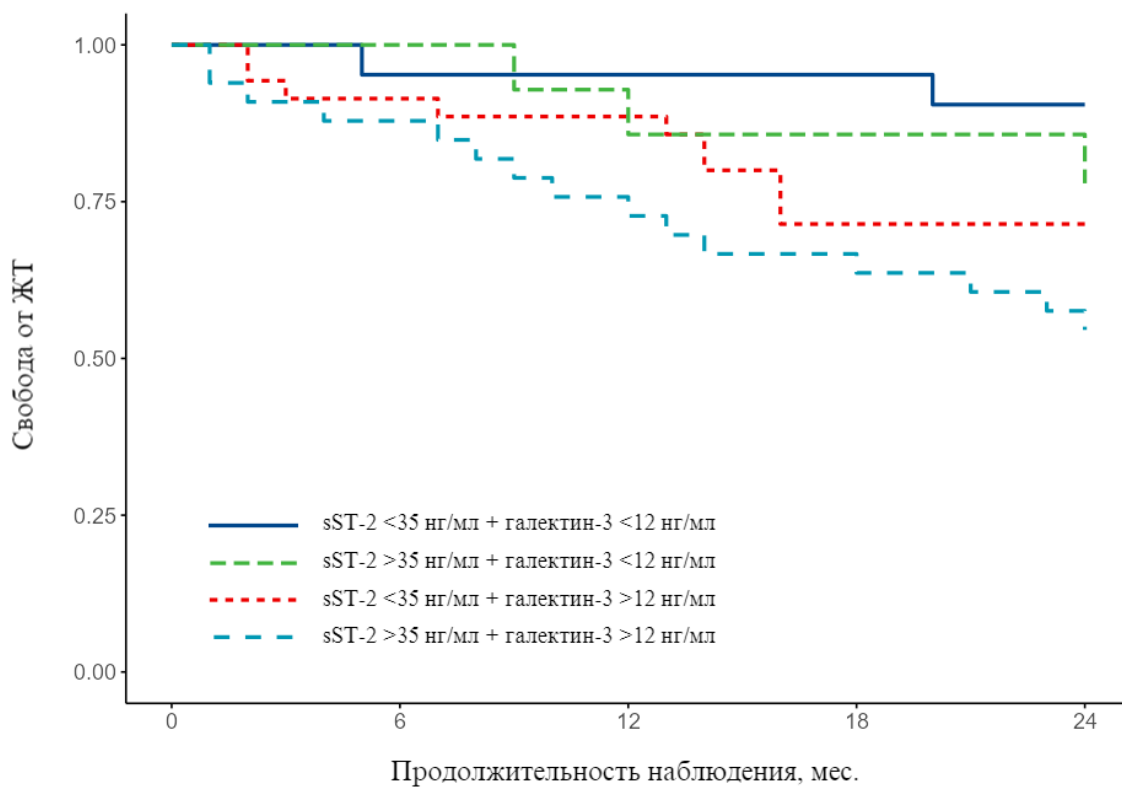
**Таблица 9** – Исследуемые биомаркеры в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

Исследуемый биомаркер	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	P 3-4
1	2	3	4	5
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,2-2,3)	0,339
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,792
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,6 (4,2-4,7)	0,149
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	138 (135- 141)	140 (135- 142)	0,315
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-12)	7 (4-9)	0,529
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,5 (11,6- 13,8)	13,2 (12,5- 14,0)	0,066
sST2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	27,1 (16,7- 48,8)	39,4 (22,8- 65,3)	0,021
NT-proBNP, пг/мл	2683 (1403- 5044)	2780 (1610- 6022)	2100 (1034- 3772)	0,001
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67 (58-77)	67 (58-76)	68 (60-82)	0,241

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 – Рисунок 15.



**Рисунок 14** – Количественное распределение концентраций биомаркеров sST2 и NT-proBNP в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

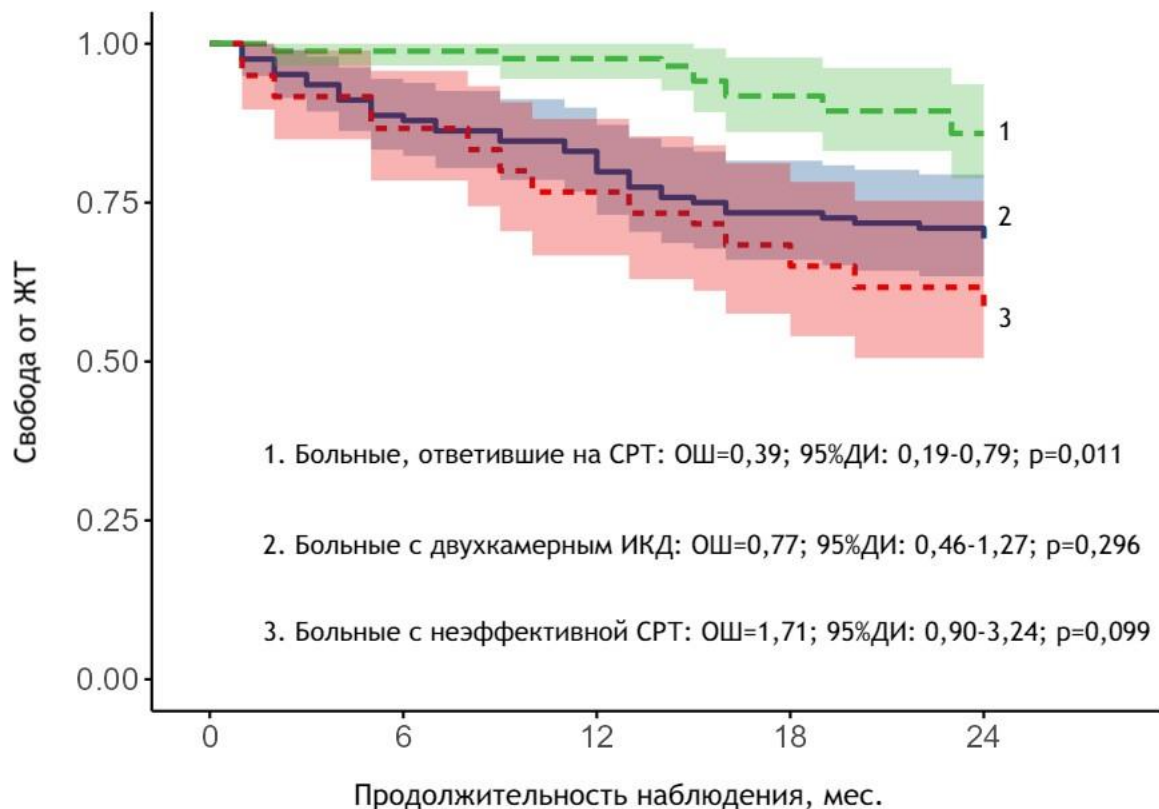


**Рисунок 15** – Кривые Каплана-Майера, отражающие влияние отрезных концентраций биомаркеров sST-2 и галектина-3 на время возникновения ЖТ.

### 3.2.6 Оценка влияния СРТ на риск возникновения ЖТ

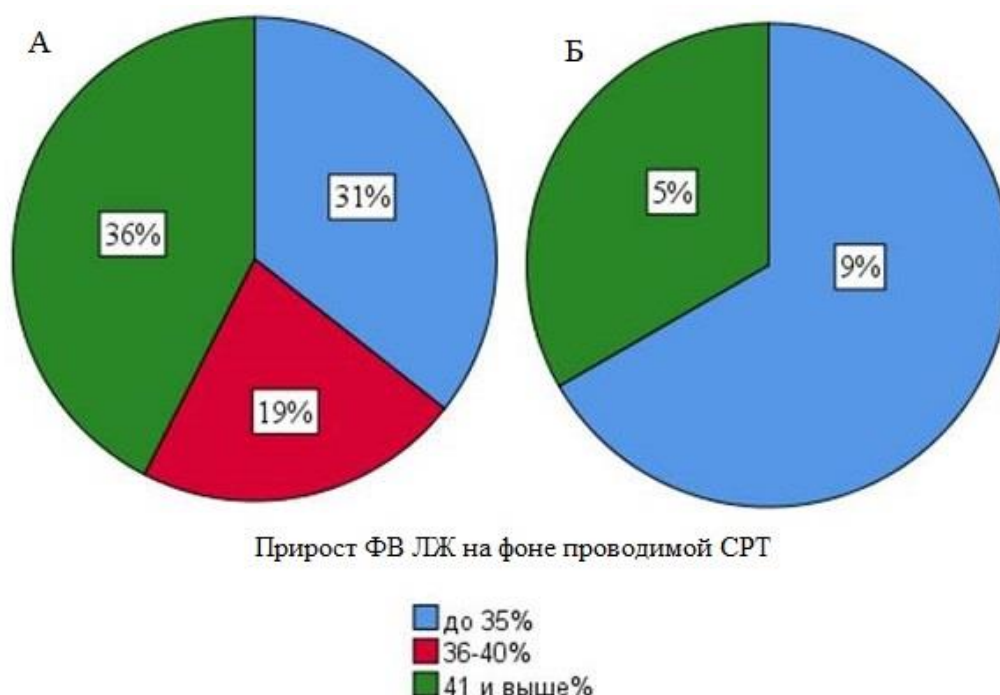
В группе СРТ-Д у 112 пациентов (59%) проводимая СРТ была признана эффективной: у ответивших на СРТ ФВ выросла с 27 (22-32) до 39 (34-45)% ( $p=0,0001$ ). Абсолютный прирост ФВ ЛЖ составил: до 35% - 45 больных (40%), 36-40% - 21 больной (19%), у оставшихся 46 пациентов (41%) значение этого показателя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

Было установлено, что у больных, ответивших на СРТ, частота ЖТ была достоверно ниже: 14% против 42% в группе неэффективной СРТ. Влияние эффективной СРТ на исследуемый аритмический риск продемонстрировано и результатами анализа выживаемости (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – Кривая Каплана-Майера, отражающая частоту возникновения аритмической конечной точки в зависимости от применения и эффективности СРТ.

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 (Рисунок 17). 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;  $p=0,296$ ).



**Рисунок 17** – Структура гемодинамического ответа на СРТ больных без ЖТ (А), и пациентов с впервые возникшей ЖТ (Б). Процентами обозначены доли больных от общей выборки.

### 3.2.7 Многофакторный анализ предикторов ЖТ. Построение прогностической модели

При однофакторном анализе было выделено 11 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ( $p < 0,1$ ), связанных с возникновением исследуемой

конечной точки. К ним относились клинические данные: наличие поражения КА, АГ, ЧСС в покое  $>80$  уд/мин; электрокардиографические показатели: наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss, продолжительность зубца Р (отв. 2)  $>120$  мс либо наличие ФП (в случае постоянной формы), ICEB  $>3,1$ ; эхокардиографические параметры: наличие эксцентрической ГМЛЖ, GLS  $\geq$  минус 6 %; лабораторные показатели: галектин-3  $>12$  нг/мл, sST-2  $>35$  нг/мл, NT-proBNP  $>2000$  пг/мл. На основании данных показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять двухлетнюю вероятность возникновения ЖТ у больных СНФВ (Таблица 10).

**Таблица 10** – Предполагаемые предикторы возникновения ЖТ

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	Р	ОШ	95% ДИ	Р
<i>Клинические предикторы</i>						
Наличие поражения КА	3,50	1,20-14,96	0,044	4,59	1,04-34,71	0,078
АГ в анамнезе	1,56	0,94-2,63	0,092	1,61	0,84-3,13	0,155
ЧСС $>80$ уд/мин.	1,75	1,05-2,90	0,030	1,65	0,88-3,09	0,117
<i>Электрокардиографические предикторы</i>						
продолжительность зубца Р (отв. 2) $> 120$ мс либо ФП (в случае постоянной формы)	2,96	1,59-5,48	0,001	3,15	1,43-7,06	0,005
ПБЛНПГ по Strauss	0,43	0,24-0,76	0,004	0,57	0,23-1,37	0,208
ICEB $>3,1$	2,01	1,22-3,34	0,007	1,31	0,59-3,00	0,512

Продолжение таблицы 10

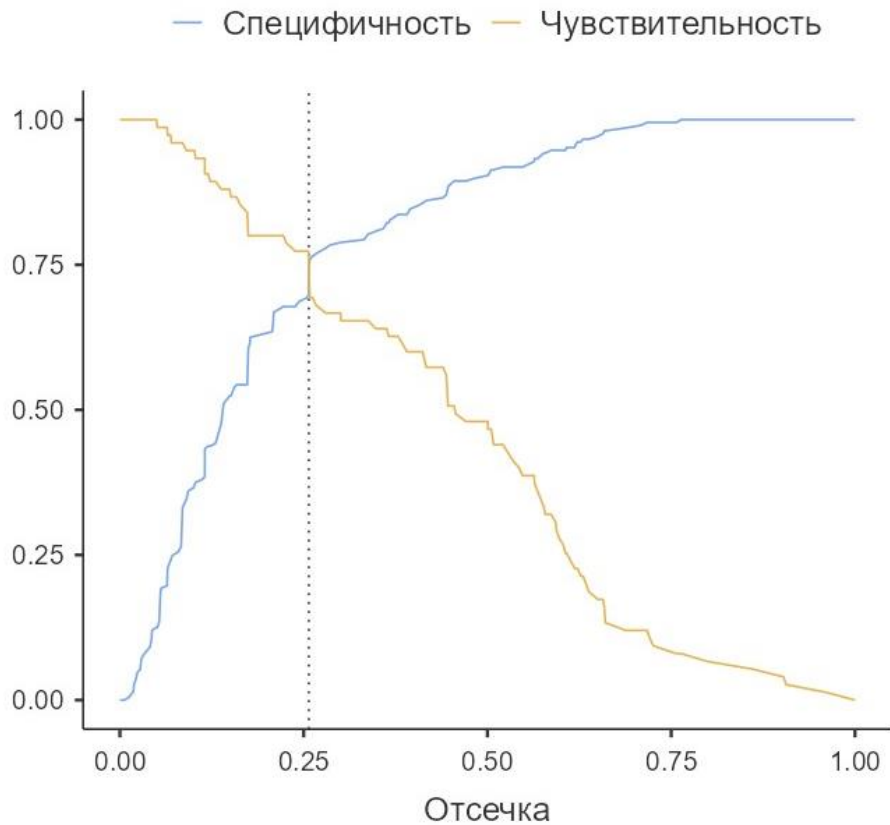
Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>Эхокардиографические предикторы</i>						
наличие эксцентрической ГМЛЖ	0,42	0,23-0,77	0,005	0,26	0,13-0,53	0,001
Абсолютное значение GLS <6 %	3,06	1,48-6,29	0,002	2,03	0,78-5,20	0,141
<i>Лабораторные предикторы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

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

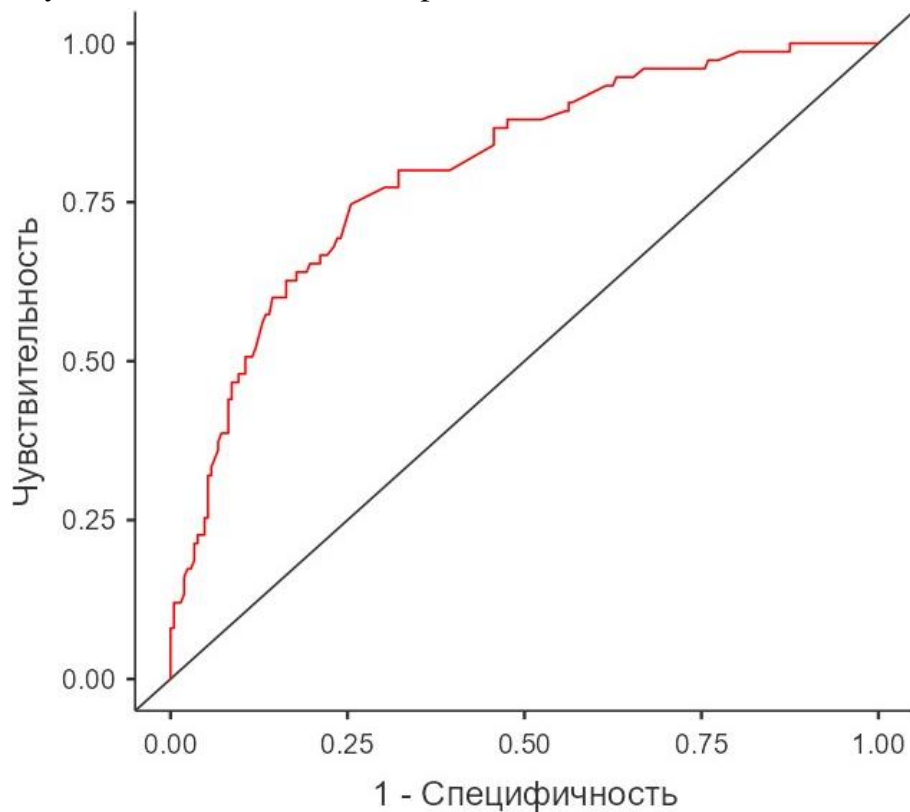
Диагностическая эффективность при точке отсечения значений регрессионной функции 0,257 составила 74,6% (чувствительность – 74,7%, специфичность – 74,5%) – Рисунок 18.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи двухлетнего прогноза ЖТ и значения регрессионной функции, составила 0,802, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (Рисунок 19).





**Рисунок 18** – График отсечки, демонстрирующий выбор отрезного значения регрессионной функции для прогнозирования возникновения ЖТ с лучшим соотношением чувствительности и специфичности



**Рисунок 19** – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью возникновения ЖТ и значением регрессионной функции

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, большинство параметров имеют прямую связь, а показатели «наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss», «наличие эксцентрической ГМЛЖ» и «NT-proBNP >2000 пг/мл» - обратную связь с двухлетней вероятностью возникновения ЖТ. На основании рассчитанных  $\beta$ -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса – индекса аритмического риска (ИАР) - Таблица 11. 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 СНФВ с чувствительностью 78,6% и специфичностью 64,3% (AUC=0,788±0,028 с 95% ДИ: 0,732-0,843; p=0,0001).

**Таблица 11** – Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования возникновения ЖТ с преобразованием полученных  $\beta$ -коэффициентов в баллы

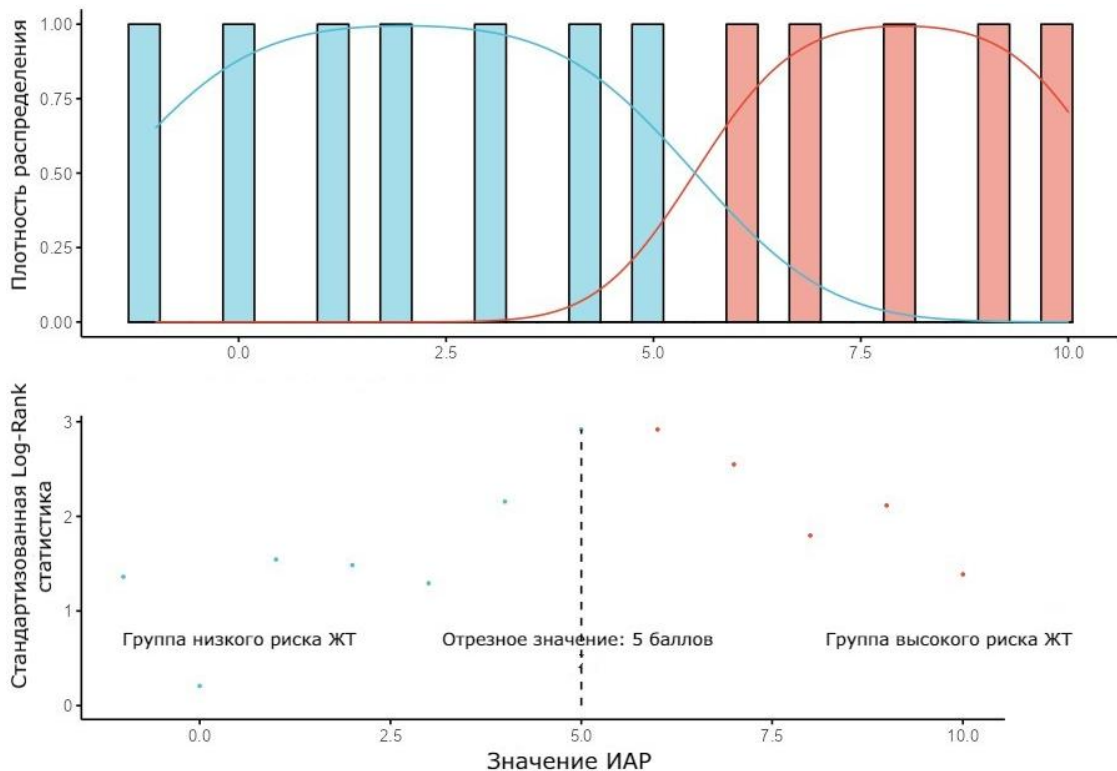
Предикторы	$\beta$ -коэффициент	Баллы
Наличие поражения КА	1,523	6
АГ в анамнезе	0,473	2
ЧСС >80 уд/мин.	0,499	2
продолжительность зубца Р (отв. 2) > 120 мс либо ФП (в случае постоянной формы)	1,147	4
ПБЛНПГ по Strauss	-0,566	-2
ICEB >3,1	0,271	1
наличие эксцентрической ГМЛЖ	-1,338	-5
Абсолютное значение GLS <6 %	0,707	3

Продолжение таблицы 11

Предикторы	$\beta$ -коэффициент	Баллы
галектин-3 >12 нг/мл	1,118	4
sST-2 >35 нг/мл	0,890	3
NT-proBNP >2000 пг/мл	-1,319	-5

Применение ИАР на тестовой выборке продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании двухлетнего риска ЖТ (AUC=0,652±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 СНФВ в 4 раза (ОШ=4,04; 95% ДИ: 1,77-9,24; p=0,001) с чувствительностью 68,6% и специфичностью 64,9%. В группе больных с высоким риском ЖТ (ИАР >5 баллов, n=58) в ходе двухлетнего наблюдения конечная аритмическая точка была зарегистрирована в 41% (у 24 пациента), в то время как при предполагаемом низком риске ЖТ (ИАР ≤5 баллов, n=74) частота возникших эпизодов ЖТ составила 15% (у 11 больных) - Рисунок 20



**Рисунок 20** – Стратификация риска ЖТ у пациентов тестовой выборки в зависимости от величины индекса аритмического риска (ИАР)

### 3.3 Регистрация и анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ

#### 3.3.1 Частота возникновения и сравнительная клиническая характеристика больных, умерших от осложнений ССЗ

Однолетняя смерть от осложнений ССЗ была зарегистрирована у 35 больных (11%). Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. Были выявлены статистически достоверные различия по наличию в анамнезе ожирения и артериальной гипертензии, а также по уровню САД (Таблица 12).

**Таблица 12** – Клинико-демографическая характеристика пациентов обучающей выборки в зависимости от регистрации смерти от осложнений ССЗ

<b>Клинический показатель</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Выжившие больные (n=284)</b>	<b>Умершие больные (n=35)</b>	<b>P 3-4</b>
Возраст, лет	57 (51-63)	58 (51-63)	55 (50-59)	0,074
Мужской пол, n (%)	265 (83)	237 (84)	28 (80)	0,607
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,4-32,3)	28,4 (25-29,7)	0,166
ИБС, n (%)	160 (50)	143 (50)	17 (49)	0,842

Продолжение таблицы 12

<b>Клинический показатель</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Выжившие больные (n=284)</b>	<b>Умершие больные (n=35)</b>	<b>P 3-4</b>
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	105 (37)	13 (37)	0,996
НКМП, n (%)	159 (50)	141 (50)	18 (51)	0,913
ХСН 2 ФК, n (%)	22 (7)	18 (6)	4 (11)	0,268
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	205 (73)	28 (80)	0,356
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	168 (59)	12 (34)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	51 (18)	10 (29)	0,132
Ожирение в анамнезе	119 (37)	115 (41)	4 (11)	0,001
Ожирение на момент включения в исследование, n (%)	133 (42)	118 (42)	15 (43)	0,882
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (6)	4 (11)	0,182
ХБП, n (%)	139 (46)	125 (47)	14 (40)	0,447
Анемия в анамнезе, n (%)	21 (8)	19 (8)	2 (6)	0,681
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	81 (29)	9 (26)	0,728
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	22 (8)	4 (11)	0,461
Неустойчивые пароксизмы ЖТ в анамнезе, n (%)	43 (14)	37 (13)	6 (17)	0,501

Продолжение таблицы 12

<b>Клинический показатель</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Выжившие больные (n=284)</b>	<b>Умершие больные (n=35)</b>	<b>P 3-4</b>
САД, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,025
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-83)	0,281
ЧСС, уд/мин.	78 (68-88)	78 (68-88)	80 (67-90)	0,896
<b>Хирургические вмешательства на сердце:</b>				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	120 (43)	14 (40)	0,747
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	54 (19)	8 (23)	0,616
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	24 (9)	5 (14)	0,270
<b>Получаемая медикаментозная терапия:</b>				
В-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	284 (100)	35 (100)	-
иАПФ/АРА 2, n (%)	218 (68)	192 (68)	26 (74)	0,423
АРНИ, n (%)	111 (35)	95 (34)	16 (46)	0,151
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	250 (88)	33 (94)	0,270
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	277 (98)	34 (97)	0,889

Продолжение таблицы 12

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	43 (15)	9 (26)	0,110
Амиодарон, n (%)	123 (39)	110 (39)	13 (37)	0,498
Имплантированный ИКД				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	170 (60)	20 (57)	0,757
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	114 (40)	15 (43)	0,814

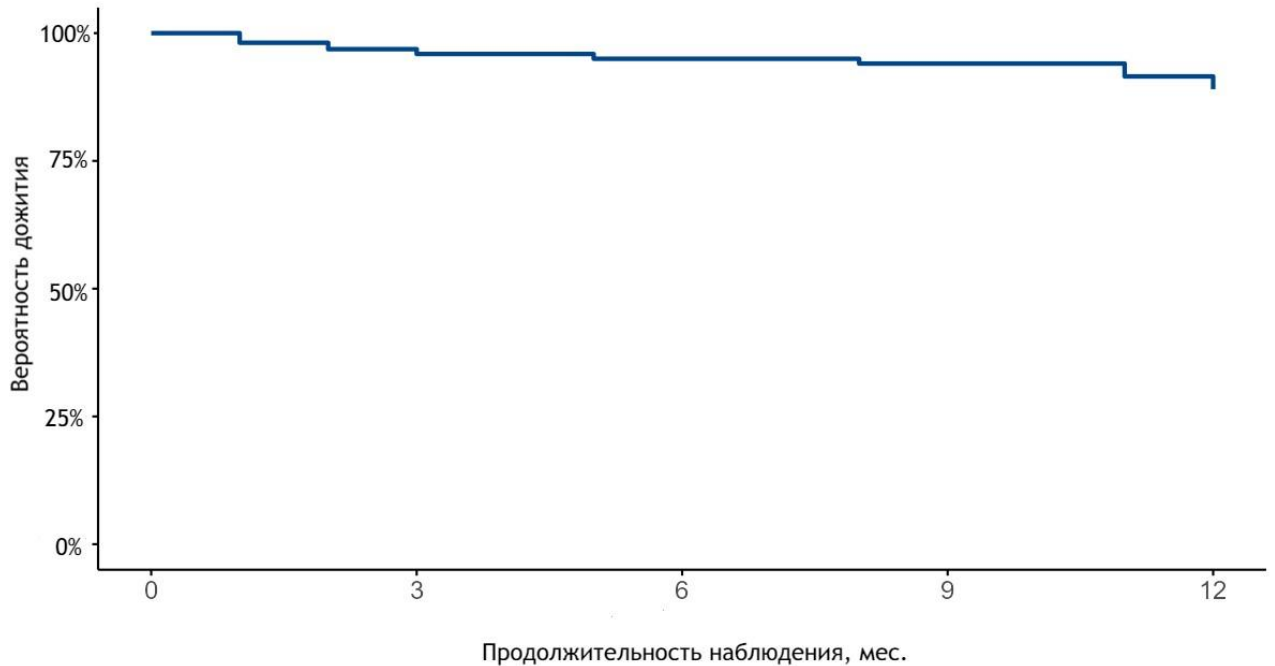
Согласно полученным данным выживаемость к концу 12-месячного наблюдения составила 89% (95% ДИ 85,6%-92,5%).

Больше всех исследуемых летальных событий было зарегистрировано в начале наблюдения (0-3 месяца, 10 смертей) и в завершающем периоде наблюдения (9-12 месяцев, 17 смертей) – Рисунок 21.

### 3.3.2 Клинические предикторы смерти от осложнений ССЗ

При анализе клинических характеристик исследуемых пациентов было установлено наличие различий в величине САД: выжившие больные имели более высокие значения этого показателя: 120 (110-130) мм рт.ст. против 110 (100-130) мм рт.ст. ( $p=0,025$ ). Все больные, включенные в исследование, имели целевые значения АД и получали медикаментозную терапию согласно национальным рекомендациям по лечению ХСН, в том числе препаратами, обладающими гипотензивным действием. По этой оценке наличия АГ на момент включения в исследование была затруднена. Шансы погибнуть вследствие осложнений ССЗ у

больных, имеющих в анамнезе АГ, были в 2,8 раза ниже, чем у исследуемых пациентов, не имеющих АГ (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,17-0,75;  $p=0,005$ ). Зависимость риска наступления первичной конечной точки от наличия АГ, оцененная с помощью логрангового критерия Мантеля-Кокса, была статистически достоверной ( $p=0,004$ ) – Рисунок 22.

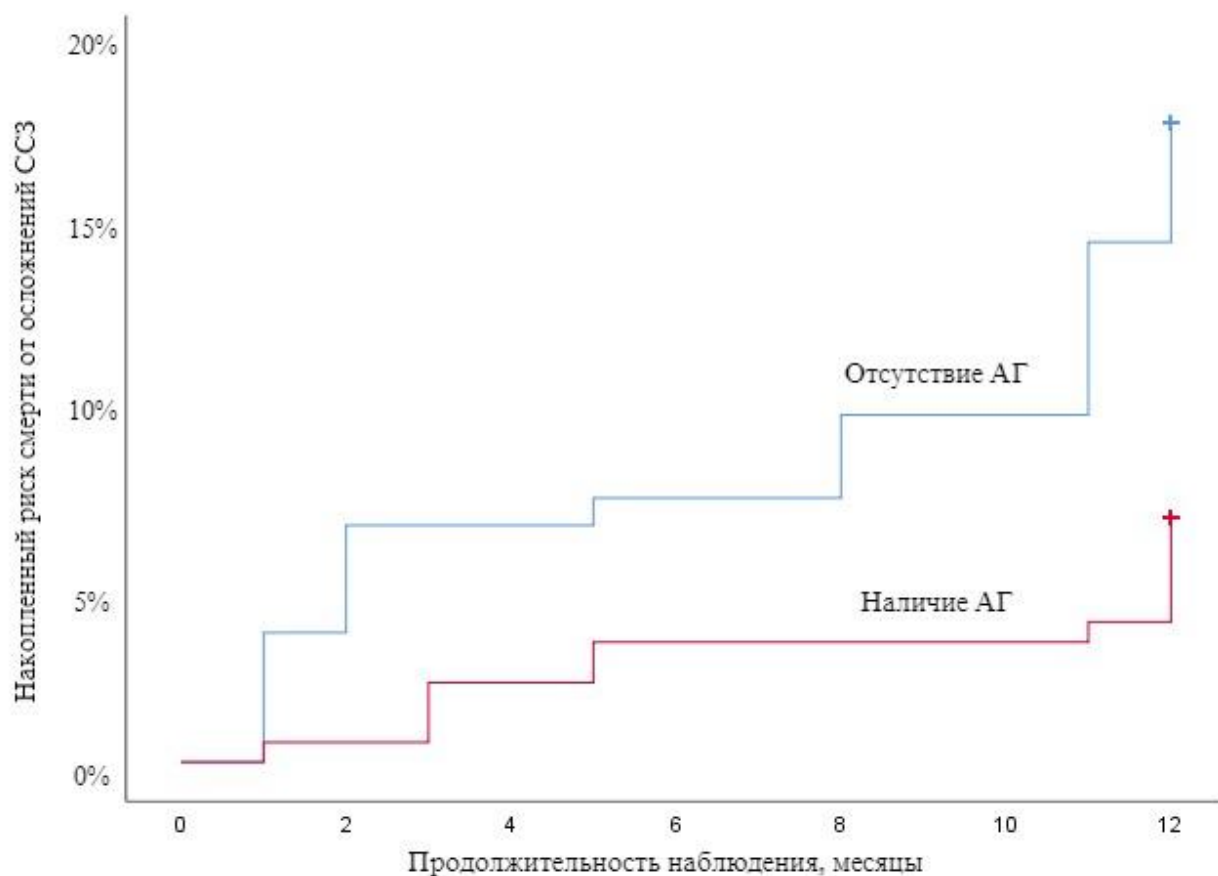


	0 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	319 (100)	309 (97)	304 (95)	301 (94)	293 (92)
Число терминальных случаев, n (%)	10 (3)	5 (2)	3 (1)	8 (2)	9 (3)
Число выживших больных, n (%)	309 (97)	304 (95)	301 (94)	293 (92)	284 (89)

**Рисунок 21** – Кривая выживаемости больных (Каплана-Майера), отражающая риск смерти от осложнений ССЗ. Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Наличие в анамнезе ожирения в 5,3 раза повышало вероятность выживания в течение года наблюдения (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,07-0,55;  $p=0,001$ ). Среди исследованных больных пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела <18,5) выявлено не было.





**Рисунок 22** – Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между наличием АГ и накопленным риском смерти от осложнений ССЗ у изучаемой когорты больных. Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

### 3.3.3 Электрокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ

Изучаемые группы не различались по исследуемым электрокардиографическим показателям – Таблица 13.

**Таблица 13** – Изучаемые электрокардиографические показатели в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения смерти от осложнений ССЗ

Электрокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
Синусовый ритм, n (%)	260 (81)	233 (82)	27 (77)	0,466
ФП, n (%)	59 (19)	51 (18)	8 (23)	
ЭОС не отклонена, n (%)	59 (19)	54 (19)	5 (14)	0,512
ЭОС отклонена вправо, n (%)	33 (10)	28 (10)	5 (14)	
ЭОС отклонена влево, n (%)	227 (71)	202 (71)	25 (71)	
ПБЛНПГ по Strauss, n (%)	113 (36)	103 (36)	10 (29)	0,332
ПБПНПГ, n (%)	33 (10)	26 (9)	5 (14)	0,460
Индекс Соколова-Лайона ( $S_{v1} + R_{v5} \geq 35\text{mm}$ , $R_{v5,v6} > 26\text{mm}$ ), n (%)	59 (19)	56 (20)	3 (9)	0,185
Корнельский вольтажный индекс ( $S_{v3} + R_{aVL} > 28\text{ мм}$ для мужчин, $> 20\text{ мм}$ для женщин), n (%)	198 (62)	183 (64)	15 (43)	0,011
Продолжительность P, мс	120 (105-120)	120 (110-120)	120 (102-130)	0,319
Продолжительность P $> 120$ мс, n (%)	58 (18)	35 (15)	23 (27)	0,026
Деформации формы зубца P, n (%)	206 (65)	186 (65)	20 (57)	0,325
PWTFV <sub>1</sub> , $\mu\text{В}\cdot\text{мс}$	6500 (5500-10500)	7000 (5500-10500)	6000 (6000-13000)	0,350
Продолжительность PQ, мс	190 (160-200)	186 (160-200)	200 (170-220)	0,182

Продолжение таблицы 13

Электрокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
Продолжительность QRS, мс	133 (105-170)	140 (110-170)	140 (105-170)	0,750
Продолжительность QT, мс	420 (400-460)	420 (400-460)	430 (400-470)	0,705
Продолжительность QT <sub>кор</sub> , мс	468 (441-498)	468 (438-498)	482 (446-498)	0,575
Продолжительность Q-T <sub>p</sub> , мс	320 (300-360)	320 (300-360)	320 (300-360)	0,494
Продолжительность T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> , мс	100 (90-120)	100 (80-120)	100 (90-110)	0,671
T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> > 100 мс, n (%)	100 (31)	90 (32)	10 (29)	0,728
ICEB (QT/QRS)	2,98 (2,61-3,64)	3,0 (2,60-3,64)	2,93 (2,80-3,74)	0,527
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /QRS)	0,75 (0,63-0,91)	0,72 (0,60-0,90)	0,71 (0,58-0,92)	0,908
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /(QT*QRS))	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,001-0,002)	0,002 (0,002-0,002)	0,940
(T <sub>p</sub> -T <sub>e</sub> /QT)	0,21 (0,24-0,26)	0,24 (0,21-0,26)	0,24 (0,21-0,26)	0,780
Фронтальный угол, °	139 (93 - 168)	139 (93 - 166)	141 (51 - 175)	0,675

### 3.3.4 Эхокардиографические предикторы смерти от осложнений ССЗ

Согласно полученным данным для больных, умерших от осложнений ССЗ, было характерно ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии (94% против 76%;  $p=0,021$ ). В целом, умершие по причине осложнений ССЗ имели большие размеры левого и правого желудочков, равно как и более высокую СДЛА – Таблица 14.

В группе выживших ФВ ЛЖ превышала аналогичный параметр умерших больных: 29 (25-33)% против 27 (20-32)%,  $p=0,043$ ). Диагностическая значимость ФВ ЛЖ при прогнозировании вероятности однолетней летальности была оценена с помощью метода ROC-анализа. Было выбрано оптимальное разделяющее значение этого показателя. Величина ФВ ЛЖ  $<25\%$  соответствовала прогнозу возникновения смерти от осложнений ССЗ в ближайший год с чувствительностью 46% и специфичностью 77%. Было выявлено, что при ФВ ЛЖ  $<25\%$  риск однолетней летальности повышался почти в 3 раза (ОШ=2,78; 95%; ДИ: 1,35-5,71;  $p=0,004$ ).

**Таблица 14** – Изучаемые эхокардиографические показатели в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения смерти от осложнений ССЗ

Эхокардиографические показатели	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 3-4
КДО ЛЖ, мл	225 (191-278)	228 (198-288)	231 (227-280)	0,361
иКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	114 (97-133)	117 (96-142)	127 (107-135)	0,184
КСО ЛЖ, мл	158 (136-202)	160 (135-202)	185 (155-213)	0,038
иКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	80 (68-97)	81 (67-102)	97 (73-117)	0,045

Продолжение таблицы 14

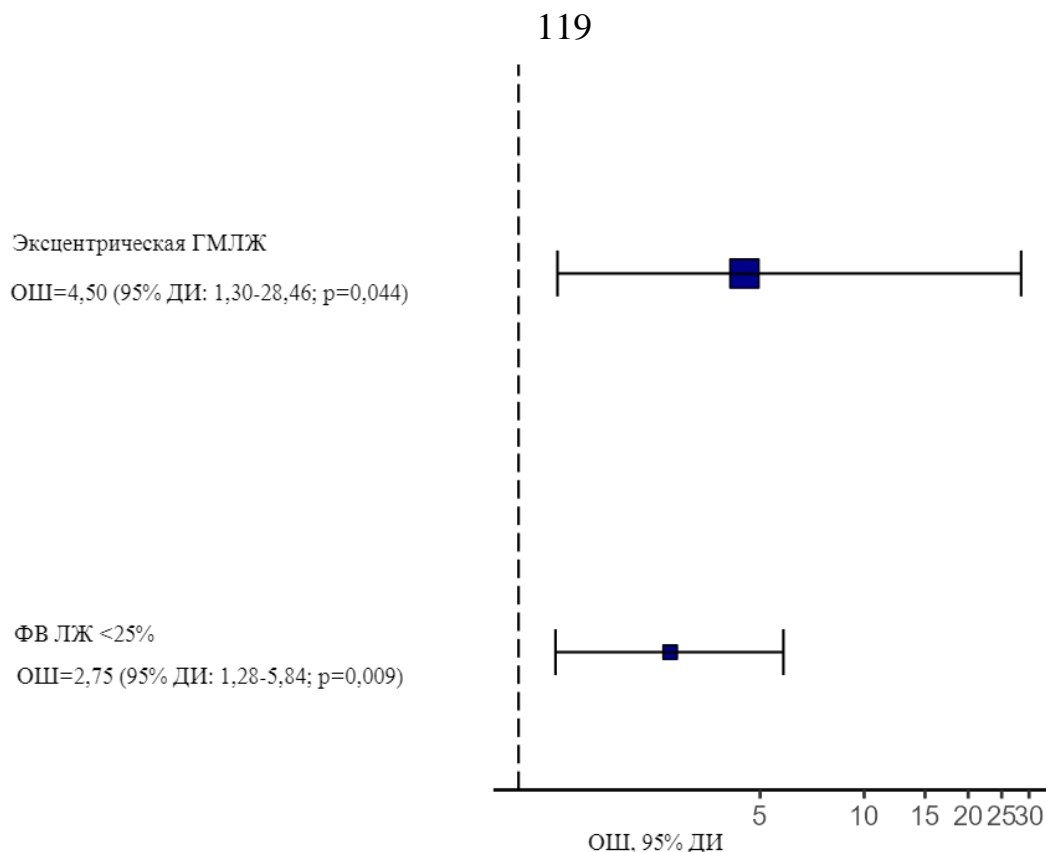
<b>Эхокардиографические показатели</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Выжившие больные (n=284)</b>	<b>Умершие больные (n=35)</b>	<b>P 3-4</b>
КДР ЛЖ, см	6,6 (6,1-7,3)	6,7 (6,2-7,4)	7,0 (6,6-7,4)	0,133
иКДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	3,4 (3,0-3,9)	3,4 (3,0-3,8)	3,6 (3,4-4,0)	0,003
КСР ЛЖ, мм	5,7 (5,1-6,0)	5,8 (5,2-6,4)	5,8 (5,2-6,5)	0,853
иКСР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,5-3,3)	2,9 (2,6-3,5)	0,662
ТМЖП, см	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,2)	0,888
ТЗСЛЖ, см	1,0 (1,0-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	0,675
СрТСЛЖ, см	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,2)	0,763
иОТСЛЖ	0,31 (0,27-0,36)	0,31 (0,27-0,35)	0,30 (0,26-0,35)	0,743
ФВ Simpson, %	29 (25-32)	29 (25-33)	27 (20-32)	0,043
ММЛЖ, гр	288 (231-369)	297 (250-369)	341 (297-434)	0,077
иММЛЖ, гр/м <sup>2</sup>	146 (113-183)	149 (125-187)	170 (144-214)	0,059
ЛПдл, см	6,0 (5,4-6,8)	6,0 (5,4-6,6)	6,4 (5,6-6,6)	0,769
ЛПшир, см	4,7 (4,4-5,2)	4,7 (4,3-5,1)	4,8 (4,4-5,1)	0,908
ЛПпз, см	4,6 (4,4-5,0)	4,6 (4,3-5,1)	4,3 (4,0-5,0)	0,030
ВЛП, мл	104 (83-127)	100 (82-126)	109 (79-131)	0,624
иВЛП, мл/м <sup>2</sup>	52 (43-69)	51 (41-64)	53 (42-69)	0,416
ППдл, см	5,4 (4,6-6,0)	5,3 (4,7-6,0)	5,6 (4,6-6,1)	0,999

Продолжение таблицы 14

<b>Эхокардиографические показатели</b>	<b>Все больные (n=319)</b>	<b>Выжившие больные (n=284)</b>	<b>Умершие больные (n=35)</b>	<b>P 3-4</b>
ППшир, см	4,0 (3,5-4,5)	4,0 (3,6-4,5)	4,4 (3,4-4,8)	0,562
СДЛА, мм рт.ст.	44 (40-56)	42 (31-52)	49 (37-64)	0,012
ПЖбаз, см	4,0 (3,6-4,5)	3,9 (3,2-4,2)	4,5 (3,7-4,7)	0,002
ПЖсредн, см	2,8 (2,5-3,3)	3,4 (2,7-3,8)	3,3 (2,7-4,2)	0,777
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	25 (8)	25 (9)	0	0,079
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	250 (78)	217 (76)	33 (94)	0,021
АРпат, n (%)	123 (39)	109 (38)	14 (39)	0,776
МРпат, n (%)	165 (52)	141 (50)	24 (69)	0,038
ТРпат, n (%)	85 (27)	66 (28)	72 (25)	0,147

Показатель «ФВ <25%» наравне с фактором «наличие эксцентрической ГМЛЖ» проявили максимальную прогностическую возможность в составе многофакторной модели – Рисунок 23.

Сравнительный анализ величины максимального систолического продольного стрейна указывал на худшие деформационные характеристики в базальных и средних сегментах ЛЖ. Статистически достоверных связей между деформационными показателями ЛЖ и возникновением смерти по причине осложнений ССЗ выявлено не было – Таблица 15.



**Рисунок 23** – Результаты регрессионного анализа с включением основных эхокардиографических параметров.

**Таблица 15** – Показатели speckle-tracking ЭхоКГ в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения смерти от осложнений ССЗ.

Область ЛЖ	Выжившие больные, Ме (Q1;Q3)	Умершие больные, Ме (Q1;Q3)	Р 3-4
передняя стенка	-7,9 (-9,9; -4,7)	-8,1 (-10,1; 6,0)	0,447
нижняя стенка	-6,5 (-10,6; -5,1)	-5,5 (-6,0; -1,5)	0,708
септальная стенка	-6,4 (-8,2; -4,9)	-6,2 (-8,0; -1,6)	0,183
боковая стенка	-6,1 (-8,8; -4,2)	-6,2 (-9,7; -5,3)	0,356
все базальные сегменты	-6,0 (-8,9; -3,6)	-6,0 (-10,8; -3,4)	0,649
все средние сегменты	-5,8 (-7,1; -3,5)	-5,3 (-7,9; -3,6)	0,631
все апикальные сегменты	-7,7 (-9,7; -4,9)	-8,9 (-9,5; -6,3)	0,569
GLS	-7,1 (-7,9; -5,4)	-7,3 (-9,2; -6,1)	0,278
GCS	-9,6 (-11,9; -6,4)	-10,8 (-13,8; -8,1)	0,377

### 3.3.5 Биомаркеры, указывающие на вероятность смерти от осложнений ССЗ

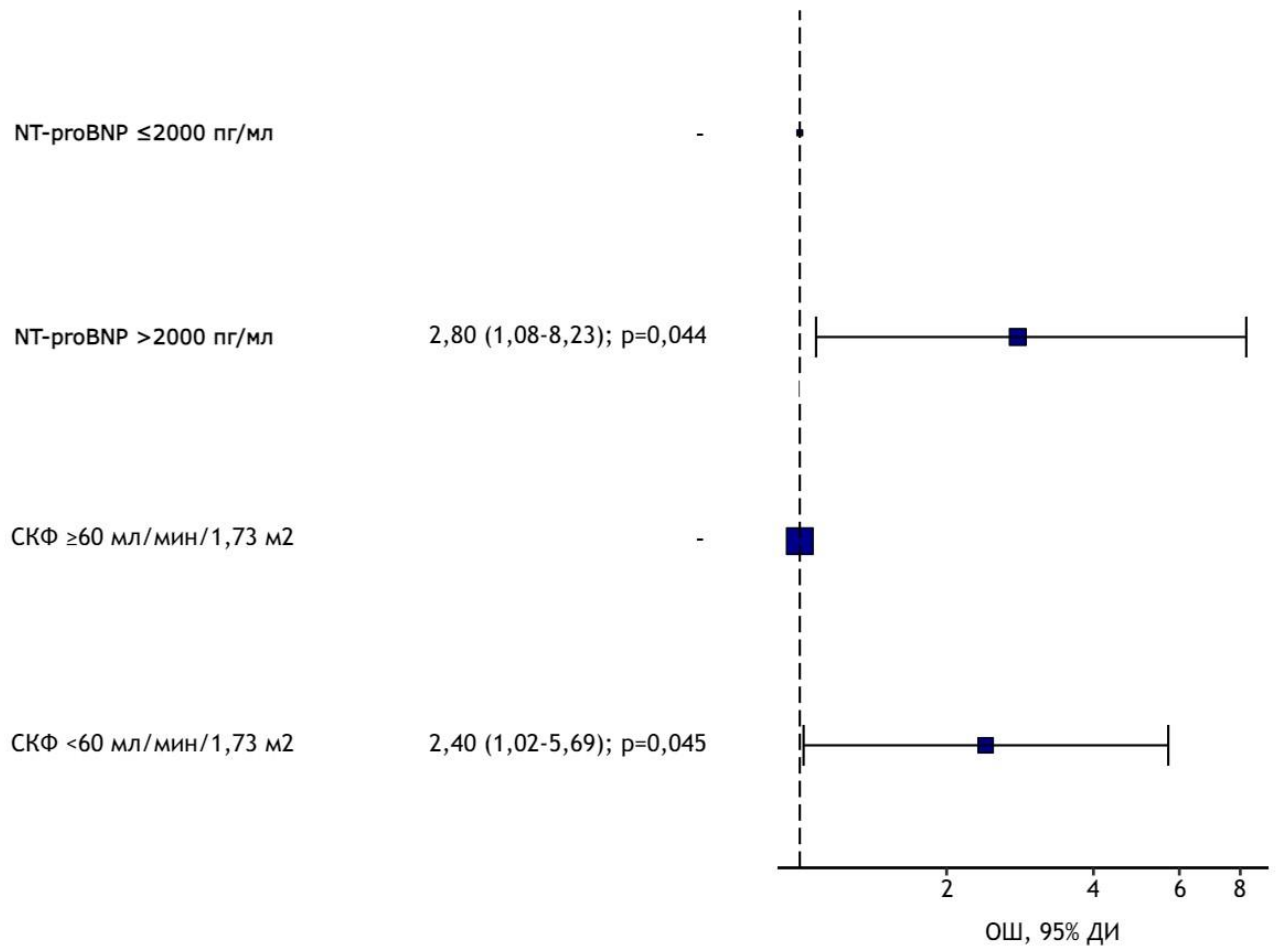
Сравниваемые группы статистически достоверно различались по уровню калия, концентрации NT-proBNP и величине СКФ (СКД EPI) – Таблица 16.

**Таблица 16** – Исследуемые биомаркеры в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения смерти от осложнений ССЗ

Параметр	Все больные (n=319)	Выжившие больные (n=284)	Умершие больные (n=35)	P 2-3
	1	2	3	4
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,3)	0,103
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,585
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,5 (4,2-5,1)	0,049
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	139 (135-141)	136 (135-141)	0,194
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-11)	6 (2-9)	0,224
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,8 (11,6-14)	12,6 (11,9-12,9)	0,495
sST2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	28,9 (18,4-56,9)	27,7 (14,9-67)	0,789
NT-proBNP, пг/мл	2686 (1379-5303)	2307 (1253-4122)	4559 (2456-6255)	0,003
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67 (58-76)	68 (60-78)	61 (54-69)	0,007



Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ( $p < 0,05$ ) проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти от осложнений ССЗ в течение года после имплантации ИКД повышался в 2,64 раза (ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,28-5,46;  $p=0,007$ ). В случае увеличения концентрации NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл риск того же исхода возрастал в 3,32 раза (ОШ=3,32; 95% ДИ: 1,26-8,73;  $p=0,012$ ). Прогностическое значение этих факторов доказано результатами многофакторного анализа (Рисунок 24).



**Рисунок 24** – График отношения шансов (многофакторный анализ) возникновения смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от регистрации отрезных значений биомаркеров.

### 3.3.6 Оценка влияния СРТ на риск смерти от осложнений ССЗ

Среди больных с имплантированным СРТ-Д, подвергнутому проспективному наблюдению, 59% ответили на СРТ увеличением ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  от исходного уровня, у 48% эффект СРТ проявился в виде снижения КСО ЛЖ  $\geq 15\%$  от доимплантационного значений. Между тем, проведенный статистический анализ не выявил достоверного влияния СРТ на однолетнюю смертность по причине развития осложнений ССЗ (Таблица 17).

**Таблица 17** – Оценка влияния СРТ на возникновение смерти от осложнений ССЗ (результаты однофакторного анализа)

Исследуемый фактор	ОШ	95% ДИ	Р
Проведение СРТ	0,89	0,44-1,82	0,757
Эффективная СРТ (прирост ФВ ЛЖ $\geq 5\%$ )	2,20	0,43-11,31	0,333
Эффективная СРТ (снижение КСО ЛЖ $\geq 15\%$ )	1,08	0,26-4,50	0,916

### 3.3.7 Многофакторный анализ предикторов смерти от осложнений ССЗ.

#### Построение прогностической модели

При однофакторном анализе было выделено 6 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ( $p < 0,1$ ), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились клинические данные: наличие в анамнезе АГ и/или ожирения; эхокардиографические параметры: ФВ ЛЖ  $< 25\%$ , наличие эксцентрической ГМЛЖ; лабораторные показатели: СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, NT-proBNP  $> 2000$  пг/мл. На основании данных показателей с использованием метода

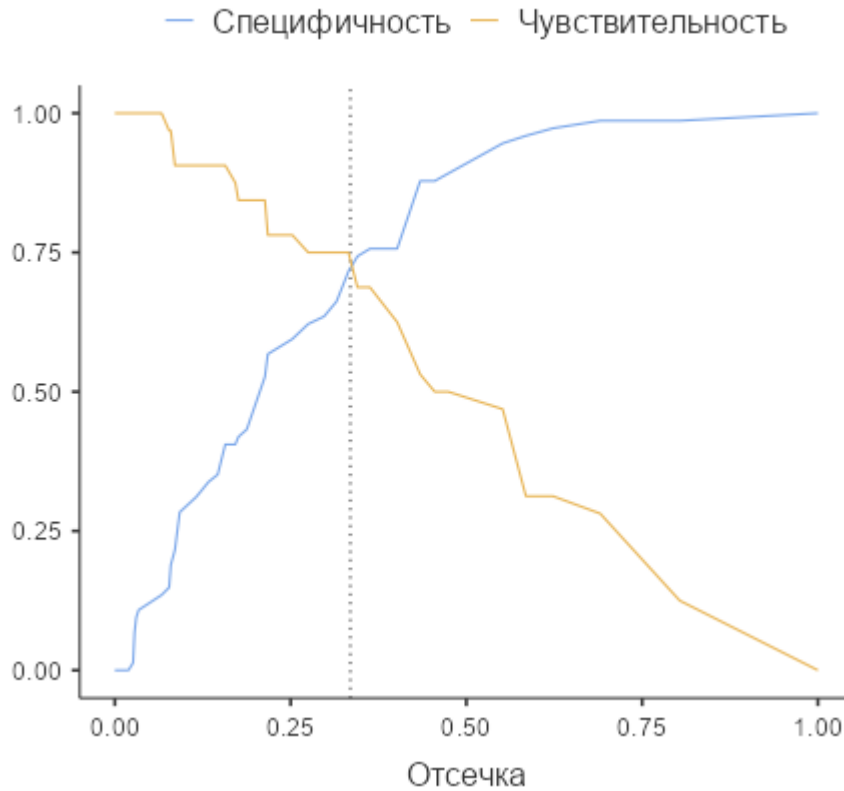
бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволяющая определять вероятность смерти, ассоциированной с осложнениями ССЗ у больных СНнФВ в течение ближайшего года (Таблица 18).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,0001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 29,6% дисперсии зависимой переменной (вероятности смерти по причине развития осложнений ССЗ) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

**Таблица 18** – Предполагаемые предикторы возникновения смерти от осложнений ССЗ

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

Диагностическая эффективность при точке отсечения значений регрессионной функции 0,335 составила 72,6% (чувствительность – 74,3%, специфичность – 68,8%) – Рисунок 25.



**Рисунок 25** – График отсечки, демонстрирующий выбор отрезного значения регрессионной функции для прогнозирования смерти от ССЗ с лучшим соотношением чувствительности и специфичности

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи однолетнего прогноза смерти от осложнений ССЗ и значения регрессионной функции, составила 0,779, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует хорошему качеству модели.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, большинство параметров имеют прямую связь, а показатели «наличие в анамнезе ожирения» и «наличие в анамнезе АГ» - обратную связь с вероятностью развития смерти по причине осложнений ССЗ. На основании рассчитанных  $\beta$ -коэффициентов каждому фактору присваивались баллы, сумма которых определяла значение нового предложенного индекса – индекса летального риска (ИЛР) - Таблица 19.

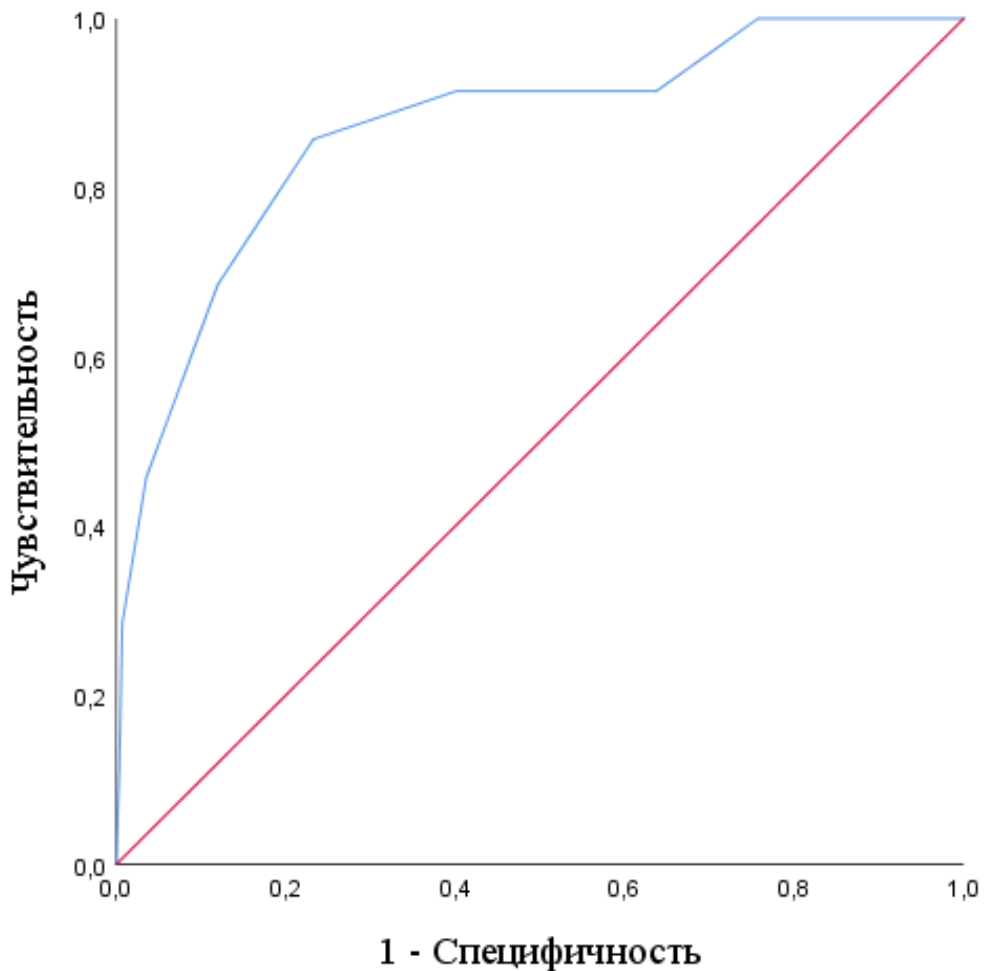
**Таблица 19** – Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования смерти от ССЗ с преобразованием полученных  $\beta$ -коэффициентов в баллы

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

По результатам ROC-анализа значение индекса в 3 балла было принято в качестве порогового значения. Значения ИЛР >3 баллов позволяют прогнозировать однолетнюю вероятность развития смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНФВ с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%. Площадь под кривой (AUC) составила  $0,870 \pm 0,034$  с 95% ДИ: 0,802-0,937, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели - Рисунок 26.

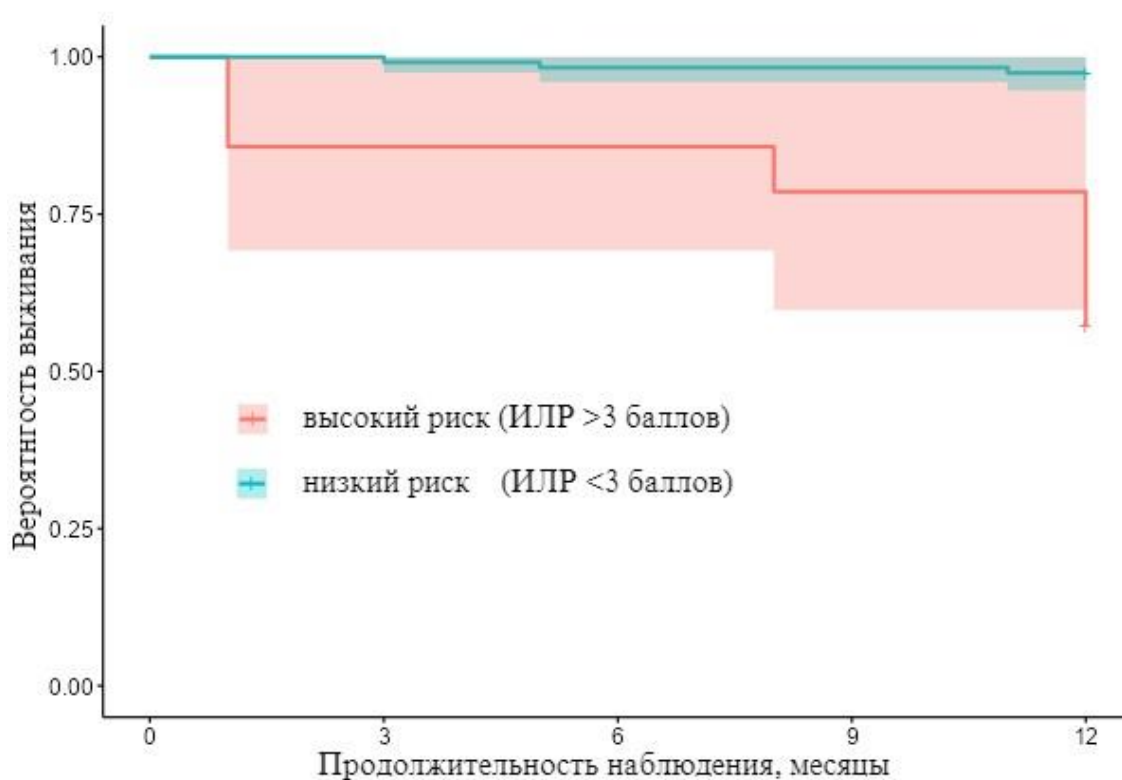
Применение ИЛР на тестовой выборке продемонстрировало очень хорошее качество модели в прогнозировании риска однолетней летальности по причине осложнений ССЗ (AUC= $0,852 \pm 0,069$  с 95% ДИ: 0,716-0,988;  $p=0,0001$ ).

Повышение ИЛР на каждый 1 балл увеличивало риск летального исхода в 1,72 (95% ДИ: 1,30-2,27;  $p=0,001$ ) раз.



**Рисунок 26** – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между вероятностью смерти от осложнений ССЗ и значением индекса летального риска

В группе больных с высоким риском летального исхода (ИЛР >3 баллов, n=14) в ходе однолетнего наблюдения смерть по причине осложнений ССЗ была зарегистрирована в 43% (у 6 пациентов), в то время как при предполагаемом низком риске смерти (ИЛР <3 баллов, n=118) частота возникших летальных исходов составила 3% (у 3 больных) - Рисунок 27.



**Рисунок 27** – Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь между значением ИЛР и вероятностью выживания исследованных больных

### **3.4 Оценка потенциальной пользы от имплантации ИКД с целью проведения первичной профилактики ВСС**

Согласно данным проспективного наблюдения за больными тестовой выборки, аритмическая конечная точка возникла у 35 больных (27%), смерть по причине развития осложнений ССЗ была зарегистрирована у 9 пациентов (7%). На основании разработанных предикторов наступления исследуемых конечных точек был проведен расчет ИАР и ИЛР, продемонстрировавших высокую диагностическую ценность у больных тестовой выборки – Таблица 20.

**Таблица 20** – Диагностическая эффективность разработанных индексов, рассчитанная для пациентов тестовой выборки

<b>Конечная точка (индекс)</b>	<b>Предсказанное число событий, n (%)</b>	<b>Фактическое число событий, n (%)</b>	<b>PPV, %</b>	<b>NPV, %</b>	<b>Se, %</b>	<b>Sp, %</b>
Возникновение ЖТ (ИАР)	58 (44)	35 (27)	41,38	85,14	68,57	64,95
Возникновение смерти от осложнений ССЗ (ИЛР)	14 (11)	9 (7)	42,86	97,46	66,67	93,5

Примечание: PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ИАР – индекс аритмического риска; ИЛР – индекс летального риска

В дальнейшем была проведена стратификация предполагаемого уровня пользы от имплантации ИКД больным СНнФВ с целью первичной профилактики ВСС - Рисунок 28. При этом исходили из того, что высокий уровень пользы от имплантации ИКД имели больные с высоким аритмическим риском и низким риском неаритмической смерти. Низкий уровень пользы устанавливался при низком риске ЖТ и высоком риске смерти от осложнений ССЗ. Оставшиеся сочетания прогнозируемых рисков определяли средний уровень пользы от операции.

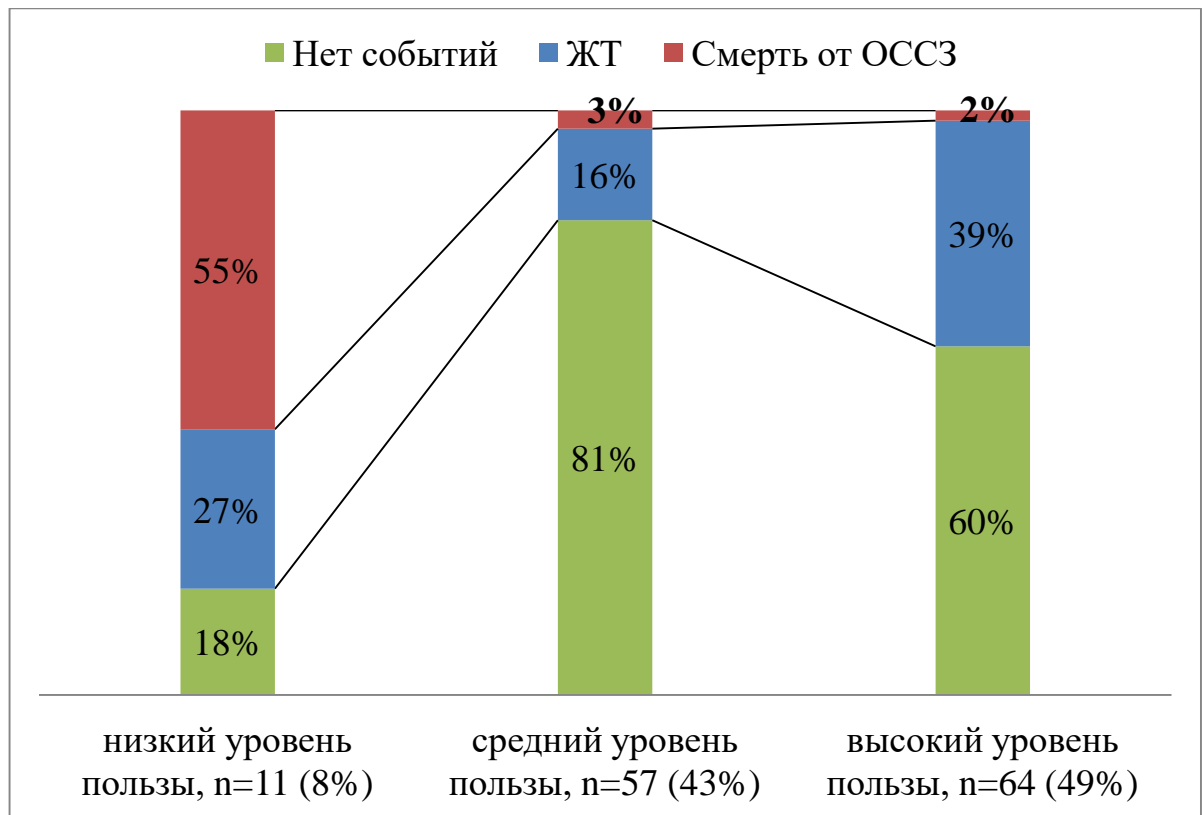
Согласно результатам подсчета рисков на основании значений ИАР и ИЛР было установлено, что высокий риск ЖТ (>5 баллов) имели 58 пациентов (44%), высокий риск смерти от осложнений ССЗ ( $\geq 3$  баллов) – 14 больных (11%), а пользу от имплантации ИКД должны были получить 121 пациента (92%): 64 больных (49%) с высоким уровнем и 57 больных (43%) со средним уровнем вероятности. Фактическое распределение частоты регистрации конечных точек в



группах с разным уровнем пользы от имплантации ИКД представлено на Рисунке 29.

	<b>Низкий уровень пользы от имплантации</b>	<b>Средний уровень пользы от имплантации</b>		<b>Высокий уровень пользы от имплантации</b>
<b>Риск ЖТ (баллы ИАР)</b>	низкий ( $\leq 5$ баллов)	низкий ( $\leq 5$ баллов)	высокий ( $> 5$ баллов)	высокий ( $> 5$ баллов)
<b>Риск смерти от ОССЗ (баллы ИЛР)</b>	высокий ( $> 3$ баллов)	низкий ( $\leq 3$ баллов)	высокий ( $> 3$ баллов)	низкий ( $\leq 3$ баллов)

**Рисунок 28** – Алгоритм стратификации уровня пользы от имплантации ИКД.



**Рисунок 29** – Исследуемые конечные точки (относительные значения) у пациентов тестовой выборки в зависимости от уровня пользы от имплантации ИКД (в соответствии с предложенным алгоритмом)

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внедрение в практику действующих клинических рекомендаций [6] поставило специалиста по сердечному ультразвуку в непростую ситуацию, когда от точности измерений ФВ ЛЖ зависит тактика интервенционной профилактики ВСС [237]. Кроме того, возникла «серая зона» значений этого показателя (36-40%), при нахождении в которой, согласно рекомендациям по ведению больных с ХСН, пациент находится в группе ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, однако, имеет риск ВСС, не подразумевающий имплантацию ИКД [51]. Неоднозначность возникающих клинических ситуаций заставляет врача принимать клинически неоправданные решения либо выходить за рамки регламентирующих консенсусов.

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 [252]. В итоге далеко не всегда ИКД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. Наиболее вероятным решением этой проблемы является дополнение актуальной однофакторной системы стратификации риска ВСС новыми предикторами ЖТ и однолетней летальности [48].

В ходе 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 [135]. С одной стороны, это связано с эволюцией подходов к программированию устройства (увеличение продолжительности детекции эпизодов, повышение частоты зон 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 ССЗ, 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.

Сохраняющаяся актуальность изучения проблемы ХСН связана с растущими темпами заболеваемости и неутешительным прогнозом. Зарубежные исследования свидетельствуют о пятикратном увеличении риска смерти при развитии ХСН [299]. Однолетняя выживаемость по данным мета-анализа, включающего 1,5 млн больных ХСН, в среднем составляет 87% [313]. В соответствии с результатами наблюдательных исследований в российской когорте годовичная летальность при ХСН любого функционального класса (ФК) составляет 6%, при клинически выраженной ХСН — 12% [51].

В условиях реальной мировой практики каждый шестой больной СНнФВ декомпенсируется в течение ближайших 18 месяцев, переходя в категорию пациентов с высоким риском смерти от осложнений ССЗ [127]. «Согласно полученным данным, частота наступления смерти больных СНнФВ вследствие развития осложнений ССЗ в течение года после имплантации ИКД составила около 10%, несмотря на получение оптимальной медикаментозной терапии, интервенционного лечения ХСН (кардиоресинхронизирующей терапии при наличии показаний) и регулярного наблюдения у кардиолога. В ранее проведенных крупных международных многоцентровых исследованиях с участием схожей когорты больных общая смертность в течение года после имплантации ИКД имела разные значения: 6% в Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-Heft) [76], 9 % в Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-2)[273], 16 % в Synergistic Effects of Risk Factors for Sudden Cardiac Death Study (SERF)[261]. Нам не удалось найти в свободном доступе похожих по дизайну отечественных исследований, в связи с чем, представленные данные

могут представлять интерес для оценки ранней летальности после имплантации ИКД у российских пациентов с СНнФВ.

Особенностью представленного исследования является выбранная конечная точка – однолетняя летальность от осложнений ССЗ, основным из которых чаще всего является ОДСН [336]. Следует подчеркнуть, что 12 больных были исключены из исследования в ходе наблюдения по причине проведения трансплантации сердца и смерти от внесердечных причин. Авторская позиция заключается в гипотезе, согласно которой ассоциированные с сердечно-сосудистой системой факторы обладают максимальной прогностической способностью только применительно к выбранной конечной точке, и могут оказаться малочувствительными к смертности от всех причин. Несомненная необходимость прогнозировать раннюю летальность перед принятием решения об имплантации ИКД с одной стороны и отсутствие сформулированных критериев для расчета вероятности такого исхода с другой стороны, подчеркивают несовершенство действующих клинических рекомендаций по профилактике ВСС. По этой причине многими авторами разрабатываются прогностические системы, ставящие целью решение этой задачи, большинство из которых включает клинические или лабораторные предикторы» [36, 126].

#### **4.1 Значение клинических данных при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

Стоит отметить, что клинические данные входят во все известные модели прогнозирующие наступление аритмического события либо неаритмической смерти. Например, Weber D. и соавт. использовали для прогноза ЖТ сочетание признаков «возраст при имплантации», «функциональный класс NYHA 3-4 или 1-2», «Ишемическая или неишемическая кардиомиопатия» и «использование диуретиков» [255].

## Ишемическая болезнь сердца

Существует широко распространенная экспертная позиция, согласно которой происхождение ХСН может оказывать влияние на риск неблагоприятных событий, включая исследуемые конечные точки [158]. На практике возможны клинические сценарии, при которых ишемическое повреждение миокарда возникает не только при ИКМП, но и у больных с НКМП, на фоне которой реализуется атеросклеротическое поражение КА. Исходя из этого, представляется крайне важным установленный факт, согласно которому наличие коронарного атеросклероза является важным прогностическим фактором, повышающим вероятность возникновения ЖТ как у больных с НКМП (ОШ=3,23; 95% ДИ: 0,99-10,54;  $p=0,052$ ), так и у пациентов с ИКМП (ОШ=4,61; 95% ДИ: 1,44-14,79;  $p=0,010$ ). «Очевидно, что в основе полученных данных лежат разные патогенетические механизмы индукции желудочковых аритмий у этих групп пациентов [338].

Сценарий ВСС у больных с ишемическим повреждением миокарда реализуется вследствие наличия периинфарктных зон миокарда, граничащих с зоной сформировавшегося рубца. Имеющаяся морфологическая гетерогенность миокарда обусловлена тем, что часть мышечных волокон сохраняют оксигенацию несмотря на поражение коронарного бассейна, ответственного за кровоснабжение данной части миокарда [109]. Эти скопления жизнеспособных кардиомиоцитов, оказавшиеся внутри рубцовой области, обуславливают появление электрической анизотропии с зонами блокады проведения импульсов. В итоге создаются идеальные условия для формирования ре-ентри ЖТ [292].

У пациентов с НКМП без поражений КА часто не удается визуализировать явного участка рубца, в миокарде выявляются многочисленные небольшие по размеру зоны миокардиального фиброза [252]. По этой причине механизм ре-ентри ответственен лишь за 40% возникающих желудочковых аритмий, а

доминирующей в аритмогенезе является повышенная триггерная активность (ранняя или отсроченная постдеполяризация, повышенный автоматизм) [311].

### **Фибрилляция предсердий**

Согласно представленным данным наличие постоянной формы ФП было одним из признаков, повышающих риск возникновения изучаемой конечной точки, что совпадает с литературными данными, указывающими на наличие тесной связи между аритмогенным вариантом ВСС и ФП [81, 288]. Известно, что высокая частота желудочковых сокращений во время тахисистолического эпизода ФП способна уменьшать рефрактерность миокарда желудочков и провоцировать возникновение ЖТ [319]. Нерегулярность ритма ФП при сохранённом «быстром» атриовентрикулярном проведении может создавать проаритмические условия по сути аналогичные таковым при программируемой желудочковой стимуляции [172].

Ряд исследователей считают, что ФП способна инициировать синтез коллагена и выступать в качестве независимого фактора прогрессии фиброза миокарда желудочков [89, 91]. Так, Ling L. и соавт., проведя МРТ T1-картирование 90 пациентам с ДКМП (23 - без ФП, 40 - с пароксизмальной ФП, 27 - с персистирующей ФП) продемонстрировали прямую зависимость между увеличением постконтрастного T1 времени (признак фиброза миокарда) и наличием ФП, более того, у больных с ФП был идентифицирован фиброз миокарда левого желудочка» [23, 147]. На основании этих результатов авторы пришли к выводу о том, что прогрессия миокардиального фиброза у больных ХСН может манифестировать как ФП, так и ЖТ [183, 231].

Наличие и персистенция ФП выступает в качестве важного фактора как инициации, так и прогрессирования ХСН. Группа исследователей из Турции на когорте, состоящей из 1107 больных СНнФВ продемонстрировали, что больные

ХСН умершие в течение года по причине ОДСН были старше ( $p=0,002$ ), чаще имели сахарный диабет ( $p=0,004$ ), хроническую болезнь почек ( $p=0,02$ ), ФП ( $p<0,001$ ) и функциональный класс ХСН по классификации NYHA  $> 2$  ( $p<0,001$ ) [260].

### Артериальная гипертензия

Известно, что АГ - один из важнейших факторов риска развития ХСН [51]. Согласно классическим представлениям о сердечно-сосудистом континууме, у пациентов с неконтролируемой АГ развивается гипертрофия ЛЖ, прогрессирует миокардиальный фиброз, которые создают субстрат для возникновения ЖТ [215]. Помимо структурного ремоделирования сердца другими факторами аритмогенеза при АГ признаются активация РААС и симпатической нервной системы, микроваскулярная ишемия и электрическая дисперсия миокарда [186]. Важным аспектом связей между АГ и риском ЖТ служит формирующаяся при высоком АД предсердная кардиопатия – субстрат для персистирующей ФП, также существенно повышающей риски манифестации ЖТ [16, 187].

Авторы крупного мета-анализа, проанализировав данные ранее проведенных клинических исследований, установили наличие в 10 из них линейной зависимости между уровнем САД и риском ВСС (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,19-1,38 на каждые 20 мм рт.ст.) [102]. Похожие данные были получены в и нашем исследовании. Однако при проведении статистической обработки для исключения мультиколлинеарности фактор «величина САД» уступил по своему прогностическому потенциалу предиктору «наличие в анамнезе АГ» и по этой причине не вошел в состав итоговой прогностической модели. С этим же предиктором, по данным Chernomordik F. и соавт., было ассоциировано повышение вероятности развития смерти по причине жизнеугрожающих ЖТ (ОШ=3,97; 95% ДИ: 1,9-13,7;  $p=0,037$ ) [140].

«В данном исследовании было показано, что анамнестические данные по АГ ассоциируются с трехкратным снижением риска однолетней смертности по причине развития осложнений ССЗ (ОШ=0,36; 95% ДИ: 0,17-0,754;  $p=0,005$ ), а больные, умершие в течение периода наблюдения имели более низкие значения САД: 110 (100-130) мм рт. ст. против 120 (110-130) мм рт. ст.,  $p=0,025$ . Известно, что АГ является признанным фактором риска, линейно связанным с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями; известно, что первичная профилактика возникновения и ухудшения течения ХСН заключается в снижении уровня АД до целевых показателей [107]. С другой стороны, высказывается мнение, согласно которому, низкое САД может указывать на прогрессирование сократительной дисфункции ЛЖ и выступать в качестве предиктора ОДСН [146]. При этом, вероятно, важно разделять низкое АД связанное с тяжестью пациента и снижение АД на фоне проводимой терапии. Имеет значение и тот факт, что низкое САД является фактором, существенно ограничивающим назначение и применение всех основных классов препаратов для лечения СНиФВ.

Неоднозначность клинической интерпретации величины САД у разных категорий больных ХСН была ярко проиллюстрирована в работе Ather S. и соавт. [87]. Сравнив летальность в группах больных с умеренной (3263 пациента) и выраженной систолической дисфункцией (2906 больных), авторы обнаружили, при  $30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$  зависимость между САД и сердечно-сосудистой смертностью имеет U-образную форму с минимальной летальностью при САД=130-140 мм рт. ст. Интересной находкой стала выявленная линейная зависимость САД и сердечно-сосудистой смертности в группе ФВ ЛЖ  $< 30\%$ : при САД  $> 140$  мм рт. ст. вероятность летального исхода была минимальной, а при САД  $< 120$  мм рт. ст. – возрастала [87]. В крупном российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-Д-ХСН была продемонстрирована аналогичная закономерность в отношении госпитального прогноза для больных ОДСН: при снижении уровня САД менее 120 мм рт. ст. увеличивались риски госпитальной летальности, в то время как увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 13–16% [6].



Тесная связь между уровнем САД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, вероятно, объясняется физиологией сердца. САД определяется величиной сердечного выброса и системным сосудистым сопротивлением. При сохраненной сократимости ЛЖ ведущим фактором, определяющим повышение САД, является периферическая вазоконстрикция. У больных СНнФВ низкое САД свидетельствует о снижении сердечного выброса, по этой причине повышенное САД ассоциируется со снижением смертности по причине осложнений ССЗ» [22][335].

Неожиданное доказательство протективного эффекта АГ в отношении однолетней летальности, показанного в настоящем исследовании, полностью коррелирует с выводами коллектива авторов из Тайланда, описавших на большой выборке больных, госпитализированных по поводу ОДСН (759 больных), достоверно более низкий показатель летальности при наличии АГ в анамнезе (19,2% у больных с АГ против 26,3%  $p=0,02$ ) [248].

## Ожирение

Достаточно неожиданным результатом стало выявленное влияние наличия ожирения в анамнезе на ожидаемую продолжительность жизни больного ХСН более 1 года. Этот клинический предиктор повышал вероятность выживания в течение года наблюдения в 5,3 раза (ОШ=0,19; 95% ДИ: 0,07-0,55;  $p=0,001$ ).

«Выявленные в ходе данного исследования взаимоотношения между наличием в анамнезе ожирения и вероятностью смерти вследствие ОДСН могут укладываться в рамки описанного в литературе «парадокса ожирения» [320]. В метаанализе клинических исследований, включившем 28209 больных ХСН, Oreopoulos и соавт. показали, что в сравнении с пациентами с нормальным индексом массы тела больные ХСН с избыточной массой тела или ожирением имели более низкие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности при

наблюдении в течение в среднем 2,7 года [103]. Такие кардиопротективные эффекты связывают с эндокринной активностью жировой ткани, проявляющейся угнетением системного воспаления и замедлением атеросклероза, изменением концентрации адипонектина и других биологически активных агентов [55].

Существует и противоположная позиция, согласно которой «парадокс ожирения», описанный при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, является следствием методологических ошибок, допущенных во время планирования и проведения исследований [32]. Стоит подчеркнуть, что нам не удалось обнаружить различий между исследуемыми группами в индексе массы тела, в том числе при его значении  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Противоположное по эффекту влияние ранее валидированных факторов риска на клинические конечные точки часто рассматривают как проявление обратной эпидемиологии [286]. Результаты данного исследования следует рассматривать как с этой позиции, так и принимать во внимание потенциальное наличие спутывающих факторов (confounders), формирующих ложные зависимости» [22].

#### **4.2 Роль поверхностной электрокардиографии при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

«Проведенное исследование продемонстрировало, что все пациенты ХСН с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  обладают значимым электрофизиологическим потенциалом для возникновения и поддержания ЖТ, что и при отсутствии синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе позволяет относить их к категории больных с высоким риском ВСС. По всей видимости, главными указывающими на это ЭКГ паттернами могут быть увеличение продолжительности зубца Р и комплекса QRS, свидетельствующие о наличии нарушений внутрипредсердной и внутривентрикулярной проводимости

соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выявления ЭКГ признаков ГМЛЖ (отклонение ЭОС влево, положительный Корнельский вольтажный индекс), которые, согласно литературным данным, могут иметь независимое прогностическое значение и применяться для стратификации риска ЖТ [48].

Так, Porthan К. и соавт. изучили взаимосвязь между тремя классическими ЭКГ критериями (индекс Соколова-Лайона, Корнельский индекс,  $R_{aVL}$ ) и одним новым критерием ГМЛЖ (Peguero-Lo Presti) и эпизодами ВСС [151]. Для этого было обследовано 5730 пациентов, которые наблюдались в течение  $12,5 \pm 2,2$  лет. Согласно полученным результатам все исследуемые вольтажные индексы (кроме  $R_{aVL}$ ) при использовании в качестве количественных переменных ассоциировались с риском ВСС. При применении индексов в виде дихотомических переменных (наличие или отсутствие критерия) наибольшую прогностическую ценность имело сочетание признака Соколова-Лайона и Корнельского индекса (ОШ=1,82; 95% ДИ=1,20-2,70;  $p=0,006$ ).

Одним из ЭКГ факторов, показавших статистически достоверные различия в сравниваемых группах, оказалась продолжительность QRS, значения которой были выше в группе больных без ЖТ ( $p=0,010$ ). Ранее было показано, что у пациентов СНнФВ широкий комплекс QRS ассоциируется с рядом неблагоприятных клинических исходов, включая ВСС (ОШ=1,37; 95% ДИ: 1,17-1,95;  $p<0,001$ ) [267], что прямо противоположно нашим данным. Такое несоответствие, на наш взгляд, может объясняться тем, что больные с большими значениями QRS, включенные в данное исследование, находились под воздействием дополнительного фактора, модифицирующего исследуемый нами риск индукции ЖТ. По этой причине пациенты из группы предположительного высокого риска ВСС могли перемещаться в когорту пациентов с более низкой вероятностью такого исхода. Вероятнее всего, таким модифицирующим фактором могла быть проводимая СРТ, эффективный ответ на которую, с одной стороны, снижает вероятность ЖТ [312], а с другой стороны - прямо коррелирует с продолжительностью QRS [210] и наличием ПБЛНПГ (в соответствии с

критериями Strauss) [256]. Дополнительным подтверждением такого объяснения стал полученный вывод, согласно которому классический ЭКГ паттерн ПБЛНПГ ассоциирован с лучшим прогнозом для первичной манифестации ЖТ как по результатам однофакторного, так и по данным многофакторного анализа» [7]. В ходе исключения мультиколлинеарности ЭКГ фактор «наличие ПБЛНПГ по Strauss» превзошел по своему прогностическому потенциалу фактор «продолжительность QRS».

При несомненной ценности каждого из вышеописанных ЭКГ критериев, большую диагностическую ценность приобретает их сочетание у одного пациента. Исследование Oregon Sudden Unexpected Death Study показало, что использование нескольких ЭКГ предикторов в кумулятивной шкале оценки риска ВСС существенно улучшает прогностические возможности этой модели. Было продемонстрировано, что выявление 4-х и более патологических ЭКГ признаков (ЧСС в покое выше 75 в мин., ГЛЖ, смещение переходной зоны влево, QTc, смещение электрической оси сердца, удлинение Tr-Te) увеличивает риск ВСС в 20 раз и не связано с ФВ ЛЖ, то есть может применяться для стратификации риска ВСС даже при ФВ ЛЖ более 35% [160].

В представляемом исследовании сразу несколько ЭКГ признаков продемонстрировали свою потенциальную пользу для прогноза возникновения первого клинически значимого пароксизма ЖТ у больных СНнФВ. В состав многофакторной прогностической модели помимо обсужденной ранее ковариаты «наличие ПБЛНПГ по Strauss» вошли факторы «ЧСС >80 уд/мин., продолжительность зубца Р (отв. 2) >120 мс либо ФП на ЭКГ; ICEV >3,1».

Стоит отметить, что повышенное значение ЧСС у больных ХСН нередко попадает в многофакторные модели, прогнозирующие возникновение ВСС [264] либо наступление смерти [202]. Так, предиктор «ЧСС >75 уд./мин» используется при проведении стратификации риска ЖТ на основании калькулятора MADIT-ICD Benefit Score, основанный на клинических данных и информации о конечных точках четырех исследований Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), а именно MADIT-2 [273], MADIT-CRT [111], MADIT-RIT [280] и

MADIT-RISK, с участием более 4500 больных ХСН [253]. Часто высказывается мнение о связи повышенной ЧСС в покое с активацией симпатической нервной системы, ассоциированной с прогрессированием ХСН [315]. Этот фактор часто клинически ассоциирован с АГ, ожирением и ИБС, а патогенетически связан с повышенными сердечным выбросом, артериальным давлением, резистентностью сосудов и задержкой жидкости [17].

Несмотря на то, что электрокардиографическая оценка аритмического риска, прежде всего, основывается на анализе деполяризации и реполяризации желудочков [160], в последнее время особое внимание в этом вопросе уделяется изменению формы и, особенно, продолжительности зубца Р, указывающим на электрофизиологическое ремоделирование предсердий [157]. Оценка формы и продолжительности зубца Р, его дисперсии в разных отведениях ЭКГ, по мнению ряда авторов, дают возможность оценить степень фиброза предсердий [240]. Сопоставимыми диагностическими возможностями может обладать величина конечной части Р волны в отведении  $V_1$  (P-wave terminal force, PWT $FV_1$ ), коррелирующая с нарушением внутрипредсердной проводимости и гипертрофией левого предсердия (ЛП) [203].

Деформация зубца Р была самой частой ЭКГ находкой у исследованных больных (206 пациентов, 65%), а увеличение его продолжительности  $>120$  мс ассоциировалось с двукратным приростом риска ЖТ (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,09-4,07;  $p=0,026$ ).

Связь между аномалией зубца Р на ЭКГ и риском ВСС активно обсуждается [86], но не считается общепризнанной [30]. Терещенко Л.Г. и соавт. описали в качестве ЭКГ предиктора ВСС (ОШ=2,49; 95% ДИ: 1.51-4.1) паттерн зубца Р в виде бифазной Р волны в отведении  $V_1$  с глубоким отрицательным коленом (амплитудой более 100 мВ) [161]. По результатам анализа данных того же исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Maheshwari и соавт. обнаружили, что увеличение продолжительности зубца Р ассоциировалось с увеличением риска ВСС в 1,7 раза (95% ДИ=1,31-2,2;  $p=0,002$ ). Единого объяснения этому не сформулировано. Возможные взаимосвязи между

анормальным зубцом Р и вероятностью индукции ЖТ могут быть связаны с манифестацией ишемической болезни сердца, прогрессированием сердечной недостаточности или возникновением фибрилляции предсердий [119]. Высказывается мнение, что изменения зубца Р на ЭКГ могут отражать наличие фиброза миокарда левого предсердия и желудочка [88]. К такому же выводу пришли и Latif S.R. и соавт., которые при проведении магнитно-резонансной томографии сердца смогли доказать корреляцию отсроченного накопления гадолиния в предсердиях и желудочках [211].

Индекс электрофизиологического баланса (ICEB) в последние годы стал рассматриваться некоторыми авторами в качестве перспективного предиктора ЖТ [72, 170]. Считается, что отражая баланс между желудочковой деполяризацией и реполяризацией, увеличение значения ICEB указывает на создание электрофизиологических условий, предрасполагающих к фатальным ЖТ. Стоит признать отсутствие валидированных «нормальных» значений индекса. Это имеет особенное значение для исследуемых больных СНнФВ, не только имеющих анатомо-электрофизиологический субстрат для ЖТ, но и часто получающих препараты, влияющие на эффективный рефрактерный период желудочков.

Группа американских авторов, обследовав более 5000 участников национального исследования theThird NationalHealth and Nutrition Examination Survey (NHANES-3) в возрасте  $51,10 \pm 7,67$  лет (52.5% женщины) пришли к выводу о том, что значения ICEB, скорректированные по полу и ЧСС,  $\geq 4.57$  у мужчин и  $\geq 4.98$  у женщин являются независимым фактором риска смерти от любой причины [272]. Вопреки ожиданиям, в ходе однолетнего проспективного наблюдения нами не было обнаружено ни одного электрокардиографических фактора, имеющего прогностический потенциал относительно предсказания возможной смерти от осложнений ССЗ.

### **4.3 Возможности использования эхокардиографических данных при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

#### **Результаты трансторакальной эхокардиографии**

Авторская позиция заключается в том, что трансторакальная ЭхоКГ является обязательным диагностическим тестом в плане обследования больных СНиФВ, результаты которого могут помочь, в том числе, для стратификации риска развития ряда нежелательных клинических событий, ассоциированных с ХСН [58].

Не вызывает сомнений, что ФВ ЛЖ нелинейно связана с риском ВСС у больных с ХСН [66], но, вероятно, лишена достаточной чувствительности [338]. С этим связывают имеющиеся данные о том, что у пациентов с показаниями для первичной профилактики ВСС устойчивые ЖТ возникают лишь в 20-25% случаев [6, 15].

В ходе проведенного исследования было установлено, что ФВ ЛЖ в группе выживших превышала аналогичный параметр умерших больных: 29 (25-33)% против 27 (20-32)%,  $p=0,043$ ). Показатель «ФВ <25%» наравне с фактором «наличие эксцентрической ГМЛЖ» проявили максимальную прогностическую значимость в составе многофакторной модели.

Другими авторами также подчеркивалось прогностическое значение ФВ ЛЖ, однако в качестве разделяющего значения показателя для определения вероятности летального исхода использовалось ФВ <20 %, этот фактор имел прогностическое значение только в составе многофакторных моделей [149]. Этот факт может подчеркивать значение величины ФВ ЛЖ при отборе кандидатов на имплантацию ИКД, для принятия не только положительного решения, но и для определения когорты больных, для которых такое решение может оказаться нецелесообразным.

Подавляющее большинство включенных больных (86%) имели ультразвуковые критерии ГМЛЖ. Такое ремоделирование ЛЖ, возникая как компенсаторный ответ на возросшую нагрузку давлением или объемом, ухудшает прогноз течения заболевания, повышает риск летального исхода. В исследовании Oregon Sudden Unexpected Death Study эхокардиографически верифицированная ГЛЖ значительно чаще встречалась у больных с ВСС. Сочетание ФВ ЛЖ <35% и ГЛЖ по сравнению с сочетанием нормальной ФВ ЛЖ и отсутствием ГЛЖ сопровождалось увеличением относительного риска ВСС в 3,5 раза [199].

Согласно нашим результатам, у исследованных больных СНнФВ не выявлено статистически значимых связей ММЛЖ и толщины стенок ЛЖ с изучаемыми конечными точками, хотя эти показатели могут как выступать в качестве независимых предикторов ЖТ [16], так и использоваться в составе многофакторных прогностических моделей [51]. Однако фактор «эксцентрическая ГМЛЖ», факт наличия которого устанавливался на основании сочетания этих эхокардиографических данных, оказался крайне важным применительно как к риску ЖТ, так и к вероятности летального исхода.

Со времени публикации результатов Фрамингемского исследования, ставшего каноническим в клинической эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, за ГМЛЖ закрепился статус важнейшего фактора, увеличивающего риск нежелательных кардиоваскулярных событий. Частота ВСС у обследованных участников этого исследования при 14-летнем наблюдении составила 1,64%, а наличие ГМЛЖ повышало вероятность ВСС более чем в 2 раза: риск ВСС повышался на 45% при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ на каждые 50 гр/м<sup>2</sup> [289]. Вместе с тем, стоит принимать во внимание, что такие выводы делались на общей популяции, характеристики которой, безусловно, не сопоставимы с больными с СНнФВ. Справедливо предположить, что часть обследованных добровольцев имела физиологическую ГМЛЖ, которая не смотря на схожие сигнально-триггерные механизмы отличается патофизиологией от патологической ГМЛЖ, развивающейся при сердечной сосудистых заболеваниях [235]. С другой стороны, имеются данные, указывающие на то, что риск ВСС



может значительно повышаться при нормальных размерах и массе миокарда ЛЖ, но наличии ГМЛЖ подтвержденной посмертно гистологически [241].

При проведении литературного поиска можно обнаружить достаточное число публикаций, описывающих патофизиологические механизмы ГМЛЖ при ИБС, АГ, пороках сердца, болезнях накопления [218]. В то же время исследования, фокусированные на влияние ГМЛЖ на течение ХСН, особенно при критически малых значениях ФВ ЛЖ, единичны. С момента описания Grossman W и соавт. в 1975 г. двух разных вариантов ГМЛЖ, возникающих при перегрузке ЛЖ давлением (концентрическая ГМЛЖ) и объемом (эксцентрическая ГМЛЖ) [181], неоднократно высказывались мнения о том, что идентификация вида ГМЛЖ может помочь определить потенциальные функциональные мишени в будущем. Так, концентрический тип ГМЛЖ определялся у 85% больных с диастолической дисфункцией, в о время как эксцентрическая ГМЛЖ ассоциирована с систолической дисфункцией [230].

Международный коллектив авторов, обследовав более 1000 больных СНнФВ, пришел к выводу о наличии различий в клиническом и биомаркерном фенотипах больных с разными видами ГМЛЖ, отметив, ко всему прочему, разный эффект от титрования препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин альдостероновую систему и бета-адреноблокаторов. Исследователи не обнаружили разницу в выживаемости больных СНнФВ с концентрической и эксцентрической ГМЛЖ, при этом, не изучив детально структуру смертности [134].

В проведенном исследовании было выявлено, что эхокардиографические признаки ГМЛЖ имело подавляющее большинство пациентов. Среди обследованных больных доминировал паттерн эксцентрической ГМЛЖ, что совпадает с данными других авторов [134]. Учитывая выявленную разницу в частоте регистрации конечных точек, следует предположить, что вид ГМЛЖ может иметь важное значение при оценке влияния ремоделирования ЛЖ на сердечно-сосудистые риски у больных СНнФВ.

Согласно уравнению Лапласа, внутримиеокардиальное напряжение, направленное на стенки, пропорционально давлению и радиусу камеры сердца и обратно пропорционально толщине стенок камеры. Эксцентрическая ГМЛЖ, по определению, характеризуется увеличением радиуса ЛЖ и уменьшением толщины его стенок. Стенки ЛЖ при эксцентрической ГМЛЖ по сравнению с нормальной геометрией и даже концентрической ГМЛЖ испытывают больший миеокардиальный стресс, что было подтверждено в ходе дополнительного анализа данных исследования LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [219]. Формирующаяся гемодинамически более невыгодная сферическая форма желудочка определяет прогрессирующее ухудшение систолической функции и декомпенсацию ХСН. Системная ишемия и, в частности ухудшение кровоснабжения почек, активирует РААС через стимуляцию синтеза ренина. В результате увеличивается общее периферическое сопротивление, возрастает постнагрузка, снижается перфузия органов и тканей. Задержка натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, преднагрузки, повышение потребностей миеокарда в кислороде [150]. Развивается ОДСН, которая может закончиться смертью больного. Таким образом, развивающаяся у больных СНнФВ эксцентрическая ГМЛЖ носит дезадаптивный характер и является важным фактором риска развития смерти по причине осложнений ССЗ, что подтверждается полученными результатами.

Благодаря морфологическим исследованиям стало известно, что эксцентрическая гипертрофия характеризуется одновременным увеличением массы и размеров ЛЖ, что обычно происходит из-за последовательного добавления саркомеров, вызывающего удлинение кардиомиоцитов [301]. При концентрической ГМЛЖ, наоборот, в кардиомиоцитах преобладает увеличение количества саркомеров, расположенных параллельно. Такая перестройка структуры миеокарда инициирует интерстициальный и периваскулярный фиброз, что в свою очередь приводит к морфологическому ремоделированию внеклеточного матрикса сердца. Похожие процессы возникают и при эксцентрической ГМЛЖ, однако, посмертные гистологические исследования

указывают на большую степень выраженности миокардиального фиброза именно при концентрическом типе ГМЛЖ [138].

Международный коллектив исследователей в эксперименте на мышях изучали особенности кальциевого обмена при моделировании объемной перегрузки ЛЖ [310]. Результатом действия исследуемых факторов было формирование эксцентрической ГМЛЖ, ассоциированной со снижением выживаемости мышей. Несмотря на то, что создаваемая объемная перегрузка ЛЖ на клеточном уровне *in-vitro* инициировала потенциально проаримтогенное ремоделирование (повышенный кальциевый ток, снижение активности кальциевой АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме, повышенная экспрессия натриево-кальциевых каналов) в условиях эксперимента не вызывала жизнеугрожающие аритмии и ВСС. Зарегистрированная повышенная смертность, по данным авторов, была связана с формированием дилатации и развитием насосной дисфункции ЛЖ.

Эти выводы полностью согласуются с полученными результатами: в группе больных СНнФВ с возникшей ЖТ чаще определялась концентрическая гипертрофия ЛЖ (13% против 6%,  $p=0,053$ ) с увеличенной толщиной ЗСЛЖ ( $p=0,016$ ). Таким образом, складывается впечатление, что выявленная отрицательная связь между наличием эксцентрической ГМЛЖ и риском ЖТ объясняется не «протективным» эффектом этого типа ремоделирования, а скорее указывает на отсутствие более аритмогенного варианта морфологической перестройки, а именно концентрической ГМЛЖ.

Исходя из представленных фактов и результатов исследования можно прийти к заключению, что наличие эксцентрической ГМЛЖ у больных СНнФВ с одной стороны указывает на низкий риск первой манифестации ЖТ, с другой стороны, может повышать вероятность смерти от неаритмических осложнений ССЗ, что следует учитывать при организации отбора больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

## Результаты speckle-tracking эхокардиографии

«Применение новейших эхокардиографических методов исследования движения миокарда в реальном времени (тканевого доплера, технологии двухмерной деформации) улучшает точность диагностики субстрата желудочковых нарушений ритма сердца и воспроизводимость традиционной эхокардиографии. Оценка значений продольной, радиальной и циркулярной деформации миокарда, механической дисперсии предоставляют возможность проводить ультразвуковой поиск интерстициального фиброза, предрасполагающего к электрической гетерогенности миокарда [292]. Глобальный продольный стрейн (показатель деформации или относительного изменения длины сегмента миокарда) может выступать в качестве независимого фактора риска аритмических событий у пациентов с ишемией миокарда и даже использоваться для решения вопроса об имплантации ИКД в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда. При комбинированной оценке всех показателей двухмерной деформации чувствительность и специфичность модели в предсказании развития ЖТ возрастает до 93% и 80% соответственно» [48, 176].

Полученные данные продемонстрировали, что у всех включенных в исследование больных с СНнФВ был инициирован процесс ремоделирования камер сердца с существенным нарушением локальной сократимости и значительным снижением ФВ ЛЖ, что снижает прогностическую значимость выявления миокардиального рубца в качестве фактора для прогнозирования ЖТ.

Проведенный статистический анализ позволил предположить, что информация о состоянии регионарной и глобальной сократимости ЛЖ, основанная на оценке деформации миокарда, обладает большой специфичностью при выявлении риска возникновения ЖТ у больных ХСН. Согласно данным большого мета-анализа (3198 пациентов из 12 ранее проведенных исследований), увеличение механической дисперсии ЛЖ, определяемой при speckle-tracking

ЭхоКГ, на каждые 10 мс статистически достоверно увеличивало риск ЖТ (ОШ=1,19; 95% ДИ: 1,09-1,29;  $p < 0,01$ ) [258].

Коллектив авторов во главе с Guerra F. исследовал способность прогнозировать ЖТ на основании величины GLS и механической дисперсии ЛЖ. Конечная аритмическая точка, как и в нашем исследовании, регистрировалась не только на основании очных визитов в клинику, но и с использованием данных систем удаленного мониторинга ИКД. Было продемонстрировано, что худшие показатели GLS коррелируют с большей вероятностью ЖТ, относительно механической дисперсии такие ассоциации выявлены не были, что согласуется с мнением и других авторов [177]. Было подчеркнуто, что GLS проявлял прогностический потенциал только применительно к первой манифестации ЖТ, ассоциаций этого показателя с повторными эпизодами ЖТ обнаружено не было.

Известным ограничением использования показателей деформации миокарда для стратификации аритмического риска является отсутствие унифицированных отрезных значений. К примеру, Biering-Sørensen T и соавт. высказали мнение, согласно которому прогностическое значение имел стрейн нижней стенки худший или равный -7% [281]. Nikoo MH и соавт. предложили для прогноза вероятности возникновения ЖТ использовать значение GLS минус 10% (специфичность 90%; чувствительность 72,2%; AUC=0,84;  $p < 0,001$ ) [178]. При этом полученные данные указывали на то, что при GLS лучше или равном минус 17% не было зарегистрировано ни одного эпизода ЖТ.

Дополнительным результатом нашей работы, представляющим интерес для продолжения исследований и обсуждения, является описание связи между ухудшением регионального продольного стрейна в определенных областях ЛЖ и риском ЖТ [2]. Субанализ исследования Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) также показал, что снижение регионарной продольной деформации миокарда нижней и, в меньшей степени, передней стенки может рассматриваться в качестве фактора риска ЖТ у больных ХСН с о сниженной ФВ ЛЖ как ишемического, так и неишемического генеза [180, 281]. В частности, установлено, что при ухудшении

продольного стрейна нижней стенки ЛЖ хуже -7% риск ЖТ возрастал более, чем в 2 раза (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,63-2,69;  $p < 0,001$ ). Такие данные были объяснены особенностью анатомии разных стенок ЛЖ, в соответствии с которой нижняя стенка ЛЖ является самой плоской структурой с большим углом наклона волокон. Вероятно, это предрасполагает к большему миокардиальному стрессу, который испытывают кардиомиоциты этой области, и, вероятно, к большей подверженности к аритмогенному ремоделированию [276]. Выявленные нарушения локальной сократимости можно объяснить особенностями коронарного кровоснабжения, поскольку именно нижняя и передняя стенки ЛЖ чаще всего получают ишемическое повреждение при поражении правой и левой коронарных артерий, соответственно [214, 271]. Имеются указания на то, что передняя стенка ЛЖ активно иннервируется волокнами звездчатого ганглия [314], а в области нижней стенки – много парасимпатических нервных окончаний [271]. Предполагается, что ремоделирование миокарда в этих областях может вызывать и повреждение рецепторной части автономной нервной системы, проявляясь проаритмогенным эффектом [281].

Одним из разочаровывающих результатов данного исследования стало отсутствие связей между состоянием продольных деформационных свойств миокарда ЛЖ и изучаемой сердечно-сосудистой смертностью. Стоит заметить, что в представленном нами исследовании были изучены пациенты с тяжелой сократительной дисфункцией ЛЖ (лучшее значение GLS составило минус 11,7%). Работы, в которых проводилось бы исследование на похожей когорте больных малочисленны. Авторы субанализа исследования MADIT-CRT, получив похожие данные, пришли к выводу о том, что параметры продольного стрейна могут помогать только в стратификации аритмического риска [281].

#### **4.4 Оценка концентраций биомаркеров крови при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

В проведенном оригинальном исследовании было показано, что биомаркеры крови способны предоставлять информацию, помогающую выявить среди больных СНФВ пациентов с крайне высоким риском возникновения ЖТ и высоким риском смерти по причине осложнений ССЗ, что следует учитывать при отборе на операцию и, возможно, при определении приоритета в листе ожидания на имплантацию ИКД.

Разный риск манифестации ЖТ, по всей видимости, объясняется гетерогенностью аритмического субстрата (анатомического и/или электрофизиологического) и проаритмогенных триггеров (ишемия, электролитные расстройства, вегетативный статус и прочее) у больных СНФВ. Именно с наличием такой патофизиологической неоднородности связывают возможный прогностический потенциал биомаркеров крови. С другой стороны, концентрация биомаркеров увеличивается в прямой зависимости от выраженности симптомов ХСН, а также ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и вероятности госпитализации по причине ОДСН [131].

На сегодняшний день определение уровня НУП входит в алгоритмы диагностики, представленные в действующих клинических рекомендациях [51]. Повышение НУП является отличительной чертой наличия ХСН, указывающей на прогрессирование синдрома [51]. Были получены несколько неожиданные результаты, указывающие на то, что отрезное значение NT-proBNP по сути разделяет относительные риски двух вариантов смерти больных СНФВ. Значения, превышающие 2000 пг/мл, ассоциированы с высоким риском смерти по причине осложнений ССЗ, такая тенденция была отмечена и другими исследователями.

На большой когорте больных СНнФВ (8399 пациентов с ФК ХСН 2-4) было показано, что увеличение уровня NT-proBNP повышало вероятность декомпенсации ХСН и смерти вследствие развития ОДСН [224]. Примечательно, что высокие концентрации этого биомаркера находились в обратной зависимости от уровня СКФ. Авторы не ставили целью выявить отрезное значение биомаркера, при этом медиана NT-proBNP у больных, подвергнутых наблюдению, составила 2067 пг/мл. В одном из наблюдательных исследований было отмечено, что каждое снижение СКФ на 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было связано с повышением порога NT-proBNP на 43% для 99-го перцентиля (95% ДИ =1,21-1,69) [328]. Таким образом, повышение уровня NT-proBNP у больных СНнФВ отражает не только уровень миокардиального стресса, но и может указывать на прогрессирующую почечную дисфункцию, которая, согласно представленным результатам и данным других исследователей, имеет сильные ассоциации со смертностью по причине развития осложнений ССЗ.

Большинство исследователей признает отсутствие общепринятого отрезного значения концентрации NT-proBNP, обладающего оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении прогноза смерти, связанной с ОДСН. Так, отечественные авторы обнаружили максимальный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года у пациентов, с концентрацией NT-proBNP при выписке из стационара  $\geq 1696$  пг/мл [29]. Однако стоит заметить, что биомаркер, отражая реакцию организма на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс, может повышаться и по внекардиальным причинам, включая ХБП [27].

Связь повышенного уровня NT-proBNP со сниженной функциональной активностью почек и прогрессированием ХСН часто объясняется единством патогенетических механизмов, реализующихся при этих состояниях [53]. В настоящее время не вызывает сомнений, что нарушение функции почек активирует РААС. Результатом становится задержка натрия и жидкости, вазоконстрикция, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце.



Повышенное растяжение стенок ЛЖ инициирует высвобождение биомаркеров миокардиального стресса - НУП. В то же время почки являются единственным путем выведения NT-proBNP, поэтому у пациентов с ХБП и снижением СКФ клиренс NT-proBNP снижается, а его уровень в крови еще больше повышается. Оба биомаркера часто включаются в список предикторов изучаемой конечной точки. Так, составленная согласно результатам исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), прогностическая система включала логарифм концентрации NT-proBNP (ОШ=1,61; 95% ДИ 1,41-1,84;  $p < 0,001$ ), в то время как фактор «уровень СКФ до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>» продемонстрировал свою предиктивную способность только при однофакторном анализе (ОШ=0,96;  $< 0,001$ ) [145].

Вышеперечисленные факты подтверждают полученные результаты, согласно которым повышенный уровень NT-proBNP ( $> 2000$  пг/мл) указывал на высокий риск смерти от осложнений ССЗ, особенно у больных с СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что полностью согласуется с данными других исследователей [143]. Более того, снижение концентрации NT-proBNP может свидетельствовать об уменьшении риска смерти и вероятности развития ОДСН [284].

«В отличие от риска смерти, оценка прогностического потенциала NT-proBNP в отношении ВСС не такая однозначная. В литературе часто высказывается мнение, согласно которому высокие концентрации НУП могут указывать на усиление активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [304]. В работе Levine YC с соавт. повышение уровней НУП оказалось важным предиктором возникновения ЖТ, независимо от функционального класса ХСН и величины ФВ ЛЖ [93]. В оригинальном исследовании Roth R. и соавт. показали, что уровень биомаркера коррелировал с риском как ВСС (ОШ=1,35; 95% ДИ: 1,23-1,49 на каждое увеличение на 1 стандартное отклонение), так и смерти по причине ОДСН (ОШ=1,66; 95% ДИ: 1,47-1,87 на каждое увеличение на 1 стандартное отклонение) [132]. В противоположность этому, при анализе

данных проспективного регистра The Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSe-ICD) было выявлено, что повышение концентраций биомаркеров воспаления, нейрогуморальной активации и миокардиального повреждения (включая NT-proBNP) указывало на риск смерти и не было ассоциировано с обоснованной электротерапией ИКД [274]. В 2023 г. был опубликован крупный мета-анализ, включивший данные 5117 больных ХСН из 9 ранее проведенных клинических исследований [294]. Согласно сформулированным выводам, высокие уровни NT-proBNP ассоциировались с нанесением обоснованной электротерапии ИКД (ОШ=1,71; 95% ДИ: 1,18-2,48;  $p < 0,001$ ). Стоит заметить, что большинство рассматриваемых исследований были проведены в период 2010-2014 г., поэтому правомочность переноса результатов на современную популяцию больных ХСН может вызывать сомнения. Интерес вызывают оригинальные исследования, опубликованные в последние годы. Так, в работе Sroubek J. и соавт. (2020) медиана и интерквартильный размах NT-proBNP всех больных составили 825 (406-2084) пг/мл [233], что значительно отличается от показателей наших пациентов (2683 (1403-5044) пг/мл). Verstraelen TE и соавт. (2021), подвергнув проспективному наблюдению большую когорту больных ХСН (1441 больных в обучающей и 1450 пациентов в валидационной выборке), не обнаружили прогностического потенциала NT-proBNP в отношении обоснованной шоковой терапии ИКД [144]. Наконец, Deng Yu и соавт. (2022) пришли к выводу о том, что больные ХСН с высокими концентрациями NT-proBNP могут получить меньше пользы от имплантации ИКД, что исследователи объяснили низкой вероятностью возникновения ВСС и высоким риском общей смертности [232].

Исходя из представленных мнений, возможным объяснением наших результатов может стать гипотеза, согласно которой величина концентрации NT-proBNP в разных отрезных диапазонах может быть связана с риском развития разных клинически значимых событий, например, ЖТ и сердечно-сосудистой смерти» [15]. Авторы исследования SMASH (Scandinavian Multicenter study to Advance risk Stratification in Heart disease – ventricular arrhythmia) также выявили

большую частоту ЖТ у больных высокого квартиля NT-proBNP с ИКД, имплантированным как с целью первичной, так и, особенно, для вторичной профилактики ВСС [234]. Для понимания значения этих данных в контексте результатов представляемого исследования следует обозначить, что верхний квартиль концентраций начинался со значений 1500 пг/мл, а нижний – был ограничен величиной 200 пг/мл. То есть подавляющее большинство больных СНФВ из настоящего исследования входили в группу высокого квартиля NT-proBNP: медиана составляла: 2446 (1350-5049) пг/мл в обучающей выборке и 2683 (1409-4958) пг/мл в тестовой выборке.

При анализе актуальных публикаций, посвященной этой теме, удалось обнаружить интересный субанализ ранее ни раз упоминавшегося исследования DANISH. Разделив пациентов (1116 больных СНФВ) на 2 группы в соответствии с уровнем NT-proBNP, авторы обнаружили, что больные неишемической КМП, имевшие значение NT-proBNP ниже медианы когорты наблюдения ( $< 1177$  пг/мл), получали пользу от имплантации ИКД, которая снижала как частоту сердечно-сосудистой смерти и ВСС, так и общую смертность [246]. При доимплантационных концентрациях биомаркера выше значения медианы был зарегистрирован высокий риск общей и сердечно-сосудистой смерти, влияния на частоту ВСС выявлено не было. Обсуждая полученные данные, Butt JH и соавт. привели выводы исследований CARE-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure), в которых было продемонстрировано, что более низкие уровни NT-proBNP были тесно связаны с хорошим ответом на СРТ и медикаментозную терапию ХСН [269, 285]. Таким образом, по мнению авторов, имплантация ИКД может считаться полезной при относительно не высоких значениях биомаркера ( $< 1177$  пг/мл), когда устройство эффективно снижает сердечно-сосудистый риск за счет возможностей купирования ЖТ и проведения электрокардиостимуляции при брадикардиях. Концентрации NT-proBNP  $\geq 1177$  пг/мл были ассоциированы с более старшим возрастом, тяжелым ФК ХСН и наличием почечной дисфункции, что в свою

очередь предрасполагало к высокой вероятности смерти по причине ОДСН, риск которой ИКД модифицировать не способен [246].

«Выявленный нами более высокий уровень калия крови в группе умерших больных, вероятно, выступает в качестве маркера, нежели медиатора риска сердечно-сосудистой смерти. К похожим выводам пришли J.P. Ferreira и соавт., описавшие тесные корреляции между гипер- и гипокалиемией и вероятностью любой смерти, включая смерть при ОДСН [298]. Мы считаем, что полученные данные следует связывать с прогрессированием почечной дисфункции, одним из признаков которой считается гиперкалиемия. При этом важно отметить, что в целом медиана и 50% межквартильный диапазон концентраций этого биомаркера находились в референсном интервале нормальных значений (до 5,1 ммоль/л). Все вышеперечисленное в сочетании с полученным критическим уровнем статистической значимости ( $p=0,049$ ) требует переосмысления значения концентраций калия крови для прогноза исследуемого неблагоприятного события с учетом результатов будущих исследований.

Ранее были описаны взаимосвязи между повышением давления в правом предсердии и наличием почечной дисфункции [167], снижением СКФ и повышенным центральным венозным давлением [198]. Клиническая оценка вклада патологии почек в негативные исходы у больных ХСН привела к формированию концепции хронического кардиоренального синдрома – состояния, при котором зачастую невозможно установить причинно-следственные связи между ХСН и ХБП, и оба синдрома оказывают негативное влияние на обоюдное течение [56]. Согласно клинико-демографическим данным пациентов, подвергшихся наблюдению, частота ХБП в группах умерших и выживших больных значимо не различалась ( $p=0,631$ ). Между тем было выявлено двукратное повышение риска сердечно-сосудистой смерти при снижении СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Считается, что этот диапазон биомаркера соответствует потере 50% массы действующих нефронов, результатом чего может быть повышение вероятности госпитализаций, связанных с ОДСН, на 11%, увеличение риска смерти на 17% [120]. По данным Chernomordik F. и соавт., уровень

креатинина  $\geq 1,4$  мг/дл был ассоциировано почти с трехкратным повышением вероятности развития неаритмической смерти (ОШ=2,75; 95% ДИ: 1,3-5,79;  $p=0,008$ ) [140].

Согласно современным данным, уровень галектина-3 регулируется макрофагами, а триггерами инициирующим его повышение считаются растяжение и/или повреждение миокарда, а также повышение активности  $\beta$ -адренорецепторов и уровня альдостерона крови [226]. Учитывая доказанное участие биомаркера в пролиферативных процессах, часто повышение концентрации галектина-3 в крови связывают с наличием в миокарде аритмогенного субстрата, способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [323]. Сделанные нами выводы о возможности использования информации о концентрации галектина-3 в крови для прогноза ЖТ, совпадают с рядом доступных для ознакомления работ как отечественных [41], так и зарубежных авторов [75]. Стоит отметить и наличие противоположной позиции экспертов, ставящих под сомнение наличие у биомаркера такого прогностического потенциала [265].

Известно, что галектин-3 принимает участие в воспалении, атерогенезе, реакциях иммунного ответа, функционирует в составе ряда сигнальных систем, ассоциированных с ремоделированием сердца при ХСН. В исследовании CARE-HF была изучена связь галектина-3 с прогнозом у пациентов с ХСН 3–4 ФК по NYHA, имеющих признаки систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронию миокарда, диагностированные при эхокардиографии. Концентрация галектина-3 в плазме крови измерялась при включении и через 3 и 18 мес наблюдения. Как следует из результатов исследования, начальная концентрация галектина-3 имеет прямую связь с показателями смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН. Концентрация галектина-3 плазмы крови  $>30$  нг/мл в 3 раза повышала риск наступления конечных точек: смерти и госпитализации по причине ХСН (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,65-7,1;  $p=0,001$ ) [84]. Между тем, имеются результаты, подвергающие сомнению подобный прогностический потенциал галектина-3 [29, 201].

Доказано, что ST-2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST-2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ ST-2, обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина 2, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [188]. Повышение уровня sST-2 более 35 нг / мл свидетельствует о напряжении либо частичном истощении системы IL-33/ST-2, ассоциированным с прогрессированием патологического ремоделирования миокарда в ответ на различные повреждающие факторы [171, 208]. Такое же отрезное значение концентрации sST-2 оказалось значимым и в представленном исследовании: вероятность возникновения ЖТ в течение ближайших двух лет после имплантации ИКД возрастала почти в 3 раза (ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64;  $p=0,013$ ).

Стоит отметить, что в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между концентрацией sST-2 и галектина-3 в крови больных ХСНнФВ и летальным исходом, зарегистрированным в ходе однолетнего наблюдения. В то же время В.Н. Протасов и соавт. [29] показали, что риск достижения конечных точек (включая смерть от ОДСН) при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации ХСН был статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации sST2  $\geq 37,8$  нг/мл (ОР=4,31; 95% ДИ 2,34-7,93;  $p<0,0001$ ). Более того, использование этого предиктора повышало диагностическую ценность моделей, имеющих в своем составе дополнительные биомаркеры [29].

Появление в последние годы большого числа новых биомаркеров крови, потенциально имеющих точки клинического приложения, значительно расширяет возможности в стратификации рисков у больных ХСН [124]. Анализ существующей по проблеме литературы формирует принятую многими исследователями концепцию многофакторного («мультимаркерного») подхода к прогнозу, в том числе, летального исхода, осуществляемого с использованием

различных наборов биомаркеров, что полностью согласуется с полученными нами данными» [15, 20].

#### **4.5 Значение возможности проведения сердечной ресинхронизирующей терапии при отборе больных на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

За последние годы накоплено достаточно данных, свидетельствующих о положительных эффектах СРТ, что послужило основанием внести этот вид терапии ХСН в профильные рекомендации с высоким доказательным классом [51]. Несмотря на признанное значение СРТ улучшать качество жизни, снижать частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и увеличивать продолжительность жизни больных СНиФВ [262], возможности эффективной СРТ оказывать положительное влияние на частоту возникновения ЖТ подвергаются сомнению.

«Так, Linhart M. и соавт. пришли к выводу о наличии ассоциаций между возникновением пароксизма ЖТ и наличием миокардиального рубца, подчеркнув отсутствие влияния СРТ на эту конечную точку [334]. Стоит заметить, что авторы этого исследования определяли эффективность СРТ по уменьшению КСО ЛЖ на  $\geq 15\%$ , а достаточно длительный период наблюдения (медиана составила 45 (24–75) месяцев) мог снизить прогностическую ценность сделанных выводов. Тот же критерий эффективности использовался и исследователями из Японии, также не обнаружившими потенциала СРТ в модификации аритмического риска [333].

Имеются данные, напротив, свидетельствующие о значительном снижении риска возникновения ЖТ (с ЧСС  $\geq 200$  в мин.) на фоне СРТ у больных с полностью восстановившейся ФВ ЛЖ [217]. В относительно небольшом одноцентровом исследовании авторы также пришли к выводу, что регистрация

эхокардиографических критериев ответа на СРТ ассоциируется со снижением частоты ЖТ (ОШ=0,14;  $p = 0,005$ ) [152].

Нами было установлено, что увеличение ФВ ЛЖ даже на  $\geq 5\%$  в ходе проведения СРТ следует рассматривать в качестве важного предиктора модификации аритмического риска. Сформулированные выводы соответствуют ранее опубликованным данным, полученным на меньшей когорте больных ХСН [8]. ФВ ЛЖ, не являясь показателем сократительной способности, отражает только изменение объемов ЛЖ. Представляя собой отношение ударного объема к конечному диастолическому, ФВ отражает структурные изменения ЛЖ. По всей видимости, увеличение этого показателя во время проведения СРТ указывает на модификацию аритмогенного субстрата ЛЖ, а значит, ассоциируется со снижением риска ЖТ. В крупном многоцентровом наблюдательном исследовании BioCONTINUE также было продемонстрировано, что отсутствие прироста ФВ ЛЖ до 40% ассоциировалось с повышенным риском ЖТ после смены устройства (ОШ=3,5;  $p=0,004$ ), а в случае увеличения ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$  риск ЖТ был минимальным (5,7%) [137].

В соответствии с представленными данными подобный положительный эффект СРТ максимально проявляется при достижении ФВ ЛЖ величины выше 35%. Значения показателя, лежащие вне указанного диапазона, не позволяют утверждать о развитии обратного ремоделирования ЛЖ, ассоциированного со снижением аритмического риска. Вместе с тем, эти результаты должны интерпретироваться с позиций сохранения минимальной частоты первой манифестации ЖТ в группе больных, ответивших приростом ФВ ЛЖ более 40%, которая в нашем исследовании составила 5%. Сохранение аритмического риска при длительном наблюдении за больными с супер-ответом на СРТ было отмечено и другими исследователями» [44, 197].

Результаты мета-анализа данных больных ( $n=1738$ ) из крупных исследований COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) [106] and CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure) [96] продемонстрировали, что СРТ способна снижать смертность от всех



причин (ОШ=0,68; 95% ДИ: 0,56-0,81;  $p<0,0001$ ) и оказывать влияние на сочетание частоты летальности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ=0,67; 95% ДИ: 0,58-0,78;  $p<0,0001$ ) [318]. Патогенетическим объяснением этого служит основной механизм методики, устраняющий диссинхронию ЛЖ. Известно, что в условиях ПБЛНПГ распространение возбуждения по ЛЖ происходит замедленно, без участия нормальной проводящей системы. Импульс распространяется по кардиомиоцитам, а не через систему волокон Пуркинье. Такое сокращение миокарда обуславливает снижение его сократительной способности, за счет развивающейся ассиметричной гипертрофии и неправильного вектора сокращения сердца. [39, 213, 216]. Нарушение последовательного сокращения сосочковых мышц в фазы быстрого и медленного наполнения ЛЖ приводит к формированию либо ухудшению митральной недостаточности, которая еще больше усугубляет развитие ХСН [39, 47]. В качестве дополнительных эффектов СРТ, имеющих потенциал для модификации летальности, указывают улучшение предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии.

Проведенный статистический анализ не выявил достоверного влияния СРТ на однолетнюю смертность по причине развития осложнений ССЗ, что может быть связано с включением в исследование больных, у которых развилась терминальная ХСН, рефрактерная к СРТ. Неоднозначность отношения к СРТ как модификатору однолетней смертности от осложнений ССЗ объясняется и разными подходами к ведению больных с имплантированными устройствами, связанными с особенностями программирования СРТ, разной оценкой эффекта от этой терапии [189], отсутствием унифицированного подхода к предимплантационному отбору больных [57, 114]. В большинстве крупных рандомизированных исследований, показавших противоположный результат, сравнивалась общая смертность либо же смерть от всех причин была одной из составляющих композитной конечной точки, этот показатель отслеживался на протяжении длительного времени наблюдения (более двух лет). Существенным фактором, который стоит принимать во внимание при интерпретации полученных

результатов, является тот факт, что все больные из нашего исследования, были подвергнуты имплантации ИКД, что само по себе может позитивно модифицировать однолетнюю смертность [83].

#### **4.6 Перспективы применения многофакторных прогностических систем при отборе больных СНФВ на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС**

Глобальная распространенность ХСН и растущее число больных с этим синдромом не вызывают сомнений. Достигнутые в последнее десятилетие успехи в снижении частоты неблагоприятных исходов ХСН, традиционно связывают с появлением новых классов медикаментозных препаратов и активным внедрением и совершенствованием подходов к проведению интервенционной терапии [4]. Яркой иллюстрацией этого факта служат результаты ранее завершенных крупных рандомизированных контролируемых исследований MADIT [195, 273] и SCD-HeFT [76], продемонстрировавших улучшение выживаемости у больных СНФВ после имплантации ИКД. В крупном европейском исследовании EU-CERT-ICD (The EUropean Comparative Effectiveness Research to Assess the Use of Primary Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillators), объединившим данные проспективного наблюдения за 2327 больными СНФВ, было показано, что имплантация ИКД снижала общую смертность на 27% по сравнению с группой сравнения [128]. Между тем, авторы подчеркивают, что дополнение к ИКД функций СРТ может нивелировать такое влияние, что и было продемонстрировано на больных ДКМП в исследовании DANISH результаты которого обострили существовавшие и раньше дискуссии о пользе ИКД [252].

Существует мнение, согласно которому влияние ИКД на общую смертность может быть преувеличено. Это может объясняться, с одной стороны, тем, что при формировании групп с наличием и отсутствием ИКД не учитываются все

конфаундеры (факторы, влияющие как на зависимую, так и на независимую переменные), а с другой стороны, в модели могут быть включены коллайдеры (факторы, находящиеся под влиянием других переменных) [95]. В результате может сформироваться ложная зависимость, приводящая к неверным выводам. В то же время вклад ИКД в снижение общей смертности может быть завышен за счет использования комбинированных определений ВСС, включающих, как и в данном исследовании, эпизоды нанесения антитахикардийной стимуляции либо устойчивых эпизодов ЖТ, не сопровождающихся влиянием на центральную гемодинамику. Вероятно, прогнозировать клинический исход таких пароксизмов как эквивалент ВСС не всегда верно [331]. Важным фактом в контексте обсуждаемого вопроса является доказанная высокая доля ВСС в структуре общей смертности, достигающая 35% [98].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ЖТ возникает у трети больных СНнФВ, отвечающим действующим показаниям к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. В литературе представлены схожие данные при более длительном наблюдении. Так, в исследовании Weber D. и соавт. частота обоснованной электротерапии у больных СНнФВ составила 24% при медиане наблюдений 7,2 (4,3-9,3) лет [255]. Столько же больных (155 больных, 22%) умерло, не получив обоснованной электротерапии. В представленном исследовании 11% больных умерло от осложнений ССЗ, преимущественно за счет развития ОДСН, в первый год после имплантации устройства. Критично понимать, что от этого механизма смерти ИКД не только не может помочь, но и способен значительно ухудшить качество жизни за счет серий частой обоснованной электротерапии, формирующих «электрический шторм» [28]. 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.

Тактика широкого охвата больных этим видом помощи продемонстрировала недостаточную эффективность. Это связано, с одной стороны, несовершенством алгоритмов оценки аритмического риска, основанных преимущественно на величине ФВ ЛЖ [48]. С другой стороны, несмотря на большой массив накопленных наблюдательных данных, так и не была разработана эффективная прогностическая система, позволяющая прогнозировать риск смерти от осложнений ССЗ с развитием терминального состояния, рефрактерного к проводимой электротерапии ИКД. Выбранные в представленном исследовании конечные точки позволили провести одновременное решение сразу двух прогностических задач – расчет рисков возникновения ЖТ и неаритмической смерти от осложнений ССЗ. Такой подход представляет безусловный практический интерес в контексте проблемы первичной профилактики ВСС. Не вызывает сомнений, что в случае успешной внешней валидации разработанных прогностических систем следует ожидать снижение процента имплантаций ИКД, которые в ближайшее время не нанесут обоснованной электротерапии и, напротив, повышение охвата ИКД категорией больных, которые с высокой вероятностью переживут эпизод аритмической ВСС.

Вместе с тем, было бы неверно утверждать, что попытки создать такие системы не проводились ранее (Таблица 21). Так, Li и соавт. предложили оценивать пользу от ИКД на основании стратификации риска ЖТ 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 [73]. Такой подход был сформулирован только применимо к больным неишемической кардиомиопатией и не давал возможностей прогнозировать неаритмическую летальность. Barsheshet A. и соавт., напротив, предложили набор из клинических, лабораторных и электрокардиографических показателей для предсказания общей смертности у больных с ИКД без функции сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT) [79].

Безусловно, заслуживает упоминания Seattle Heart Failure Model (SHFM) – прогностический калькулятор, адаптированный для прогноза выживаемости больных с ХСН [295]. В прогностической системе SHFM используются сведения о возрасте, поле, наличии ишемической этиологии, ФК по NYHA, ФВ, САД, уровне гемоглобина и лимфоцитов, концентрациях натрия, мочевой кислоты, холестерина в крови. Учитывается прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов альдостерона, статинов, аллопуринола. Важным преимуществом обсуждаемой модели является учет возможного влияния добавления к медикаментозной терапии ХСН имплантированных устройств с доказанным протективным эффектом: ИКД, имплантированные устройства с функцией СРТ. 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 была проводить стратификацию пациентов в зависимости от эффекта от имплантации ИКД [225]. 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. Стоит упомянуть большое количество публикаций, ставящих своей целью провести не только валидацию шкалы, но и расширить ее диагностический потенциал. К примеру, Mozaffarian D. и соавт. пришли к выводу о возможностях прогнозирования вида смерти (ВСС или смерть по причине ОДСН) на основании результатов расчетов на калькуляторе SHFM [257].

**Таблица 21** – Диагностическая эффективность ранее предложенных прогностических систем для оценки рисков неблагоприятных исходов у больных СНнФВ

Авторы	Аритмическая конечная точка		Смертность	
	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index
Weber D. и соавт. [255]	Обоснованная электротерапия ИКД: Возраст, функциональный класс NYHA, ИКМП, применение диуретиков	0,61 (0,53-0,64) – 1 год 0,61 (0,55-0,65) – 3 года 0,62 (0,56-0,63) – 5 лет	Смерть от всех причин: Возраст, мужской пол, BMI $\geq 30$ , САД $\leq 100$ мм рт.ст., почечная дисфункция (СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), онкологический анамнез, периферический атеросклероз	0,77 (0,63-0,81) – 1 год 0,75 (0,67-0,77) – 3 года 0,72 (0,65-0,74) – 5 лет
Rayan R. и соавт. [321]			Смерть от всех причин: ФВ ЛЖ, BNP, СКФ, гемоглобин	0,67 (95% CI: 0,62-0,72)
Vazquez R. и соавт. [322]	ВСС: Сосудистое событие, индексированный размер ЛП $> 26$ мм/м <sup>2</sup> , ПБЛНПГ, неустойчивые ЖТ, NT-proBNP $> 1000$ пг/мл	0,77	Смерть от всех причин: Сосудистое событие, индексированный размер ЛП $> 26$ мм/м <sup>2</sup> , ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , ФП, неустойчивые ЖТ, СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , гипонатриемия $\leq 138$ ммоль/л, NT-proBNP $> 1000$ пг/мл, положительный тропониновый тест	0,76

Продолжение таблицы 21

Авторы	Аритмическая конечная точка		Смертность	
	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index
Vazquez R. и соавт. [322]			Смерть от осложнений ССЗ: Сосудистое событие, индексированный размер ЛП $>26$ мм/м <sup>2</sup> , ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , неустойчивые ЖТ, СКФ $<60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , гипонатриемия $\leq 138$ ммоль/л, NT-proBNP $>1000$ пг/мл, положительный тропониновый тест	0,78
			Смерть по причине ОДСН: индексированный размер ЛП $>26$ мм/м <sup>2</sup> , ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , СКФ $<60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , гипонатриемия $\leq 138$ ммоль/л, NT-proBNP $>1000$ пг/мл, положительный тропониновый тест	0,80
Younis A. и соавт.[253] (the MADIT-ICD benefit score)	Пароксизм ЖТ: ФВ ЛЖ $\leq 25\%$ , предсердные аритмии, ЧСС $>75$ уд./мин., САД $<140$ мм рт.ст., инфаркт миокарда в анамнезе, возраст $<75$ лет, мужской пол, неустойчивые ЖТ в анамнезе	Внутренняя валидация: 0,71 Внешняя валидация: 0,75	Неаритмическая смерть: СРТ, ФК ХСН $\geq 2$ , сахарный диабет, ИМТ $<23$ кг/м <sup>2</sup> , предсердные аритмии, ФВ ЛЖ $\leq 25\%$ , возраст $>75$ лет	Внутренняя валидация: 0,68 Внешняя валидация: 0,67

Продолжение таблицы 21

Авторы	Аритмическая конечная точка		Смертность	
	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index
*Mozaffarian D. и соавт. [257] (The Seattle Heart Failure Model) **Levy WC и соавт. [324] (The Seattle Heart Failure Model)	*ВСС: клинические факторы (возраст, пол, ФК ХСН, вес, ФВ ЛЖ, САД), получаемая терапия (иАПФ, АРА, БАБ, статины, аллопуринол, антагонисты альдостерона, диуретики), лабораторные показатели (гемоглобин, лимфоциты, мочевая кислота, общий холестерин, натрий), имплантированные устройства (нет, ИКД, СРТ-Д, СРТ), продолжительность QRS	0,85	**Смерть от всех причин: клинические факторы (возраст, пол, м ХСН, вес, ФВ ЛЖ, САД), получаемая терапия (иАПФ, АРА, БАБ, статины, аллопуринол, антагонисты альдостерона, диуретики), лабораторные показатели (гемоглобин, лимфоциты, мочевая кислота, общий холестерин, натрий), имплантированные устройства (нет, ИКД, СРТ-Д, СРТ), продолжительность QRS	0,729 (95% ДИ: 0,714-0,744)



Продолжение таблицы 21

Авторы	Аритмическая конечная точка		Смертность	
	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index	Конечная точка: Предикторы	AUC/C-index
Науроğlu MI и соавт. [133] (The MADIT-2 score)	-		Смерть от всех причин в течение года: ФП, ФК NYHA, QRS>120 мс, возраст, концентрация азота мочевины крови	0,83 (0,73-0,94)
Науроğlu MI и соавт. [133] (The SHOCKED score)	-		Смерть от всех причин в течение года: Возраст, ФК NYHA, ФП, ХОБЛ, ХБП, ФВ ЛЖ, СД	0,78 (0,65-0,92)
Науроğlu MI и соавт. [133] (The PACE score)	-		Смерть от всех причин в течение года: Возраст, концентрация креатинина крови, ФВ ЛЖ, периферический атеросклероз	0,66 (0,51-0,81)
Науроğlu MI и соавт. [133] The FADES score	-		Смерть от всех причин в течение года: Возраст, ФК NYHA, СД, ФВ ЛЖ, статус курильщика	0,79 (0,68-0,90)
Shen Li и соавт. [145]	ВСС: NT-proBNP, ФК NYHA, раса, мужской пол, онкологический анамнез, перенесенный инфаркт миокарда, васкуляризация миокарда, лечение эналаприлом, продолжительность QRS и ЭКГ признаки ГМЛЖ.	0,68	Смерть по причине ОДСН: NT-proBNP, ФК NYHA, ФВ ЛЖ, ИБС, САД, продолжительность ХСН, БНПГ, альбумин, хлорид и креатинин крови	0,79

По мере формирования оценки потенциальной пользы от имплантации ИКД стали появляться прогностические системы, рассчитывающие вероятности наступления как ЖТ, так и смерти у больных СНнФВ. Классическим примером такого подхода была шкала MUSIC (MUerte Subita en Insuficiencia Cardiaca), позволяющая по индивидуальному сочетанию предикторов определять риски смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, смерти по причине ОДСН и ВСС [322]. Интересно, что часть предикторов, предложенных Vazquez R. и соавт. (а именно, наличие ФП, ПБЛНПГ, СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, NT-proBNP  $>1000$  пг/мл), вошло в состав и разработанных в рамках данного исследования прогностических шкал.

Данные, полученные при проведении внешней валидации шкалы MAGGIC (The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) в ходе ретроспективного исследования, Canera M. и соавт. (1089 больных СНнФВ 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). Авторы отметили более высокую диагностическую эффективность шкалы для прогноза неаритмической смерти в случае предимплантационной стратификации этого риска (AUC=0,65; 95% ДИ: 0,60-0,70) [331].

Shen L и соавт. на когорте больных СНнФВ 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) и риска смерти по причине ОДСН (AUC=0,79) [145]. Авторы особенно выделили два предиктора – концентрацию NT-proBNP и ФК ХСН, оказавшие влияние на вероятность возникновения обоих неблагоприятных исходов. Примечательно, что увеличенная продолжительность QRS выступила маркером ВСС (ОШ=1,07; 95%ДИ: 1,03-1,11 на каждые 5 мс

свыше 120 мс), а наличие ПБЛНПГ было ассоциировано с риском смерти от ОДСН (ОШ=1,45; 95%ДИ: 1,12-1,87), 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%). Таким образом, несмотря на большой объем клинического материала, на котором основывались выводы, возможность их практического применения в настоящее время может вызывать вопросы.

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 [273], MADIT-CRT [111], MADIT-RIT [280] и MADIT-RISK, с участием более 4500 больных ХСН [254]. Авторы предложили калькулятор, учитывающий наличие предикторов ЖТ (мужской пол, возраст младше 75 лет, частота сердечных сокращений (ЧСС) >75 в минуту, САД менее 140 мм рт.ст., ФВ ЛЖ ≤25%, наличие в анамнезе неустойчивых ЖТ, инфаркта миокарда, предсердных аритмий) и предикторов неаритмической смерти (возраст ≥75 лет, индекс массы тела <23 кг/м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ ≤25%, функциональный класс ХСН ≥2, использование сердечной ресинхронизирующей терапии, наличие в анамнезе сахарного диабета и предсердных аритмий). 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 исследований MADIT, которые проводились в период 2002-2012 г., а внешняя валидация шкалы проводилась по результатам исследования RAID, завершено в 2017 г. [278]. Можно предположить, что существенные

изменения, которые затронули оптимальную медикаментозную терапию, могут ограничивать эффективность применения MADIT-ICD Benefit Score для прогноза неблагоприятных исходов ХСН.

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 [51]. Это делает исследования, направленные на совершенствование отбора больных ХСН для имплантации ИКД, крайне актуальными, клинически и экономически обоснованными.

Для разработки прогностических шкал использовалась информация об исследуемых конечных точках, полученная в разные временные интервалы проспективного наблюдения. Так, однолетняя оценка риска неаритмической смерти регламентирована действующими отечественными и международными клиническими рекомендациями [51, 67]. Двухлетняя продолжительность наблюдения для оценки риска ЖТ связана с большим количеством данных, указывающих на то, что именно в этот период у больных СНнФВ после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС чаще всего возникают первые пароксизмы ЖТ [77, 194].

Результатом проведенной работы стало разработка алгоритма предимплантационной оценки потенциальной пользы от ИКД, который в идеале должен имплантироваться при высоком риске ЖТ и низком риске других причин смерти (высокий уровень пользы) [98, 263]. Такой подход оценки пользы от имплантации ИКД применяется в большинстве исследований, посвященных данной проблеме [255]. Сочетание высокого риска неаритмической смерти и низкого риска ЖТ определяет низкий уровень пользы, при котором целесообразно отказаться от имплантации ИКД. Оставшиеся варианты сочетаний рисков ЖТ и неаритмической смерти составляют средний уровень пользы от имплантации ИКД. Несомненным преимуществом предложенного алгоритма является

возможность отдельной оценки рисков ЖТ и смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНФВ, проводимая с учетом как рутинных факторов (клинико-анамнестические данные, данные ЭКГ и ЭхоКГ биомаркеры, включенные в стандарты оказания помощи больным с ХСН), так и при помощи методов являющихся доступными, но не обязательными к применению (speckle-tracking ЭхоКГ, оценка концентраций sST-2 и галектина-3). Валидация на тестовой выборке продемонстрировала хороший прогностический потенциал разработанных шкал, в том числе при невозможности проведения дополнительной жестко не регламентируемой действующими рекомендациями диагностики. Полученные показатели диагностической эффективности оказались сопоставимыми с имеющимися ранее представленными аналогами либо даже превышали их (Таблица 21). Исходя из показателей AUC, точность прогноза смерти от осложнений ССЗ оказалась несколько выше по сравнению с определением вероятности первой манифестации ЖТ у больных СНФВ (в обучающей выборке 0,870 с 95% ДИ: 0,802-0,937 против 0,788 с 95% ДИ: 0,732-0,843; в тестовой выборке 0,852 с 95% ДИ: 0,716-0,988 против 0,652 с 95% ДИ: 0,547-0,757).

Таким образом, полученные результаты указывают на высокую прогностическую эффективность полученного в ходе диссертационного исследования стратификационного алгоритма, что позволит усовершенствовать критерии отбора больных СНФВ на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоспоримым преимуществом предлагаемого прогностического алгоритма является использование в качестве предикторов как зарекомендовавших себя клинических факторов (наличие в анамнезе АГ, ожирения, поражение коронарных артерий, нарушение функции почек, значение ЧСС в покое), так и возможность проведения для решения поставленных задач расширенной диагностики с оценкой современных биомаркеров крови (sST-2, галектин-3), изучением индивидуального электрофизиологического статуса (наличие нарушений внутрижелудочковой и внутрипредсердной проводимости, величина ICSEB), получением информации о деформационных свойствах миокарда ЛЖ как на регионарном, так и на глобальном уровнях.

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

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

**ВЫВОДЫ**

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

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

7. Предложенный индекс летального риска, рассчитываемый с учетом наличия в анамнезе АГ и/или ожирения; ФВ ЛЖ  $<25\%$ , наличие эксцентрической ГМЛЖ; СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и NT-proBNP  $>2000$  пг/мл, при значении  $>3$  баллов позволяет выявлять больных СНнФВ с высокой вероятностью смерти по причине осложнений ССЗ у больных СНнФВ с чувствительностью 85,7% и специфичностью 76,8%. ( $AUC=0,870\pm 0,034$ ;  $p=0,0001$ ). Точность прогноза на тестовой выборке составила: чувствительность - 66,7%, специфичность - 93,5% ( $AUC = 0,852\pm 0,069$ ;  $p=0,0001$ ).

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



**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АРА 2 – антагонисты к рецепторы ангиотензина 2

АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы

АРпат – патологическая регургитация на аортальном клапане

АТС - антитахикардийная стимуляция

ВКМ - внеклеточный матрикс сердца

ВСС - внезапная сердечная смерть

ГМЛЖ - гипертрофия миокарда ЛЖ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ЖТ - желудочковые тахиаритмии

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАР - индекс аритмического риска

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

иКДО – индексированный конечно-диастолический объём

иКДР – индексированный конечно-диастолический размер

иКСО – индексированный конечно-систолический объём

иКСР – индексированный конечно-систолический размер

ИКМП - ишемическая кардиомиопатия

ИЛР - индекс летального риска

иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

иОТСЛЖ – индекс относительной толщины стенки левого желудочка

иVЛП – индексированный объём левого предсердия

- КА – коронарные артерии
- КДО - конечно-диастолический объем
- КДР - конечно-диастолический размер
- КСО - конечно-систолический объем
- КСР - конечно-систолический размер
- ЛЖ - левый желудочек
- ЛПдл - верхне-нижний размер левого предсердия
- ЛПпз - передне-задний размер левого предсердия
- ЛПшир - медиально-латеральный размер левого предсердия
- МД - механическая дисперсия
- ММЛЖ - масса миокарда ЛЖ
- МРпат – патологическая регургитация на митральном клапане
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НКМП - неишемическая кардиомиопатия
- НУП - натрийуретические пептиды
- ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности
- ОШ – отношение шансов
- ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса
- ПЖ - правый желудочек
- ПЖбаз – размер правого желудочка в базальном отделе
- ПЖсредн – размер правого желудочка в среднем отделе
- ППдл - верхне-нижний размер правого предсердия
- ППшир медиально-латеральный размер правого предсердия
- РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД - систолическое артериальное давление
- СД - сахарный диабет
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса  
левого желудочка
- СРБ – С-реактивный белок

СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия  
СРТ-Д - ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии  
СрТСЛЖ – средняя толщина стенки левого желудочка  
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
СУМ - система удаленного мониторинга  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТРпат – патологическая регургитация на трикуспидальном клапане  
ФВ - фракция выброса  
ФЖ - фибрилляция желудочков  
ФК - функциональный класс  
ФП - фибрилляция предсердий  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭЖТ - эпикардальная жировая ткань  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ЭФИ - электрофизиологическое исследование  
ЭхоКГ - эхокардиография  
AUC - area under curve (площади под кривой)  
BNP - В-тип - мозгового натрийуретического пептида  
GCS - глобальный циркулярный стрейн  
GLS - глобальный продольный стрейн  
ICEB - index of cardiac electrophysiological balance  
LGE - late gadolinium enhancement  
NT-proBNP - N-концевой пропептид натрийуретического гормона  
QTcor - скорректированный интервал QT  
sST-2 – растворимая изоформа супрессора туморогенеза - 2  
STE – speckle-tracking echocardiography  
ST-2 - супрессор туморогенеза - 2  
VЛП – объем левого предсердия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности / Н. В. Абросимова, Н. С. Мещерина, Т. С. Леонтьева, М. А. Степченко // Медицинский совет. – 2022. – № 17. – С. 34-43.
2. Ассоциации показателей деформации миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистого риска у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Н. Н. Илов, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 39-46.
3. Беялов, Ф. И. использование шкал в клинической практике. Часть III. Сердечная недостаточность / Ф. И. Беялов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 1. – С. 72-77.
4. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет / С. А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 5-8.
5. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению / Д. А. Гаглоева, Н. Ю. Миронов, Л. Ю. Лайович [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 2. – С. 5.
6. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. В. Бадин [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С. 178-184.
7. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового / Н. Н. Илов, О. Н.

Сурикова, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 4661.

8. Выбор эхокардиографического показателя для оценки разных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии / Н. Н. Илов, Д. Р. Стомпель, О. В. Пальникова, А. А. Нечепуренко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 19-25.

9. Гаврюшина, С. В. Внезапная сердечная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, возможности ее профилактики / С. В. Гаврюшина, А. А. Хугаева, А. С. Галактионова // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – № 8. – С. 6-13.

10. Гаспарян, А. Ж. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью / А. Ж. Гаспарян, Н. Б. Шлевков, А. А. Скворцов // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 4. – С. 101-108.

11. Голухова, Е. З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? / Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2008. – С. 7-24.

12. Долгосрочный прогноз у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих кардиомодулирующую терапию: влияние бремени коморбидности на исходы / А. В. Павловская, М. Ю. Ситникова, М. А. Трукшина [и др.] // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – № 1. – С. 42-51.

13. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. М. Неминуций [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 128-189.

14. Значение измерения внутригрудного импеданса имплантируемых антиаритмических устройств при помощи систем удаленного мониторинга в диагностике субклинического прогрессирования сердечной недостаточности / С.

Е. Мамчур, М. О. Петелин, Е. А. Хоменко [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3. – № 2. – С. 59-65.

15. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора / Н. Н. Илов, О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 9. – С. 89-97.

16. Значение показателей структурного и электрического ремоделирования предсердий для определения риска возникновения желудочковых аритмий у больных хронической сердечной недостаточностью / Н. Н. Илов, О. Н. Сурикова, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 3. – С. 60-66.

17. Значение частоты сердечных сокращений в оценке риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений / Д. В. Дедов, А. П. Иванов, И. А. Эльгардт [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 189.

18. Илов, Н. Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы / Н. Н. Илов, А. А. Нечепуренко, Р. Н. Шварц // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29. – № 2. – С. 58-69.

19. Илов, Н. Н. Роль внутрисердечного электрофизиологического исследования в стратификации риска желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка неишемического генеза / Н. Н. Илов, Д. Г. Тарасов // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. – № 4. – С. 34-44.

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

366.

21. Клиническое значение и перспективы использования ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Е. В. Гракова, К. В. Копьева, А. Т. Тепляков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35. – № 2. – С. 89-97.

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

23. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования / Н. Н. Илов, О. В. Пальникова, Д. Р. Стомпель, А. А. Нечепуренко // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 5. – С. 32-40.

24. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревшвили, Е. В. Шляхто, С. В. Попов [и др.]. – 2017. – 1-702 с.

25. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении / А. А. Скворцов, О. Ю. Нарусов, М. Д. Муксинова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 12S. – С. 27-41.

26. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66.

27. Ларина, В. Н. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте / В. Н. Ларина, В. И. Лунев // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 98-110.

28. Лебедева, В. К. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: принятие решения об отключении у пациентов с терминальной хронической



сердечной недостаточностью / В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 9. – С. 3868.

29. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью / В. Н. Протасов, О. Ю. Нарусов, А. А. Скворцов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 1S. – С. 53-64.

30. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018 \* / Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков [и др.] // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – 2018. – С. 64-88.

31. Оптимизация работы Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии с помощью системы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами / Н. Н. Илов, А. А. Нечепуренко, Е. В. Дамрина [и др.]. – 2014. – Т. 78. – С. 53-57.

32. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, Л. В. Соломасова, В. В. Чигинева // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 4. – С. 84-90.

33. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое наблюдательное исследование) для / Н. Н. Илов, О. В. Пальникова, А. А. Нечепуренко, Д. Г. Тарасов // Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 98-106.

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

35. Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А. М. Солдатова, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 6.

– С. 4409.

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

37. Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, Д. В. Мрикаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 3S. – С. 5034.

38. Распространенность нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа / О. В. Лихачёв-Мищенко, А. А. Корниенко, Н. А. Корниенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 4S. – С. 4812.

39. Ревешвили, А. Ш. Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности / А. Ш. Ревешвили, Н. М. Неминуций // Вестник Аритмологии. – 2007. – С. 48-57.

40. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н. Н. Илов, К. Ш. Арнаудова, А. А. Нечепуренко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № S2. – С. 63-68.

41. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Т. А. Атабеков, Р. Е. Баталов, С. И. Сазонова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 6-14.

42. Роль эпикардальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца / Д. В. Лосик, Н. А. Никитин, С. М. Минин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 3. –

С. 27.

43. Сердечная недостаточность и ожирение / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, К. . Сайпудинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 9. – С. 1115-1121.

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

45. Сокольская, М. А. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти / М. А. Сокольская // Анналы аритмологии. – 2006. – Т. 3. – № 4.

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

47. Ставцева, Ю. В. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, методы оценки, значение при отборе больных для СРТ / Ю. В. Ставцева, С. В. Виллевалде, Ж. Д. Кобалава // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15. – № 2. – С. 101-109.

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

49. Факторы риска смерти больных, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца / П. А. Федотов, М. А. Симоненко, Ю. В. Сазонова [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3. – № 2. – С. 41-54.

50. Фиброз миокарда - новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? / А. С. Шарыкин, В. А. Бадтиева, И. И. Трунина, И. М. Османов //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 126-135.

51. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 311-374.

52. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4-14.

53. Чернявина, А. И. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью / А. И. Чернявина, Н. А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 4859.

54. Шаленкова, М. А. Новый биомаркер галектин-3: возможности применения для диагностики и прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек / М. А. Шаленкова, К. С. Требунский, К. С. Колосова // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 47-52.

55. Шпагина, О. В. «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / О. В. Шпагина, И. З. Бондаренко // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – № 4. – С. 3-9.

56. Шутов, А. М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдром / А. М. Шутов, В. А. Серое // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 4. – С. 59-63.

57. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием / О. В. Стукалова, Н. А. Миронова, М. Д. Уцумуева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 12. – С. 22-32.

58. Эхокардиографические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных с кардиовертером-дефибриллятором, имплантированным

для первичной профилактики внезапной сердечной смерти: результаты двухлетнего проспективного наблюдения / Н. Н. Илов, С. А. Бойцов, Д. Р. Стомпель [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 11. – С. 11-18.

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

60. Яковенко, Е. И. ЭКГ-Диагностика Гипертрофии Левого Желудочка / Е. И. Яковенко, Г. Сзао // Российский Кардиологический Журнал. – 2009. – Т. 0. – № 5. – С. 79-83.

61. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in col / J.-C. Daubert, L. Saxon, P. B. Adamson [et al.] // Europace. – 2012. – Vol. 14. – № 9. – P. 1236-1286.

62. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary / S. M. Al-Khatib, W. G. Stevenson, M. J. Ackerman [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – № 13. – P. e210-e271.

63. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Brugada, D. G. Katritsis, E. Arbelo [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – № 5. – P. 655-720.

64. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary / E. M. Cronin, F. M. Bogun, P. Maury [et al.] // Europace. – 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 450-495.

65. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing / M. K. Stiles, L. Fauchier, C. A. Morillo [et al.] // EP Europace. – 2019. – Vol. 21. – № 9. – P. 1442-1443.

66. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599-3726.

67. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – № 18.

68. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. de Riva [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022.

69. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation / D. Andreu, J. T. Ortiz-Pérez, J. Fernández-Armenta [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 938-945.

70. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score / J. Lupón, G. Cediél, P. Moliner [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 293. – P. 148-152.

71. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3 / O. Erdogan, E. Karaayvaz, T. Erdogan [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2021.

72. A New Index in the Follow-Up of Arrhythmia of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Patients Receiving Hydroxychloroquine and Azithromycin Therapy; Index of Cardiac Electrophysiological Balance / İ. ARDAHANLI, O. AKHAN, R. ASLAN [et al.] // *Cumhuriyet Medical Journal*. – 2021.

73. A novel risk stratification score for sudden cardiac death prediction in middle-aged, nonischemic dilated cardiomyopathy patients: The ESTIMATED Score / X. Li, X. Fan, S. Li [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 36. – № 7. – P. 1121-1129.

74. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study / C. Russo, F. Sera, Z. Jin [et al.] //

European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 537-544.

75. Akbulut, T. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator / T. Akbulut, F. Saylik, A. Sipal // *Acta Cardiologica*. – 2021. – P. 1-7.

76. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure / G. H. Bardy, K. L. Lee, D. B. Mark [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – № 3. – P. 225-237.

77. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT / S. S. Adam, H. J. D, B. T. G [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41. – № 10. – P. 1707-1712.

78. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure / S. von Haehling, J. C. Schefold, L. Majc Hodosek [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2010. – Vol. 99. – № 2. – P. 107-113.

79. Applicability of a Risk Score for Prediction of the Long-Term (8-Year) Benefit of the Implantable Cardioverter-Defibrillator / A. Barsheshet, A. J. Moss, D. T. Huang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59. – № 23. – P. 2075-2079.

80. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? / M. Zecchin, A. Di Lenarda, D. Gregori [et al.] // *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 31. – № 3. – P. 290-299.

81. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: Results from a prospective study / G. C. Grönefeld, O. Mauss, Y. G. Li [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2000. – Vol. 11. – № 11. – P. 1208-1214.

82. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities) / W. T. O’Neal, M. J. Singleton, J. D. Roberts [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10. – № 10. – P. 1-10.

83. Association Between Use of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients With Heart Failure / B. Schrage, A. Uijl, L. Benson [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 19. – P. 1530-1539.
84. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial / N. Lopez-Andrès, P. Rossignol, W. Iraqi [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14. – № 1. – P. 74-81.
85. Association of Left Ventricular Ejection Fraction with Mortality and Hospitalizations / P. Angaran, P. Dorian, A. C. T. Ha [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – Vol. 33. – № 7. – P. 802-811.e6.
86. Association of P-wave abnormalities with sudden cardiac and cardiovascular death / A. Maheshwari, F. L. Norby, E. Z. Soliman [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 14. – № 2.
87. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A complex relationship / S. Ather, W. Chan, A. Chillar [et al.] // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 161. – № 3. – P. 567-573.
88. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study / T. Tiffany Win, B. Ambale Venkatesh, G. J. Volpe [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 1. – P. 155-162.
89. Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: Evidence to support early rhythm control / B. Avitall, J. Bi, A. Mykitysey, A. Chicos // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5. – № 6. – P. 839-845.
90. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: Prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M. A. Shkolnikova, D. A. Jdanov, R. A. Ildarova [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 2. – P. 74-84.
91. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific Arkadia-mediated downregulation of Smad7 / X. He, X. Gao, L. Peng



[et al.] // *Circulation Research*. – 2011. – Vol. 108. – № 2. – P. 164-175.

92. Auricchio, A. Use of Contemporary Imaging Techniques for Electrophysiological and Device Implantation Procedures / A. Auricchio, F. F. Faletta // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 851-865.

93. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias / Y. C. Levine, M. A. Rosenberg, M. Mittleman [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 7. – P. 1109-1116.

94. B-type natriuretic peptide levels predict event-free survival in patients with implantable cardioverter defibrillators / M. Christ, J. Sharkova, S. Bayrakcioglu [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2007. – Vol. 9. – № 3. – P. 272-279.

95. Banack, H. R. Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? / H. R. Banack, J. S. Kaufman // *Annals of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 25. – № 5. – P. 342-349.

96. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study / J. G. F. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7. – № 2. – P. 205-214.

97. Battery longevity of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators: technical, clinical and economic aspects. An expert review paper from EHRA / G. Boriani, J. Merino, D. J. Wright [et al.] // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 12. – P. 1882-1897.

98. Beggs, S. A. S. Who Benefits From a Defibrillator—Balancing the Risk of Sudden Versus Non-sudden Death / S. A. S. Beggs, R. S. Gardner, J. J. V. McMurray // *Current Heart Failure Reports*. – 2018. – Vol. 15. – № 6. – P. 376-389.

99. Beresewicz, A. Alterations in electrical and contractile behavior of isolated cardiomyocytes by hydrogen peroxide: Possible ionic mechanisms / A. Beresewicz // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1991. – Vol. 23. – № 8. – P. 899-918.

100. Bijl, P. Van Der. Progress in Cardiovascular Diseases Imaging for sudden cardiac death risk stratification: Current perspective and future directions ☆ / P. Van Der Bijl, V. Delgado, J. J. Bax // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 62. – № 3. – P. 205-211.

101. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2. – № 3. – P. 260-268.
102. Blood pressure, hypertension and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / H. Pan, M. Hibino, E. Kobeissi, D. Aune // *European Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 35. – № 5. – P. 443-454.
103. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 156. – № 1. – P. 13-22.
104. Boer, R. A. de. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure / R. A. de Boer, L. Yu, D. J. van Veldhuisen // *Current Heart Failure Reports*. – 2010. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-8.
105. Braunwald, E. Biomarkers in Heart Failure / E. Braunwald // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. – № 20. – P. 2148-2159.
106. Bristow, M. R. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial / M. R. Bristow, A. M. Feldman, L. A. Saxon // *Journal of Cardiac Failure*. – 2000. – Vol. 6. – № 3. – P. 276-285.
107. Britton, K. A. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians / K. A. Britton, J. M. Gaziano, L. Djoussé // *European Journal of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11. – № 12. – P. 1129-1134.
108. Burger, A. J. A Review of the Renal and Neurohormonal Effects of B-Type Natriuretic Peptide / A. J. Burger // *Congestive Heart Failure*. – 2005. – Vol. 11. – № 1. – P. 30-38.
109. Burke, A. P. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction / A. P. Burke, R. Virmani // *Medical Clinics of North America*. – 2007. – Vol. 91. – № 4. – P. 553-572.
110. Califf, R. M. Biomarker definitions and their applications / R. M. Califf // *Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 243. – № 3. – P. 213-221.

111. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events / A. J. Moss, W. J. Hall, D. S. Cannom [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – № 14. – P. 1329-1338.

112. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation / M. S. Dzeshka, G. Y. H. Lip, V. Snezhitskiy, E. Shantsila // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66. – № 8. – P. 943-959.

113. Cardiac hypertrophy and sudden death in mice with a genetically clamped renin transgene / K. M. I. Caron, L. R. James, H.-S. Kim [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 101. – № 9. – P. 3106-3111.

114. Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy for Nonspecific Intraventricular Conduction Delay Versus Right Bundle Branch Block / H. Kawata, H. Bao, J. P. Curtis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 24. – P. 3082-3099.

115. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 15. – P. 1413-1424.

116. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals With Calcification of the Fibrous Skeleton of the Base of the Heart and Atherosclerosis (The Cardiovascular Health Study) / E. Barasch, J. S. Gottdiener, E. K. Marino Larsen [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 97. – № 9. – P. 1281-1286.

117. Cause of Death in Patients With Acute Heart Failure / R. S. Loungani, J. R. Teerlink, M. Metra [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 999-1008.

118. Cause of Death in Patients With Acute Heart Failure / R. S. Loungani, J. R. Teerlink, M. Metra [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 999-1008.

119. Chen, L. Y. P Wave Indices—Advancing Our Understanding of Atrial Fibrillation-Related Cardiovascular Outcomes / L. Y. Chen, E. Z. Soliman // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 6.

120. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study / C. A. Lawson, J. M. Testani, M. Mamas [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 267. – P. 120-127.

121. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society / G. Boriani, I. Savelieva, G.-A. Dan [et al.] // *EP Europace*. – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 1169-1196.

122. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction / J. M. Ferreira, S. M. Ferreira, M. J. Ferreira, I. Falcão-Pires // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. – Vol. 23. – № 22.

123. Circulating Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Levels Predict the Occurrence of Appropriate Shocks and Cardiac Death in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators / H. Daidoji, T. Arimoto, J. Nitobe [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2012. – Vol. 18. – № 7. – P. 556-563.

124. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) / W. C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23. – № 10. – P. 1610-1632.

125. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death / Z. Shomanova, B. Ohnewein, C. Schernthaner [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 578.

126. Clinical and serum-based markers are associated with death within 1 year of de novo implant in primary prevention ICD recipients / Y. Zhang, E. Guallar, E. Blasco-Colmenares [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 2. – P. 360-366.

127. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Butler, M. Yang, M. A. Manzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 8. – P. 935-944.

128. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-

defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study / M. Zabel, R. Willems, A. Lubinski [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 36. – P. 3437-3447.

129. Clinical factors related to morbidity and mortality in high-risk heart failure patients: the GUIDE-IT predictive model and risk score / C. O'Connor, M. Fiuzat, H. Mulder [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 6. – P. 770-778.

130. Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese noninvasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardia / K. Hashimoto, M. Amino, K. Yoshioka [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2020. – № June. – P. 1-11.

131. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / R. Rørth, P. S. Jhund, M. B. Yilmaz [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13. – № 2.

132. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / R. Rørth, P. S. Jhund, M. B. Yilmaz [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13. – № 2.

133. Comparison of mortality prediction scores in elderly patients with ICD for heart failure with reduced ejection fraction / M. İ. Hayıroğlu, T. Çınar, G. Çinier [et al.] // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2022. – Vol. 34. – № 3. – P. 653-660.

134. Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment / J. F. Nauta, Y. M. Hummel, J. Tromp [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 7. – P. 1147-1155.

135. Contemporary benefit-harm profile over two decades in primary prophylactic ICD-therapy / T. Kleemann, M. Strauss, K. Kouraki [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2019. – Vol. 42. – № 10. – P. 866-872.

136. Covino, G. Automatic Continuous CRT Optimization to Improve Hemodynamic Response: An Italian Single-Center Experience / G. Covino, M.

Volpicelli, P. Capogrosso // International Journal of Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 2020.

137. CRT-D replacement strategy: results of the BioCONTINUE study / D. Gras, N. Clémenty, S. Ploux [et al.] // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2022.

138. Cunningham, K. S. Evaluation of cardiac hypertrophy in the setting of sudden cardiac death / K. S. Cunningham, D. A. Spears, M. Care // Forensic Sciences Research. – 2019. – Vol. 4. – № 3. – P. 223-240.

139. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly / R. Deo, N. Sotoodehnia, R. Katz [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2010. – Vol. 3. – № 2. – P. 159-164.

140. Death with an implantable cardioverter-defibrillator: a MADIT-II substudy / F. Chernomordik, C. Jons, H. U. Klein [et al.] // EP Europace. – 2019.

141. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure / L. Shen, P. S. Jhund, M. C. Petrie [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377. – № 1. – P. 41-51.

142. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: The role of biomarkers / P. A. Scott, P. A. Townsend, L. L. Ng [et al.] // Europace. – 2011. – Vol. 13. – № 10. – P. 1419-1427.

143. Değertekin, M. NT-proBNP levels in stage 3-4 chronic kidney disease and mortality in long term follow Up: HAPPY study sub group analysis / M. Değertekin // Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. – 2020.

144. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death / T. E. Verstraelen, M. van Barneveld, P. H. F. M. van Dessel [et al.] // EP Europace. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 887-897.

145. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE / L. Shen, B. L. Claggett, P. S. Jhund [et al.] // Clinical Research in

Cardiology. – 2021. – Vol. 110. – № 8. – P. 1334-1349.

146. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HF<sub>rEF</sub> from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE / L. Shen, B. L. Claggett, P. S. Jhund [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2021. – Vol. 110. – № 8. – P. 1334-1349.

147. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: Noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L. H. Ling, P. M. Kistler, A. H. Ellims [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – № 23. – P. 2402-2408.

148. Early mortality after implantable cardioverter defibrillator: Incidence and associated factors / R. Garcia, S. Boveda, P. Defaye [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 301. – P. 114-118.

149. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score / K. Kraaier, M. F. Scholten, J. G. P. Tijssen [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 40-46.

150. Eccentric hypertrophy predicts adverse events in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome / E. T. Ha, M. Cohen, S. J. Peterson, W. Aronow // *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. 21-27.

151. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death / K. Porthan, T. Kenttä, T. J. Niiranen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 276. – P. 125-129.

152. Echocardiographic but not clinical response to CRT is an independent predictor of a better survival free from arrhythmic events / D. Valbom Mesquita, L. Parreira, A. Esteves [et al.] // *EP Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № S3.

153. Echocardiographic predictors of sudden cardiac death / S. H. Konety, R. J. Koene, F. L. Norby [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – № 8.

154. Effect of Age on Survival and Causes of Death After Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation / L. Fauchier, E. Marijon, P.

Defaye [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115. – № 10. – P. 1415-1422.

155. Effect of Obesity on Left Ventricular Structure and Myocardial Systolic Function: Assesment by Tissue Doppler Imaging and Strain/Strain Rate Imaging / M. Murat Tumuklu, I. Etikan, B. Kisacik, M. Kayikcioglu // *Echocardiography*. – 2007. – Vol. 24. – № 8. – P. 802-809.

156. Effects of obesity on arrhythmic events and survival in patients with an implantable cardioverter defibrillator / F. Polat, E. Durmaz, K. Yalın [et al.] // *Kardiologija*. – 2022. – Vol. 62. – № 10. – P. 56-65.

157. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – № 10. – P. 1455-1490.

158. El-Sherif, N. Sudden Cardiac Death in Ischemic Heart Disease: Pathophysiology and Risk Stratification / N. El-Sherif, M. Boutjdir, G. Turitto // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 681-691.

159. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias / D. S. Rosenbaum, L. E. Jackson, J. M. Smith [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 330. – № 4. – P. 235-241.

160. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. L. Aro, K. Reinier, C. Rusinaru [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 40. – P. 3017-3025.

161. Electrocardiographic deep terminal negativity of the P Wave in V 1 and risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / L. G. Tereshchenko, C. A. Henrikson, N. Sotoodehnia [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – № 6.

162. Electrocardiographic early repolarization is associated with future ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction—Systematic Review and Meta-Analysis / R. Pranata, E. Yonas, R. Vania [et al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2019. –



Vol. 35. – № 4. – P. 626-635.

163. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study / H. Kamel, M. Hunter, Y. P. Moon [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – № 11. – P. 3208-3212.

164. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community / K. Narayanan, K. Reinier, C. Teodorescu [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 6. – P. 1040-1046.

165. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death / A. E. Buxton, K. L. Lee, L. Dicarlo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – № 26. – P. 1937-1945.

166. Electrophysiology-guided defibrillator implantation early after ST-elevation myocardial infarction / S. Kumar, G. Sivagangabalan, S. Zaman [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – № 11. – P. 1589-1597.

167. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure / W. Mullens, Z. Abrahams, H. N. Skouri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 3. – P. 300-306.

168. Elevated plasma adiponectin levels are associated with abnormal corrected QT interval in patients with stable angina / C. C. Wu, C. S. C. C. Chang, C. C. Hsu [et al.] // *International Heart Journal*. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 29-38.

169. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives / C. X. Wong, A. Brown, D. H. Lau [et al.] // *Heart Lung and Circulation*. – 2019. – Vol. 28. – № 1. – P. 6-14.

170. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk / T. Robyns, H. R. Lu, D. J. Gallacher [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2016. – Vol. 21. – № 3. – P. 294-304.

171. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. / E. O. Weinberg, M. Shimpo, G. W. De Keulenaer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 23. – P. 2961-6.

172. Facilitation of ventricular tachycardia induction with abrupt changes in

ventricular cycle length / S. Denker, M. Lehmann, R. Mahmud [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1984. – Vol. 53. – № 4. – P. 508-515.

173. Felker, G. M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research / G. M. Felker, L. K. Shaw, C. M. O'Connor // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – № 2. – P. 210-218.

174. Galectin-3 and soluble ST2 as complementary tools to cardiac MRI for sudden cardiac death risk stratification in heart failure: A review / N. N. Shah, P. Ayyadurai, M. Saad [et al.] // *JRSM Cardiovascular Disease*. – 2020. – Vol. 9. – P. 204800402095784.

175. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators / F. Oz, I. Onur, A. Elitok [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2017. – Vol. 72. – № 4. – P. 453-459.

176. Global and regional left ventricular strain indices in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias and moderately abnormal ejection fraction / B. L. Nguyen, L. Capotosto, A. Persi [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2015. – Vol. 41. – № 2. – P. 407-417.

177. Global Longitudinal Strain as a Predictor of First and Subsequent Arrhythmic Events in Remotely Monitored ICD Patients With Structural Heart Disease / F. Guerra, A. Malagoli, D. Contadini [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-9.

178. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure / M. H. Nikoo, R. Naeemi, A. Moaref, A. Attar // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. – № 5. – P. 2956-2961.

179. Gopal, D. M. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction—Insight into Dilated Cardiomyopathy / D. M. Gopal, F. Sam // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 516-527.

180. Gorcsan, J. Ventricular Arrhythmias and Reduced Echocardiographic Inferior Wall Strain / J. Gorcsan, K. H. Haugaa // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10. – № 1.

181. Grossman, W. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. / W. Grossman, D. Jones, L. P. McLaurin // Journal of Clinical Investigation. – 1975. – Vol. 56. – № 1. – P. 56-64.

182. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / B. M. M. May, A. N. N. Kochi, A. P. A. P. A. Magalhães [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2022. – Vol. 70. – P. 19-23.

183. Hirsh, B. J. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences / B. J. Hirsh, R. S. Copeland-Halperin, J. L. Halperin // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65. – № 20. – P. 2239-2251.

184. Huizar, J. F. Is PVC-Induced Cardiomyopathy Truly Reversible? / J. F. Huizar, K. A. Ellenbogen // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2020. – Vol. 6. – № 11. – P. 1377-1380.

185. Hyperkalemia revisited / W. A. Parham, A. A. Mehdiraz, K. M. Biermann, C. S. Fredman // Texas Heart Institute Journal. – 2006. – Vol. 33. – № 1. – P. 40.

186. Hypertension and Arrhythmias / M. R. Afzal, S. Savona, O. Mohamed [et al.] // Heart Failure Clinics. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 543-550.

187. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana / G. Y. H. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.] // EP Europace. – 2017. – Vol. 19. – № 6. – P. 891-911.

188. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2007. – Vol. 117. – № 6. – P. 1538-1549.

189. Impact of cardiac resynchronization therapy optimization inside a heart failure programme: a real-world experience / T. Moulin, D. Hamon, K. Djouadi [et al.] // ESC Heart Failure. – 2022. – Vol. 9. – № 5. – P. 3101-3112.

190. Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias

in ICD recipients / K. Weidner, M. Behnes, C. Weiß [et al.] // Heart and Vessels. – 2019. – Vol. 34. – № 11. – P. 1811-1822.

191. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease / J. K. Ghali, S. Kadakia, R. S. Cooper, Y. Liao // Journal of the American College of Cardiology. – 1991. – Vol. 17. – № 6. – P. 1277-1282.

192. Impact of Obesity and the Obesity Paradox on Prevalence and Prognosis in Heart Failure / C. J. Lavie, M. A. Alpert, R. Arena [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2013. – Vol. 1. – № 2. – P. 93-102.

193. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology / D. A. Chistiakov, A. V. Grechko, V. A. Myasoedova [et al.] // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 263. – P. 361-368.

194. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death / N. Amara, S. Boveda, P. Defaye [et al.] // EP Europace. – 2017. – Vol. 20. – № 1. – P. 65-72.

195. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia / A. J. Moss, W. J. Hall, D. S. Cannom [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 335. – № 26. – P. 1933-1940.

196. Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life / F. M. Merchant, P. Jones, S. Wehrenberg [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3. – № 6.

197. Incidence of ventricular arrhythmias after biventricular defibrillator replacement: impact on safety of downgrading from CRT-D to CRT-P / M. NESTI, G. RICCIARDI, P. PIERAGNOLI [et al.] // Minerva Cardiology and Angiology. – 2022. – Vol. 70. – № 4.

198. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease / K. Damman, V. M. van Deursen, G. Navis [et al.] // Journal of the American College of

Cardiology. – 2009. – Vol. 53. – № 7. – P. 582-588.

199. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease / K. Reinier, C. Dervan, T. Singh [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – № 8. – P. 1177-1182.

200. Increased mortality and ICD therapies in ischemic versus non-ischemic dilated cardiomyopathy patients with cardiac resynchronization having survived until first device replacement / T. Beiert, S. Straesser, R. Malotki [et al.] // Archives of Medical Science: AMS. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 845.

201. Incremental prognostic value of biomarkers in PARADIGM-HF / K. McDowell, R. Campbell, J. Simpson [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2023.

202. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction / Å. Hjalmarson, E. A. Gilpin, J. Kjekshus [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 1990. – Vol. 65. – № 9. – P. 547-553.

203. Influence of left atrial size on P-wave morphology: differential effects of dilation and hypertrophy / R. Andlauer, G. Seemann, L. Baron [et al.] // EP Europace. – 2018. – Vol. 20. – № suppl\_3. – P. iii36-iii44.

204. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. / S. M. Dillon, M. A. Allesie, P. C. Ursell, A. L. Wit // Circulation Research. – 1988. – Vol. 63. – № 1. – P. 182-206.

205. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists / C. Schmitt, E. Alt, A. Plewan, A. Schomig // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17. – № 11. – P. 1710-1716.

206. Ischemic Cardiomyopathy versus Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy in Patients with Reduced Ejection Fraction— Clinical Characteristics and Prognosis Depending on Heart Failure Etiology (Data from European Society of Cardiology Heart Failure Registries) / A. Tymińska, K. Ozierański, P. Balsam [et al.] // Biology. – 2022. – Vol. 11. – № 2. – P. 341.

207. Joint Shock/Death Risk Prediction Model for Patients Considering

Implantable Cardioverter-Defibrillators / H. T. Reeder, C. Shen, A. E. Buxton [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2019. – Vol. 12. – № 8.

208. Kakkar, R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker / R. Kakkar, R. T. Lee // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2008. – Vol. 7. – № 10. – P. 827-840.

209. Kalatsei, L. V. Electrocardiographic and imaging methods in risk stratification of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure / L. V. Kalatsei, V. A. Snezhitskiy // *Journal of Arrhythmology*. – 2021. – Vol. 28. – № 2. – P. 28-36.

210. Lawin, D. Change in indication for cardiac resynchronization therapy? / D. Lawin, C. Stellbrink // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 55. – № Supplement\_1. – P. i11-i16.

211. Left atrial fibrosis correlates with extent of left ventricular myocardial delayed enhancement and left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy / S. R. Latif, V. Q. Nguyen, D. C. Peters [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 35. – № 7. – P. 1309-1318.

212. Left Atrial Function Predicts Cardiovascular Events in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Malagoli, L. Rossi, F. Bursi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 248-256.

213. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion / K. Vernooij, X. AAM Verbeek, M. Peschar [et al.].

214. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view / O. Barbarash, O. Polikutina, E. Tavlyeva, N. Barbarash // *Kreativnaya kardiologiya*. – 2015. – № 2. – P. 5-20.

215. Left Ventricular Diameter and Risk Stratification for Sudden Cardiac Death / K. Narayanan, K. Reinier, C. Teodorescu [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – № 5.

216. Left ventricular dysfunction and dilatation resulting from chronic supraventricular tachycardia / R. J. Damiano, H. F. Tripp, T. Asano [et al.] // *Journal of*

Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1987. – Vol. 94. – № 1. – P. 135-143.

217. Left Ventricular Ejection Fraction Normalization in Cardiac Resynchronization Therapy and Risk of Ventricular Arrhythmias and Clinical Outcomes / M. H. Ruwald, S. D. Solomon, E. Foster [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – № 25. – P. 2278-2286.

218. Left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death / G. Giamouzis, A. Dimos, A. Xanthopoulos [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2021. – № June.

219. Left ventricular wall stresses and wall stress–mass–heart rate products in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy / R. B. Devereux, M. J. Roman, V. Palmieri [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – № 8. – P. 1129-1138.

220. Linking arrhythmias and adipocytes: insights, mechanisms, and future directions / M. A. Pabon, K. Manocha, J. W. Cheung, J. C. Lo // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – № December. – P. 1-12.

221. Machine learning for prediction of sudden cardiac death in heart failure patients with low left ventricular ejection fraction: study protocol for a retrospective multicentre registry in China / F. Meng, Z. Zhang, X. Hou [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9. – № 5. – P. e023724.

222. Maisel, A. S. Natriuretic peptides in heart failure / A. S. Maisel, J. M. Duran, N. Wettersten // *Heart Failure Clinics*. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 13-25.

223. Manolis, A. The Diminished Role of an Electrophysiology Study in the Current Guidelines for Sudden Cardiac Death / A. Manolis // *Rhythm*. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-5.

224. Masson, S. Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data / S. Masson // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Vol. 52. – № 8. – P. 1528-1538.

225. Maximizing Survival Benefit With Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in a Heart Failure Population / W. C. Levy, K. L. Lee, A. S. Hellkamp [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 10. – P. 835-842.

226. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure / M.-N. Nguyen, Y. Su, D. Vizi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 8213.

227. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias / S. Chatterjee, C. Bavishi, P. Sardar [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 114. – № 7. – P. 1049-1052.

228. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community / K. Narayanan, A. Uy-Evanado, C. Teodorescu [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – № 2. – P. 498-503.

229. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Vaduganathan, R. B. Patel, A. Michel [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 5. – P. 556-569.

230. Müller, A. L. Differences in Concentric Cardiac Hypertrophy and Eccentric Hypertrophy / A. L. Müller, N. S. Dhalla // *Cardiac Adaptations*. – New York, NY : Springer New York, 2013. – P. 147-166.

231. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis / M. Disertori, M. Rigoni, N. Pace [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. – № 9. – P. 1046-1055.

232. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Heart Failure Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator / Y. Deng, S.-J. Cheng, W. Hua [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9.

233. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators / J. Sroubek, J. Matos, A. Locke [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 71-78.

234. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of ventricular arrhythmias: Data from the SMASH study / N. Sourour, E. Riveland, P. Næsgaard [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2023. – Vol. 46. – № 8. – P. 989-996.

235. Nakamura, M. Mechanisms of physiological and pathological cardiac



hypertrophy / M. Nakamura, J. Sadoshima // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – № 7. – P. 387-407.

236. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era / T. J. M., L. K. S., M. T. H. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – № 5. – P. 757-763.

237. Neskovic, A. N. Risk Stratification in ICD Candidates Beyond Ejection Fraction / A. N. Neskovic, I. Stankovic // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 10-11.

238. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure—Targeting the Sympathetic Nervous System / M. G. Kiuchi, J. M. Nolde, H. Villacorta [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 10. – P. 2430.

239. Nomogram predicting death and heart transplantation before appropriate ICD shock in dilated cardiomyopathy / Y. Deng, N. Zhang, W. Hua [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2022. – Vol. 9. – № 2. – P. 1269-1278.

240. Non-Invasive and Quantitative Estimation of Left Atrial Fibrosis Based on P Waves of the 12-Lead ECG—A Large-Scale Computational Study Covering Anatomical Variability / C. Nagel, G. Luongo, L. Azzolin [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 1797.

241. Nonischemic left ventricular scar and cardiac sudden death in the young / C. R. T. di Gioia, C. Giordano, B. Cerbelli [et al.] // *Human Pathology*. – 2016. – Vol. 58. – P. 78-89.

242. Nonsustained Ventricular Tachycardia at the Time of Implantation Predicts Appropriate Therapies on Rapid Ventricular Arrhythmia in Primary Prevention Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: Results From the Very-High-Rate Registry / N. Clementy, A. Bisson, F. Challal [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 3. – № 11. – P. 1338-1339.

243. Nonsustained ventricular tachycardia in heart failure with preserved ejection fraction / A. Gutierrez, J. Ash, B. Akdemir [et al.] // *PACE - Pacing and*

Clinical Electrophysiology. – 2020. – Vol. 43. – № 10. – P. 1126-1131.

244. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović, T. H. Marwick // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2013. – Vol. 26. – № 2. – P. 185-191.

245. Notaristefano, F. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A never ending story / F. Notaristefano, G. Ambrosio // European Heart Journal, Supplement. – 2019. – Vol. 21. – P. B5-B6.

246. NT-proBNP and ICD in Nonischemic Systolic Heart Failure / J. H. Butt, A. Yafasova, M. B. Elming [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 161-171.

247. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients / G. Pietrasik, I. Goldenberg, S. McNitt [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2007. – Vol. 18. – № 2. – P. 181-184.

248. Outcomes and predictors of one-year mortality in patients hospitalized with Acute Heart Failure / K. Lorlowhakarn, S. Arayakarnkul, A. Trongtorsak [et al.] // IJC Heart & Vasculature. – 2022. – Vol. 43. – P. 101159.

249. Packer, M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? / M. Packer // European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – № 18. – P. 1757-1763.

250. Pastore, C. A. The use of microvolt T-wave alternans in chagas disease / C. A. Pastore // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2018. – Vol. 110. – № 5. – P. 418-419.

251. Pericardial fat is associated with ventricular tachyarrhythmia and mortality in patients with systolic heart failure / C. Wu, H. Tsai, M. M. Su [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241. – № 2. – P. 607-614.

252. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future / B. P. Halliday, J. G. F. Cleland, J. J. Goldberger, S. K. Prasad // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – № 2. – P. 215-231.

253. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score / A. Younis, J. J. Goldberger, V. Kutuyifa [et al.] // European Heart

Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 17. – P. 1676-1684.

254. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score / A. Younis, J. J. Goldberger, V. Kutiyifa [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 17. – P. 1676-1684.

255. Predicting defibrillator benefit in patients with cardiac resynchronization therapy: A competing risk study / D. Weber, M. Koller, D. Theuns [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16. – № 7. – P. 1057-1064.

256. Predicting response to cardiac resynchronization therapy: Use of strict left bundle branch block criteria / A. Hadjis, A. AlTurki, R. Proietti [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 42. – № 4. – P. 431-438.

257. Prediction of Mode of Death in Heart Failure / D. Mozaffarian, S. D. Anker, I. Anand [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – № 4. – P. 392-398.

258. Prediction of Ventricular Arrhythmias With Left Ventricular Mechanical Dispersion / H. Kawakami, N. Nerlekar, K. H. Haugaa [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 562-572.

259. Predictive value of gamma-glutamyltransferase for ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients / Y. Zhou, S. Zhao, K. Chen [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-7.

260. Predictors for early mortality in patients with implantable cardiac defibrillator for heart failure with reduced ejection fraction / G. Çinier, M. İ. Hayıroğlu, T. Çınar [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2022. – Vol. 74. – № 2. – P. 127-130.

261. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients / K. M. Stein, S. Mittal, F. R. Gilliam [et al.] // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – № 6. – P. 734-740.

262. Predictors of long-term survival in Japanese patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) treated with cardiac resynchronization therapy-defibrillators (CRT-D) / Y. Sakaguchi, D. Izumi, R. Wada [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2023.

263. Predictors of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator use

in heart failure with reduced ejection fraction: impact of the predicted risk of sudden cardiac death and all-cause mortality / B. Schrage, L. H. Lund, L. Benson [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24. – № 7. – P. 1212-1222.

264. Predictors of sudden cardiac death in high-risk patients following a myocardial infarction / K. F. Docherty, J. P. Ferreira, A. Sharma [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 5. – P. 848-855.

265. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3 / A. N. Kochi, M. Pimentel, M. Andrades [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2021. – Vol. 117. – № 3. – P. 531-541.

266. Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia / Y. G. Kim, Y. Y. Choi, K.-D. Han [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 12698.

267. Prevalence and incidence of intra-ventricular conduction delays and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from <PARADIGM-HF and ATMOSPHERE / S. L. Kristensen, D. Castagno, L. Shen [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 12. – P. 2370-2379.

268. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure / J. Silverdal, H. Sjöland, E. Bollano [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 265-274.

269. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure / M. R. Zile, B. L. Claggett, M. F. Prescott [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – № 22. – P. 2425-2436.

270. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure / J. E. Poole, G. W. Johnson, A. S. Hellkamp [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – № 10. – P. 1009-1017.

271. Prognostic Importance of Wall Motion Abnormalities in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator / J. Mahenthiran, M. K. Das, D. Bhakta [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 98. – № 10. – P. 1301-1306.

272. Prognostic value of index of cardiac electrophysiological balance among US middle-aged adults / X. Chen, Z. Wang, L. Liu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10.

273. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction / A. J. Moss, W. Zareba, W. J. Hall [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 12. – P. 877-883.

274. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators / A. Cheng, Y. Zhang, E. Blasco-Colmenares [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2014. – Vol. 7. – № 6. – P. 1084-1091.

275. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population / A. L. Aro, H. V. Huikuri, J. T. Tikkanen [et al.] // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – № 6. – P. 872-876.

276. Quantitative regional curvature analysis: An application of shape determination for the assessment of segmental left ventricular function in man / G. B. J. Mancini, S. F. DeBoe, E. Anselmo [et al.] // *American Heart Journal*. – 1987. – Vol. 113. – № 2. – P. 326-334.

277. Ramalho, D. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes / D. Ramalho, J. Freitas // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. – 2018. – Vol. 37. – № 5. – P. 435-446.

278. Ranolazine in High-Risk Patients With Implanted Cardioverter-Defibrillators / W. Zareba, J. P. Daubert, C. A. Beck [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – № 6. – P. 636-645.

279. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – № 3. – P. 233-271.

280. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD

Programming / A. J. Moss, C. Schuger, C. A. Beck [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 24. – P. 2275-2283.

281. Regional Longitudinal Deformation Improves Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / T. Biering-Sørensen, D. Knappe, A.-C. Pouleur [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10. – № 1.

282. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction / J. S. Kwon, Y. S. Kim, A. S. Cho [et al.] // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 101. – № 1-2. – P. 15-26.

283. Relation of B-Type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure to Sudden Cardiac Death in Patients With and Without QT Interval Prolongation / B. Vrtovec, I. Knezevic, G. Poglajen [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111. – № 6. – P. 886-890.

284. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure / W. McCallum, H. Tighiouart, M. S. Kiernan [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 133. – № 1. – P. 115-122.e2.

285. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study / R. Berger, A. Shankar, F. Fruhwald [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – № 17. – P. 2109-2116.

286. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, T. Horwich, G. C. Fonarow // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43. – № 8. – P. 1439-1444.

287. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan / H. Itoh, H. Kaneko, H. Kiriyaama [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2021. – Vol. 36. – № 3. – P. 383-392.

288. Risk and Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias

for Patients with Atrial Fibrillation-A Nationwide Cohort Study / T. F. Chao, C. J. Liu, T. C. Tuan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № April. – P. 1-10.

289. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study / D. Levy, K. M. Anderson, D. D. Savage [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1987. – Vol. 60. – № 7. – P. 560-565.

290. Risk stratification in patients with frequent premature ventricular complexes in the absence of known heart disease / M. Ghannam, K. C. Siontis, M. H. Kim [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 423-430.

291. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study / L. M. Biasucci, F. Bellocchi, M. Landolina [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 11. – P. 1344-1350.

292. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: an update / D. Masarone, G. Limongelli, E. Ammendola [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7. – № 11. – P. 436.

293. Role of ion channels in heart failure and channelopathies / A. K. Rahm, P. Lugenbiel, P. A. Schweizer [et al.] // *Biophysical Reviews*. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 1097-1106.

294. Role of N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a predictor of poor outcomes in patients with HFrEF receiving primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: a systematic review and dose–response meta-analysis / H. S. Prameswari, I. C. S. Putra, W. Kamarullah [et al.] // *Open Heart*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e002225.

295. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators / K. C. Bilchick, Y. Wang, A. Cheng [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 21. – P. 2606-2618.

296. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway / H. Dalen, A. Thorstensen, S. A. Aase [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*.

– 2010. – Vol. 11. – № 2. – P. 176-183.

297. Serum Markers of Collagen Turnover Predict Future Shocks in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients With Dilated Cardiomyopathy on Optimal Treatment / E. M. Kanoupakis, E. G. Manios, E. M. Kallergis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – № 24. – P. 2753-2759.

298. Serum potassium in the <scp>PARADIGM-HF</scp> trial / J. P. Ferreira, U. M. Mogensen, P. S. Jhund [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 2056-2064.

299. Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe / C. Magnussen, T. J. Niiranen, F. M. Ojeda [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2019. – Vol. 7. – № 3. – P. 204-213.

300. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 237. – P. 60-63.

301. Shenasa, M. Left Ventricular Hypertrophy and Arrhythmogenesis / M. Shenasa, H. Shenasa, N. El-Sherif // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 207-220.

302. Shocks, Personality, and Anxiety in Patients with an Implantable Defibrillator / K. C. VAN DEN BROEK, I. NYKLEK, P. H. VAN DER VOORT [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 31. – № 7. – P. 850-857.

303. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future / K. A. Gatzoulis, P. Arsenos, K. Trachanas [et al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2018. – Vol. 34. – № 3. – P. 222-229.

304. Significance and utility of plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with idiopathic ventricular arrhythmias / H. Tada, S. Ito, G. Shinbo [et al.] // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 2006. – Vol. 29. – № 12. – P. 1395-1403.

305. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT / H. Skali, R. Gerwien, T. E. Meyer [et al.] // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2016. – Vol. 9. – № 5-6. – P. 421-428.



306. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction / D. A. Pascual-Figal, J. Ordoñez-Llanos, P. L. Tornel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – № 23. – P. 2174-2179.

307. Sovari, A. A. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress / A. A. Sovari // Cardiology Research and Practice. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-7.

308. Stanciu, A. E. Cytokines in heart failure. Vol. 93 / A. E. Stanciu. – 1. – Elsevier Inc., 2019. – 63-113 p.

309. Strauss, D. G. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy / D. G. Strauss, R. H. Selvester, G. S. Wagner // The American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 107. – № 6. – P. 927-934.

310. Subclinical Abnormalities in Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup> Release Promote Eccentric Myocardial Remodeling and Pump Failure Death in Response to Pressure Overload / S. Sedej, A. Schmidt, M. Denegri [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 15. – P. 1569-1579.

311. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / J. J. Goldberger, H. Subačius, T. Patel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63. – № 18. – P. 1879-1889.

312. Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy / A. M. Killu, A. Mazo, A. Grupper [et al.] // Europace. – 2018. – Vol. 20. – № 8. – P. 1303-1311.

313. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / N. R. Jones, A. K. Roalfe, I. Adoki [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1306-1325.

314. Sympathetic innervation of the anterior left ventricular wall by the right and left stellate ganglia / M. Vaseghi, W. Zhou, J. Shi [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – № 8. – P. 1303-1309.

315. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers / J. A. Borovac, D.

D'Amario, J. Bozic, D. Glavas // *World Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. 373-408.

316. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy / T. M. Rosenthal, P. F. Stahls, F. M. Abi Samra [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 8. – P. 1789-1797.

317. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, S. Nattel // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – № 9. – P. 1453-1468.

318. The effect of cardiac resynchronization without a defibrillator on morbidity and mortality: an individual patient data meta-analysis of COMPANION and CARE-HF / J. G. F. Cleland, M. R. Bristow, N. Freemantle [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24. – № 6. – P. 1080-1090.

319. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man / P. Denes, D. Wu, R. Dhingra [et al.] // *Circulation*. – 1974. – Vol. 49. – № 1. – P. 32-41.

320. The Impact of Obesity in Heart Failure / S. Carbone, C. J. Lavie, A. Elagizi [et al.] // *Cardiology Clinics*. – 2022. – Vol. 40. – № 2. – P. 209-218.

321. The modified rajan's heart failure (r-hf) risk score predicts all-cause mortality in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective cohort study / R. Rajan, M. A. Al Jarallah, J. Hui [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81. – № 8. – P. 558.

322. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure / R. Vazquez, A. Bayes-Genis, I. Cygankiewicz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – № 9. – P. 1088-1096.

323. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction / H. A. Barman, E. Durmaz, A. Atici [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2019. – Vol. 24. – № 6.

324. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure / W.

C. Levy, D. Mozaffarian, D. T. Linker [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 11. – P. 1424-1433.

325. The Tpeak – Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis / G. Tse, M. Gong, W. T. Wong [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 8. – P. 1131-1137.

326. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients With Heart Failure / Y. Zhang, R. Zhang, T. An [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 51-59.

327. Tse, G. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death / G. Tse, B. P. Yan // *EP Europace*. – 2017. – Vol. 19. – № 5. – P. 712-721.

328. Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Patients With CKD / N. Bansal, L. R. Zelnick, C. M. Ballantyne [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2022. – Vol. 79. – № 3. – P. 383-392.

329. Use of Myeloperoxidase for Risk Stratification in Acute Heart Failure / T. Reichlin, T. Socrates, P. Egli [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56. – № 6. – P. 944-951.

330. Usefulness of programmed stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy / D. S. Poll, F. E. Marchlinski, A. E. Buxton, M. E. Josephson // *The American Journal of Cardiology*. – 1986. – Vol. 58. – № 10. – P. 992-997.

331. Usefulness of the MAGGIC Score in Predicting the Competing Risk of Non-Sudden Death in Heart Failure Patients Receiving an Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Sub-Analysis of the OBSERVO-ICD Registry / M. Canepa, P. Palmisano, G. Dell'Era [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 121.

332. Veklich, A. S. Features of acute decompensation of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and latent iron deficiency / A. S. Veklich, N. A. Koziolova // *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 33-42.

333. Ventricular arrhythmia events in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator for primary prevention / T. Nakamura, K. Fukuzawa, K. Kiuchi [et al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2022. – Vol. 38. – № 6. – P. 1056-1062.

334. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy / M. Linhart, A. Doltra, J. Acosta [et al.] // *EP Europace*. – 2020. – Vol. 22. – № 9. – P. 1391-1400.

335. Ventura, H. O. Observations on the blood pressure paradox in heart failure / H. O. Ventura, F. H. Messerli, C. J. Lavie // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 7. – P. 843-845.

336. Very long-term survival and late sudden cardiac death in cardiac resynchronization therapy patients / S. Barra, R. Duehmke, R. Providência [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 26. – P. 2121-2127.

337. Yuhong, W. GW28-e1210 Leptin promotes acute ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion / W. Yuhong, Y. Lilei, H. B. Huang // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70. – № 16\_Supplement. – P. C49-C49.

338. Zaman, S. Sudden Death Risk-Stratification in 2018–2019: The Old and the New / S. Zaman, J. J. Goldberger, P. Kovoor // *Heart Lung and Circulation*. – 2019. – Vol. 28. – № 1. – P. 57-64.