

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гусева Елена Владиславовна

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ПО ДАННЫМ СПЕКТЛ-ТРЕКИНГ
ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
СТРУКТУРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА**

3.1.20 – кардиология

3.1.25 - лучевая диагностика

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук
Шлевков Николай Борисович

Доктор медицинских наук, профессор
Саидова Марина Абдулатиповна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Проблема внезапной сердечной смерти в современном мире	13
1.2 Этиологические факторы внезапной сердечной смерти	13
1.3 Патогенетические механизмы развития внезапной сердечной смерти у пациентов со структурной патологией сердца.....	14
1.4 Стратификация риска ВСС в современной кардиологии	17
1.5 Прогностическая роль эхокардиографии.....	18
1.6 Прогностическая роль спекл-трекинг ЭхоКГ	19
1.6.1 Методика спекл-трекинг ЭхоКГ и оценка продольной деформации миокарда	20
1.6.2 Роль параметров спекл-трекинг ЭхоКГ в оценке риска возникновения ЖТА23	23
1.7 Прогностическая роль магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием гадолинием	26
1.8 Прогностическая роль ХМЭКГ	28
1.8.1 Желудочковая эктопическая активность.....	28
1.8.2 Оценка интервала QT.....	29
1.8.3 Дисперсия интервала QT	29
1.8.4 Длительность комплекса QRS	30
1.8.5 Микроальтернация зубца Т	30
1.8.6 Сигнал-усредненная ЭКГ	32
1.9 Прогностическая роль уровня биомаркеров сердечной недостаточности BNP, NT-proBNP и sST2.....	32
1.10 Принципы первичной и вторичной профилактики ВСС	34
1.10.1 Медикаментозная терапия и ее роль в профилактике ВСС.....	35
1.10.2 Немедикаментозное лечение и профилактика ВСС	37
1.11 Заключение	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41

2.1 Критерии включения и невключения в исследование	41
2.2 Характеристика исследуемой группы	42
2.3 Дизайн исследования	44
2.4 Методы обследования.....	45
2.4.1 Общеклиническое обследование	46
2.4.2 Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности	46
2.4.3 Определение уровней биомаркеров сердечной недостаточности	47
2.4.4 Трансторакальная эхокардиография и спекл-трекинг ЭхоКГ	48
2.4.5 12-канальное холтеровское мониторирование ЭКГ	51
2.4.6 Оценка аритмических событий.....	57
2.5 Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	59
3.1 Сравнительный анализ параметров спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца и высоким риском ВСС	59
3.2 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и параметрами ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС.....	62
3.2.1 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и параметрами желудочковой эктопической активности, а также параметрами, отражающими реполяризацию миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС	63
3.2.2 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и показателями деполяризации миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС	66
3.3 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и биомаркерами сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС	71
3.4 Роль показателей трансторакальной ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, показателей ХМЭКГ, значений биомаркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 и их	

комбинаций в прогнозировании возникновения ЖТА у пациентов со структурным поражением сердца	73
3.4.1 Сравнительный анализ основных клинических характеристик у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА	75
3.4.2 Сравнительный анализ основных эхокардиографических параметров у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА.....	77
3.4.3 Сравнительный анализ параметров спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА	79
3.4.4 Сравнительный анализ параметров ХМЭКГ у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА	82
3.4.5 Сравнительный анализ уровня биомаркеров сердечной недостаточности у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА.....	85
3.4.6 Определение диагностической ценности параметров, ассоциированных с наличием ЖТА у пациентов со структурным поражением сердца и снижением ФВ ЛЖ < 50%	86
3.4.7 Определение факторов, ассоциированных с возникновением желудочковых тахикардий, у пациентов со снижением ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне структурной патологии миокарда	90
3.4.8 Определение факторов, ассоциированных с возникновением желудочковых тахикардий, у пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% на фоне структурной патологии миокарда.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ПРИЛОЖЕНИЕ А 128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хорошо известно, что ведущим механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС) являются пароксизмальные желудочковые тахикардии (ЖТА), а основным способом их своевременного распознавания и купирования - применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД). В настоящее время наряду с клиническими признаками главным клинико-инструментальным критерием отбора пациентов с высоким риском ВСС, нуждающихся в имплантации КВД, является снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35% [1]. При этом фактически до 70% пациентов, умирающих внезапно, имеют значения ФВ ЛЖ > 35% [2], а среди пациентов с ФВ ЛЖ < 35% и имплантированными КВД до 50% больных не имеют ни единого срабатывания приборов за весь срок их службы [3].

Так как величина ФВ ЛЖ обладает довольно низкой чувствительностью и специфичностью в качестве маркера риска развития ЖТА, представляется перспективным изучение в этом отношении новых показателей, в частности параметров спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭхоКГ). По данным ряда исследований параметры СТЭхоКГ (механическая дисперсия (МД) ЛЖ и глобальная продольная деформация (GLS) ЛЖ) могут нести в себе дополнительную полезную информацию в плане прогнозирования риска развития ЖТА [4,5]. Как известно, СТЭхоКГ позволяет выполнить углубленное исследование систолической функции миокарда ЛЖ, выявлять субклиническую дисфункцию и прогнозировать его неблагоприятное ремоделирование [6], а также оценивать эффективность применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [7]. Таким образом, изучение клинического значения параметров СТЭхоКГ в плане оценки вероятности развития желудочковых аритмических событий у больных с высоким риском ВСС послужили основанием для планирования настоящей работы.

Цель исследования

Изучить значимость параметров механической дисперсии и продольной деформации ЛЖ по данным метода спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца и высоким риском ВСС.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ параметров механической дисперсии и глобальной, сегментарной продольной деформации левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца (ИБС/постинфарктным кардиосклерозом, неишемической кардиомиопатией) и высоким риском внезапной сердечной смерти.

2. Изучить возможную взаимосвязь между параметрами механической дисперсии, глобальной и сегментарной продольной деформации ЛЖ и параметрами 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти.

3. Оценить возможную взаимосвязь между параметрами механической дисперсии, глобальной и сегментарной продольной деформации левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии и уровнями биомаркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP и sST2) у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти.

4. Определить роль исследованных эхокардиографических показателей, параметров 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, а также значений биомаркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 и их

комбинаций в прогнозировании возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий.

Научная новизна

Впервые установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) имеется более выраженное нарушение продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ по сравнению с пациентами с неишемической кардиомиопатией ($p < 0,03$) в когорте пациентов с высоким риском ВСС и снижением ФВ ЛЖ менее 50%. В то время как статистически значимых различий в значениях продольной деформации иных сегментов ЛЖ у пациентов с высоким риском ВСС в зависимости от вышеуказанных этиологий не наблюдается ($p \geq 0,05$).

Впервые изучены корреляционные взаимосвязи между параметрами СТЭхоКГ (МД ЛЖ, GLS, а также продольной деформацией отдельных сегментов ЛЖ) и показателями 12-канального суточного мониторирования электрокардиографии (ЭКГ) по Холтеру (ХМЭКГ), такими как желудочковая эктопическая активность, микроальтернация зубца Т, дисперсия интервала QT, «поздние потенциалы» желудочков, а также «наклон QRS/RR» и стандартное отклонение длительности комплекса QRS. Среди параметров ХМЭКГ, с одной стороны, и показателями МД ЛЖ и GLS, с другой стороны, не было выявлено сильных и средней силы корреляционных связей ($r < 0,42$). Среди параметров ХМЭКГ и показателей сегментарной продольной деформации средней силы отрицательная корреляционная связь выявлена только между значением продольной деформацией базального сегмента передней стенки ЛЖ и значением продолжительности фильтрованного комплекса QRS (QRSf) ($r = -0,527$, $p = 0,002$), в то время как иных средней силы и сильных корреляционных связей выявлено не было ($r < 0,5$).

Впервые продемонстрировано, что между значениями сегментарной продольной деформации и значениями биомаркера сердечной недостаточности (СН) N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) имеются исключительно слабой силы корреляционные связи ($r < 0,4$).

В исследовании впервые изучена совокупная роль параметров сегментарной продольной деформации ЛЖ по данным СТЭхоКГ, показателей «наклон QRS/RR» и стандартного отклонения длительности комплекса QRS по данным 12-канального ХМЭКГ в возможностях прогнозирования возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне различных структурных заболеваний и имплантированными устройствами (КВД, сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д)). Установлено, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне структурного поражения сердца диагностической ценностью обладают значения продольной деформации базального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ $\leq (-)8\%$ (площадь под ROC-кривой 0,693, чувствительность – 72,4%, специфичность – 66,7%), продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ $\leq (-)4,5\%$ (площадь под ROC-кривой 0,666, чувствительность – 65,5%, специфичность – 66,7%) и продольной деформации среднего сегмента нижней стенки ЛЖ $\leq (-)5,5\%$ (площадь под ROC-кривой 0,654, чувствительность – 69%, специфичность – 63,3%). Среди параметров ХМЭКГ у пациентов данной группы с наличием ЖТА ассоциированы показатели стандартного отклонения среднего значения длительности QRS в ночные часы ≥ 3 мс (площадь под ROC-кривой 0,676, чувствительность – 44%, специфичность – 100%), а также параметр «наклон QRS/RR» в течение суток с оптимальным отрезным значением 0,003 (площадь под ROC-кривой 0,713, чувствительность – 74%, специфичность – 70%). У пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% на фоне структурного поражения сердца свою диагностическую ценность в возможности определения развития ЖТА среди

впервые исследованных показателей продемонстрировал параметр «наклон QRS/RR» в дневные часы $\leq 0,002$ (площадь под ROC-кривой 0,516, чувствительность – 75%, специфичность – 43%).

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования определены значения параметров механической дисперсии и сегментарной продольной деформации ЛЖ по данным СТЭхоКГ, значения показателей «наклон QRS/RR» и стандартного отклонения длительности комплекса QRS по данным 12-канального ХМЭКГ, предрасполагающие к возникновению и рецидивированию желудочковых тахиаритмий у пациентов с имплантированными устройствами (КВД, СРТ-Д, электрокардиостимулятор (ЭКС)). Это позволит выявлять пациентов высокого риска развития ВСС и рекомендовать подобным больным первоочередную имплантацию КВД/СРТ-Д, а также более широкое применение других методов лечения (профилактическое назначение лекарственных антиаритмических препаратов, катетерная абляция и др.).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов со структурным поражением миокарда и высоким риском внезапной сердечной смерти параметры механическая дисперсия и глобальная продольная деформация левого желудочка статистически не различаются в зависимости от этиологии заболевания сердца: ИБС/ПИКС или неишемическая кардиомиопатия ($p \geq 0,05$). У пациентов с высоким риском ВСС имеются различия в значении медианы продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ в зависимости от этиологии структурного заболевания сердца: ИБС/ПИКС или неишемическая кардиомиопатия (-5[-10;2] и -11[-12;-8], соответственно, $p=0,007$).

2. При оценке корреляционной связи между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и ХМЭКГ у пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ на

фоне структурного заболевания миокарда и высоким риском ВСС выявлена слабая взаимосвязь между значением механической дисперсии левого желудочка и средними значениями длительности комплекса QRS, а также значением QRSf ($r < 0,4$, $p < 0,05$).

3. У пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне структурного заболевания миокарда и высоким риском ВСС значения биомаркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 демонстрируют исключительно слабые корреляционные связи с параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ ($r < 0,44$).

4. У пациентов со структурными заболеваниями миокарда и значениями ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ определена возможность прогнозирования развития желудочковых тахикардий с точностью 77% (чувствительность 73%, специфичность 80%) при наличии 2-х из указанных признаков: значение механической дисперсии ЛЖ ≥ 120 мс, значение продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ $\leq (-)8\%$, значение стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы ≥ 3 мс.

5. У пациентов со структурными заболеваниями миокарда и значениями ФВ ЛЖ 36-49% определена возможность прогнозирования развития желудочковых тахикардий с точностью 77% (чувствительность 79%, специфичность 75%) при наличии 2-х из указанных признаков: значение механической дисперсии ЛЖ > 90 мс; значение конечного диастолического размера ЛЖ $> 5,8$ см; значение показателя «наклон QRS/RR» в дневные часы $\leq 0,002$.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы представлены на IV Международном конгрессе, посвященный А.Ф. Самойлову “Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии”, 2021 г., Казань, Россия, 22-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии

(РОХМиНЭ). 14-Й Всероссийский конгресс “Клиническая электрокардиология”. VII-я Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России, 2021, Online, X Всероссийский съезд аритмологов, 2023 г., Москва, Россия, Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2023 г., Москва, Россия.

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 12.12.2023 (протокол № 6).

Внедрение

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и используются в научной и клинической практике Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 118 публикаций отечественных и зарубежных авторов, 1 приложения. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и иллюстрирована 13 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема внезапной сердечной смерти в современном мире

Внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет собой одну из самых значимых проблем современного здравоохранения. За последние 2 десятилетия частота ВСС, в частности среди пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, снизилась [8]. Однако несмотря на проводимую профилактику, многочисленные мероприятия, направленные на раннее выявление сердечно-сосудистой патологии, меняющийся подход к лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, смерть от ВСС остается на крайне высоком уровне и является наиболее распространенной причиной среди всех смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, составляя примерно 50% из них [1]. В США в 2020 году на долю ВСС пришлось 13% (436 852 из 2 854 838 случаев) всех выданных сертификатов по поводу смерти от всех причин [9]. В то же время остановка сердца, не приведшая к смертельным исходам, не учитывается в данной статистике и только увеличивает распространенность данного патологического явления. По данным Министерства Здравоохранения в Российской Федерации до 250-300 тыс. человек в год погибает от ВСС [10,11]. Риск ВСС увеличивается с возрастом и более выражен в мужской популяции. Установлено, что примерно в 50% случаев ВСС имеет аритмогенный генез [12] на фоне различной этиологии заболеваний.

1.2 Этиологические факторы внезапной сердечной смерти

Основной этиологической единицей ВСС (примерно в 75% случаев) является установленная ранее или впервые выявленная при аутопсии ишемическая болезнь сердца. Второй по распространенности этиологией являются неишемические кардиомиопатии (10-15%), включающие в себя дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), декомпенсированное «гипертоническое сердце» (ДГС), гипертрофическую

кардиомиопатию, аримогенную кардиомиопатию правого желудочка. В то же время на долю наследственных каналопатий, таких как синдромы удлинённого и укорочённого QT, синдром ранней реполяризации, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ), приходится около 10% ВСС [13].

Роль ИБС в возникновении ВСС увеличивается с возрастом и занимает лидирующую позицию у лиц старше 35 лет. Однако у пациентов младше 35 лет на первое место среди этиологических причин ВСС выходят генетически-детерминированные заболевания, такие как наследственные кардиомиопатии и каналопатии.

Зачастую установить основной этиологический компонент ВСС представляется трудным, в том числе по данным аутопсии. Это может быть связано как с сочетанием нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, что более характерно для старшей возрастной группы, так и с отсутствием структурных изменений на фоне наследственных каналопатий, приема лекарственных препаратов, интоксикации различными веществами.

1.3 Патогенетические механизмы развития внезапной сердечной смерти у пациентов со структурной патологией сердца.

После инфаркта миокарда в ЛЖ возникают три структурно различные области. Центральная область представляет собой непосредственную зону инфаркта, подвергшуюся ишемии, и в большинстве случаев реперфузии, где некротизированная ткань миокарда ЛЖ замещается фиброзом с образованием рубца, за счет чего сохраняется целостность стенки ЛЖ. Вокруг рубцовой зоны находится переходная пограничная зона, которая подвергалась относительной ишемии и имеет коллатеральную перфузию. В данной области зона сохраненных кардиомиоцитов, перемежается с участками фиброза. Наиболее отдаленная область

от зоны фиброза, которая не пострадала от инфаркта, - зона сохранного миокарда, которой приходится компенсировать потерю мышечной массы в результате произошедшего инфаркта. Кардиомиоциты в пограничной зоне подвергаются существенному ремоделированию в связи с прогрессирующими изменениям нагрузки на желудочки и локальному напряжению стенки, приводящему к аномальному напряжению, в результате чего формируются кардиомиоциты, отличающиеся от областей сохранного миокарда. Кроме того, в данной области происходят существенные изменения в вегетативной иннервации. Сердечные симпатические нервные волокна также подвергаются ишемическому повреждению и некрозу в области инфаркта, что приводит к денервации [14,15]. Аналогичные процессы в меньшей степени наблюдаются и в пограничной зоне. Здесь выжившие нейроны пытаются регенерировать и прорасти, что приводит к гетерогенной иннервации. Нейроны в неинфарктной области также подвергаются нейрональному ремоделированию [16]. В результате всех вышеописанных процессов формируется основа для возникновения аритмий. На вышеописанном субстрате за счет инициирующих событий, например, адренергической активации, ишемии, механической нагрузки и электролитных нарушений, создается пусковой механизм для аритмий, обычно приводящий к возникновению желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) вследствие автоматизма, триггерной активности либо на фоне механизма re-entry. Повышенный симпатический тонус, неоднородная иннервация в результате возникновения денервации-реиннервации пограничной зоны являются одним из основных факторов инициации аритмий путем генерации ЖЭС. Наиболее часто при наличии рубцовых изменений ЖЭС возникают вследствие re-entry. А центральную роль в поддержании аритмии играет пограничная зона. Считается, что структурные препятствия в виде рубцовой области или зоны фиброза вызывают замедление проводимости, что приводит к тому, что электрическая активация распространяется зигзагообразно через лабиринт пограничной зоны вокруг рубца, тем самым позволяя формироваться цепям повторного входа. Кроме того, измененная

электрофизиология кардиомиоцитов, а также механоэлектрическая связь в пограничной зоне считается критической для функционального однонаправленного блока в цепи повторного входа [17,18]. Описанный аритмогенный субстрат может приводить к возникновению нескольких цепей ре-ентри, а также к разветвлению выходов из цепи ре-ентри, что выражается в виде полиморфной ЖТ. При фибрилляции желудочков (ФЖ) конечной точкой этих взаимодействий является дезорганизация активации миокарда желудочков на множество нескоординированных ре-ентри цепей.

Процесс ремоделирования ЛЖ, с которым сталкиваются пациенты с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза, характеризуется изменениями во внеклеточном матриксе, включая образование фиброзной ткани. Зона, окружающая область фиброза, представляет собой гетерогенную среду, где сосуществуют ткани с различными уровнями фиброза, в результате чего образуется как жизнеспособный, так и нежизнеспособный миокард. Этот фиброз миокарда может служить субстратом для ЖТА, где медленная и неоднородная проводимость может способствовать возникновению механизма ре-ентри, увеличивающего вероятность развития злокачественных ЖТА [19].

Таким образом, основную роль в возникновении и поддержании ЖТА играют зоны фиброза или рубца миокарда совместно с факторами, представленными на рисунке 1.

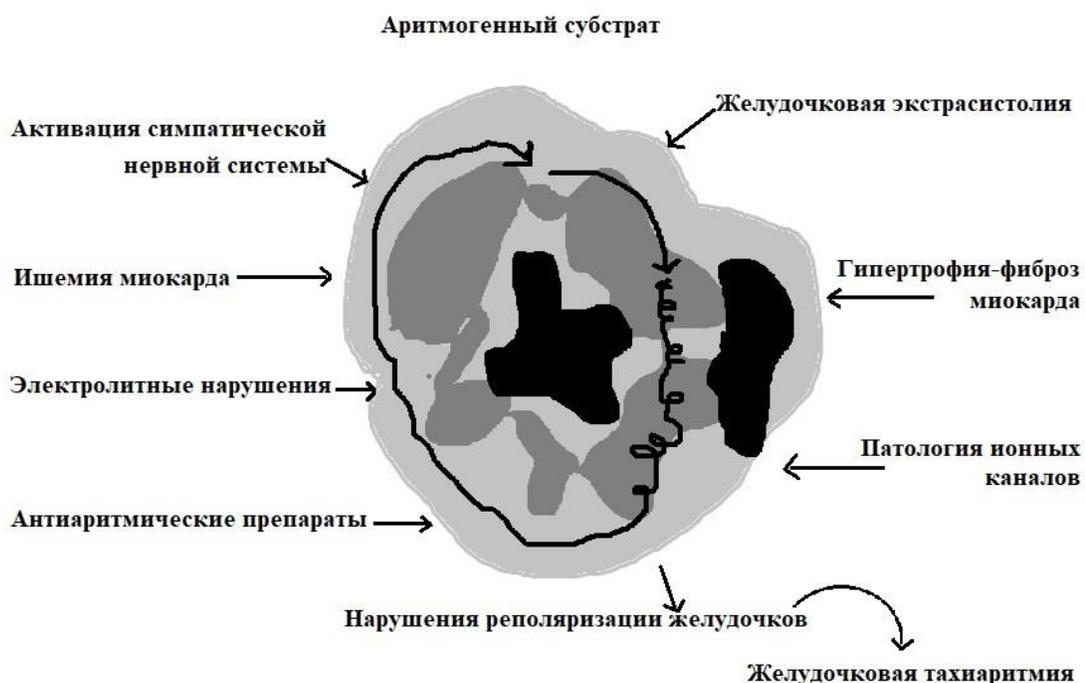


Рисунок 1 - Факторы, инициирующие и поддерживающие возникновение желудочковых тахиаритмий

1.4 Стратификация риска ВСС в современной кардиологии

Наиболее эффективным первым этапом стратификации риска ВСС является оценка индивидуального риска. Он строится как на наличии сердечно-сосудистой и иной патологии (ИБС, ХСН, фибрилляция предсердий (ФП), ЖЭС, сахарный диабет (СД) II типа, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек), наличии семейного анамнеза ВСС, в т.ч. при отсутствии диагностированного генетического заболевания, так и на основных факторах сердечно-сосудистого риска (мужской пол, возраст, избыточный вес, гиподинамия). Кроме того, большое внимание должно быть уделено инструментальным методам исследования, в частности ЭКГ-параметрам, таким как длительность и морфология комплекса QRS,

длительности интервала QT, QTс, дисперсии интервала QT, вариабельности ритма сердца. Должную роль играют и лабораторные показатели крови, такие как уровень креатинина, глюкозы, калия и магния, тиреотропного гормона, С-реактивного белка, NT-proBNP.

1.5 Прогностическая роль эхокардиографии

Колоссальная роль эхокардиографии (ЭхоКГ) в индивидуальной оценке риска ВСС не вызывает никаких сомнений. ЭхоКГ является наиболее доступным и распространенным методом диагностики структурных заболеваний сердца, позволяющим с достаточно высокой точностью оценить диастолическую и систолическую функции сердца, локальные изменения сократимости миокарда, наличие врожденных и приобретенных пороков сердца, в т.ч. клапанной патологии.

Наибольшую значимость в оценке риска возникновения ЖТА как у пациентов с ишемической, так и неишемической кардиомиопатиями долгое время представляло исключительно значение ФВ ЛЖ менее 30-35%. Согласно современной классификации на основании значений ФВ ЛЖ выделяют:

- ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $< 40\%$;
- ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ 40-49%;
- ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ [20].

Значение ФВ ЛЖ менее 40% свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и повышенном риске ВСС, что подтверждается рядом исследований [21,22,23,24]. По данным крупного исследования Shen и соавт. ВСС явилась исходом у 8,9% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (медиана 28%) на фоне различной структурной патологии сердца в течение 3 летнего периода наблюдения [8]. В то же время до 70% всех ВСС происходит у пациентов с ФВ ЛЖ $> 30\%$ [2]. Оба исследования проводились на пациентах без имплантированных устройств с функцией дефибриллятора. В 2019 году опубликовано исследование DANISH

свидетельствующее о том, что необходим более тщательный отбор кандидатов для КВД-терапии с целью первичной профилактики ВСС у пациентов с неишемической этиологией структурного поражения миокарда ЛЖ [25]. Примерно то же время, в 2020 году, были опубликованы отдаленные результаты исследования SCD-HeFT, сообщающие о 10-летней смертности от всех причин пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне терапии КВД, либо на терапии амиодароном, либо без применения данных методов лечения. Согласно представленному исследованию у пациентов с ишемической кардиомиопатией выживаемость в группе с КВД была значимо выше, чем в группе плацебо (ОР:0,81; 0,95% доверительный интервал (ДИ): 0,69-0,95; $p=0,009$). Однако у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией смертность статистически не различалась в группе КВД против группы плацебо (ОР:0,97; 0,95% ДИ: 0,79-1,2; $p=0,802$) [26]. Таким образом, оценка риска ВСС должна строиться не только на значении ФВ ЛЖ, но и на других параметрах, особенно у пациентов с неишемической кардиомиопатией.

Кроме того, оценка ФВ ЛЖ при помощи ЭхоКГ имеет ряд ограничений, которые определяются уровнем качества используемого прибора и ультразвукового датчика, опытом специалиста, выполняющего исследование, наличием сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, конституционные особенности пациента, ожирение). Указанные ограничения могут приводить к интра- и межоператорской разнице в определении значения ФВ ЛЖ и могут существенно повлиять на стратификацию риска ВСС.

1.6 Прогностическая роль спекл-трекинг ЭхоКГ

Параметры СТЭхоКГ позволяют более точно оценивать систолическую функцию миокарда. В настоящее время они активно внедряются в практическую кардиологию и зачастую являются первыми маркерами развивающейся систолической дисфункции миокарда, в частности ЛЖ. Они позволяют судить о

наличии нарушения систолической функции ЛЖ, когда ФВ ЛЖ еще долгое время остается сохранной [27,28].

1.6.1 Методика спекл-трекинг ЭхоКГ и оценка продольной деформации миокарда

СТЭхоКГ - методика, позволяющая более точно и прицельно, нежели ФВ ЛЖ, изучить как локальные, так и глобальные изменения миокарда. Оценка проводится на основании выявления изменения положения «спеклов» - следов или «точек», в течение всего цикла сердечных сокращений (рисунок 2). В свою очередь для сегментарной оценки программным обеспечением выполняется объединение спеклов в функциональные блоки [29], изменение положения которых преобразуется далее в численное и цветовое значения. Деформация представляет собой показатель, который оценивает процент изменения анализируемого сегмента по отношению к его первоначальным размерам.

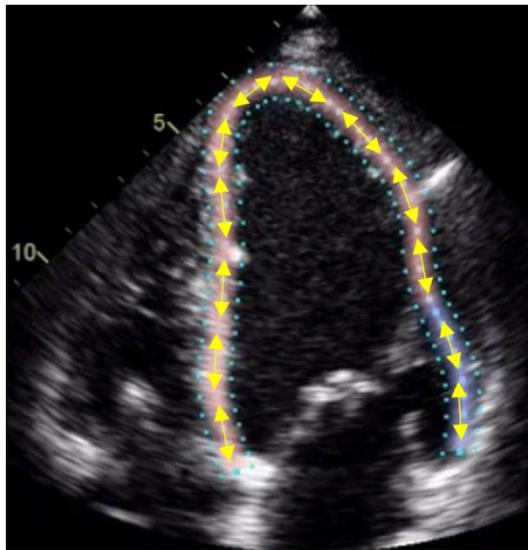
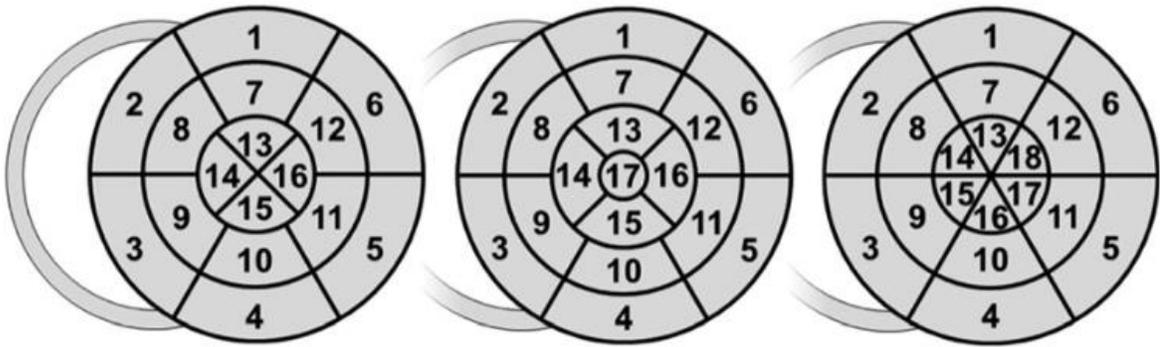


Рисунок 2 - Расчет продольной деформации левого желудочка

Анализ деформации может быть проведен в продольном, радиальном и циркулярном направлениях. Для оценки продольной деформации всех сегментов миокарда ЛЖ необходимы эхокардиографические изображения в 3 апикальных

позициях (двухкамерной, трехкамерной и четырехкамерной) с ЭКГ-синхронизацией. Кроме того, запись изображений должна включать минимум 3 цикла сердечных сокращений для исключения артефактов записи, которые могут быть расценены программным обеспечением как изменение положения спеклов. GLS представляет собой усредненное значение продольной деформации каждого проанализированного сегмента. При этом в зависимости от программного обеспечения количество сегментов, на которые делится миокард, может различаться (рисунок 3).



А – 16-сегментарная модель, Б – 17-сегментарная модель, В – 18-сегментарная модель

Рисунок 3 - Модели разделения миокарда левого желудочка на сегменты [30]

Согласно данным крупного метаанализа Yingchoncharoen и соавт. с суммарной выборкой 2597 человек референсными значениями продольной деформации являлись значения от $-15,9$ до $-22,1$ % (среднее $-19,7$ %; 95 % ДИ от $-20,4$ до $-18,9$ %) [31].

Механическая дисперсия является временным критерием оценки достижения пика продольной деформации каждого сегмента от начала сокращения ЛЖ и выражается в виде стандартного отклонения. Согласно исследованию Aagaard и соавт., проведенном на 2529 лицах, рожденных в 1950 году, у 594 людей здоровой подгруппы всей исследуемой популяции среднее значение МД ЛЖ составило $35,7 \pm 12,7$ мс [32]. Сходные данные были получены Rodriguez -Zanella и соавт,

обследовавших 303 здоровых добровольцев. Среднее значение МД ЛЖ, полученное в данном исследовании, составило 34 ± 10 мс, с верхней границей - 56 мс [33]. Более высокие значения были получены в исследовании Perry и соавт, где у здоровой популяции значение МД ЛЖ составило 53 ± 11 мс [34].

Ряд преимуществ СТЭхоКГ позволяет считать данную методику достаточно перспективной в разных направлениях кардиологии, так СТЭхоКГ оценивает именно истинную деформацию различных сегментов миокарда, а не функцию желудочка в целом, как значение ФВ ЛЖ. Параметры СТЭхоКГ более чувствительны к ранним изменениям биомеханики и сократимости левого желудочка и могут свидетельствовать об их нарушении еще до изменения значений ФВ ЛЖ [35]. Достаточно важно, что данный метод имеет высокую внутри- и межоператорскую воспроизводимость, что не находит отражения при оценке ФВ ЛЖ [36]. Также наличие акустических маркеров при СТЭхоКГ позволяет более точно изучить механику отдельных участков миокарда по сравнению с показателем деформации, оцениваемой при помощи тканевой доплерографии [37].

Несмотря на очевидные преимущества СТЭхоКГ, у данного метода есть ограничения, которые могут уменьшить его потенциал. Для проведения СТЭхоКГ необходимо приобретение дополнительного оборудования, а сами расчеты производить на отдельной рабочей станции в режиме постобработки, что требует больших временных затрат. Низкое качество изображений, нечеткость определения границ эндокарда может привести к неверным расчетам показателей СТЭхоКГ. Однако наиболее важным ограничением является разница в значениях МД ЛЖ, получаемых при обработке разными программными обеспечениями [38], что может привести к неверной интерпретации полученного результата.

1.6.2 Роль параметров спекл-трекинг ЭхоКГ в оценке риска возникновения ЖТА

Первые сообщения о возможностях применения параметров СТЭхоКГ для прогнозирования риска ЖТА у пациентов со структурной патологией миокарда датируются 2010 годом. Наугаа и соавт., опираясь на свое исследование, в котором была выявлена связь между МД ЛЖ и ЖТА у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, провели проспективное исследование на 85 пациентах с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и имплантированными КВД [39]. Они предположили, что нарушение возбуждения и проведения в разных сегментах миокарда ЛЖ, приводящее к гетерогенности в сократительной функции миокарда, может быть более точно оценено с помощью сегментарной продольной деформации, что в свою очередь может отразиться в более глобальном маркере - МД ЛЖ. Было выявлено, что значения МД ЛЖ больше в группе пациентов с зарегистрированными ЖТА ($n=38$) за 2,3 года наблюдения, нежели у пациентов без зарегистрированных ЖТА (85 ± 29 мс и 56 ± 13 мс, соответственно, $p<0,001$). При этом ФВ ЛЖ в обеих группах достоверно не различалась. Кроме того, при анализе пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$ GLS отражала лучшую сократительную функцию ЛЖ в группе пациентов без аритмических событий, по сравнению с пациентами с ЖТА ($-14,0\pm 4,0\%$ и $-12,0\pm 3\%$, соответственно, $p=0,05$).

В 2012 году Наугаа и соавт. представили работу, оценивающую роль параметров СТЭхоКГ у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией [40]. В результате наблюдения не менее 6 месяцев (медиана 22 месяца) за 94 пациентами со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ и конечно-диастолическим размером ЛЖ более 30 мм/м², 12 пациентов (14%) имели зарегистрированный эпизод ЖТА, 6 пациентов (6%), включая трансплантацию сердца, имели смертельный исход от всех причин. В данном исследовании группы были неоднородны по значению ФВ ЛЖ ($p=0,01$), ее оптимальным отрезным

значением являлось значение 40% с чувствительностью 92% и специфичностью 45%. При этом клинически используемый критерий ФВ ЛЖ < 35% обладал чувствительностью 75% и специфичностью 54%. Кроме того, статистически значимая разница прослеживалась в показателях конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ($p < 0,001$). GLS была хуже у пациентов с ЖТА, нежели без них ($-12,3 \pm 5,2\%$ и $-6,4 \pm 3,3\%$, соответственно, $p < 0,001$) и имела сильную корреляционную связь с ФВ ЛЖ ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Значения МД ЛЖ были больше у пациентов с ЖТА при сравнении с пациентами без ЖТА (98 ± 43 мс и 56 ± 18 мс, соответственно, $p < 0,001$). МД ЛЖ > 72 мс определяет аритмические события с чувствительностью 67% и специфичность 89% (площадь под ROC-кривой 0,8 (95% ДИ: 0,65-0,95)). Было установлено, что МД ЛЖ является независимым от ФВ ЛЖ предиктором ЖТА (относительный риск (ОР) 1,28; 95% ДИ: 1,11-1,49; $p = 0,001$).

В 2020 году группа ученых во главе с Kawakami опубликовали крупный мета-анализ. В работу вошли 3198 пациентов с различной патологией сердца из 12 опубликованных исследований [4]. 387 (12%) из них имели события ЖТА в течение последующего наблюдения. Установлено, что пациенты с ЖТА имели большее значение МД ЛЖ, чем пациенты без них (ОР -20,3мс; 95% ДИ: 13,2-27,3; $p < 0,01$). Каждое увеличение МД на 10 мс было ассоциировано с увеличением риска возникновения ЖТА (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,09-1,29; $p < 0,01$). Только в одном исследовании, включенном в данный мета-анализ, Neigishi и соавт. МД ЛЖ не показала себя, как маркер ЖТА, у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией ($p = 0,17$). Помимо этого, в мета-анализе оценивались оптимальное отрезное значение, площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность МД ЛЖ, которые составили 47-101 мс; 0,69-0,84; 38-91% и 55-92%, соответственно. В то время как GLS по данным большинства исследований статистически не различалась в обеих группах (ОР 1,35; 95% ДИ 0,84-2,14; $p = 0,21$).

В исследовании Biering-Soren с соавт. была изучена прогностическая значимость не только параметров GLS и МД ЛЖ, но и параметров продольной деформации 4 стенок ЛЖ: передней, перегородочной, нижней и боковой [41]. Значение МД ЛЖ в данном анализе не показало статистически значимой разницы при сравнении пациентов с ЖТА и без ЖТА ($p=0,53$). Однако стоит отметить, что у пациентов с ЖТА было более выраженное нарушение сократительной функции ЛЖ по сравнению с пациентами без ЖТА, как по данным ФВ ЛЖ ($28,3\pm 3,4$ и $29,5\pm 3,4$, соответственно, $p<0,001$), так и по данным GLS ($-8,1\pm 2,7$ и $-9,1\pm 2,9$, соответственно, $p<0,001$). Было установлено, что значение продольной деформации нижней стенки ЛЖ, а именно значение -7% , наилучшим образом разграничивает пациентов с высоким и низким риском ЖТА на фоне ишемической кардиомиопатии с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ и длительностью комплекса QRS ≥ 130 мс.

Интерес представляют результаты, полученные Guerra F и соавт., характеризующие вклад GLS в оценку риска возникновения ЖТА [5]. Значение GLS было достоверно хуже в группе пациентов с последующими срабатываниями устройств с функцией дефибрилятора, нежели без них ($-6,7\pm 3,7$ и $-8,5\pm 4,1$, соответственно, $p=0,009$). Однако, показатель МД ЛЖ не показал статистически значимых различий в группе пациентов с ЖТА и без ЖТА ($p=0,989$), что как предполагают авторы может быть связано с неоднородностью этиологической группы и большим включением в исследование пациентов с неишемической кардиомиопатией.

Однако согласно результатам проспективного исследования Melicheva и соавт., включившем 290 пациентов как с ишемической ($n=207$), так и неишемической ($n=83$) дилатационной кардиомиопатией и сниженной ФВ ЛЖ (31 ± 6)%, значения GLS и МД ЛЖ в группе с ишемической и неишемической дилатационной кардиомиопатией статистически не различались ($p=0,23$ и $p=0,7$, соответственно) [42]. При этом, у пациентов с ЖТА была выявлена как худшая

систолическая функция ЛЖ по сравнению с пациентами без ЖТА по данным значения GLS ($9,3 \pm 3,8$ и $-10,7 \pm 3,1$, соответственно, $p < 0,01$), так и большие значения МД ЛЖ (75 ± 30 и 62 ± 17 , соответственно, $p = 0,01$).

В европейских клинических рекомендациях 2022 года упоминается, что МД ЛЖ может быть связана с повышенным риском возникновения ЖТА [1]. Однако точные оптимальные отрезные значения данного параметра остаются не определенными, в связи с чем ее применение в качестве дополнительного маркера ЖТА в настоящее время ограничено и диктует необходимость продолжения исследований в данной области.

1.7 Прогностическая роль магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием гадолинием

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием представляет собой наиболее изученный, точный и воспроизводимый метод для измерения глобальной и регионарной систолической функции предсердий и желудочков, выявления отека, фиброза и инфильтрации миокарда, дефектов перфузии. Данный вид диагностики особенно важен для уточнения этиологии кардиомиопатии, ишемической или неишемической. В современных европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЖТА и профилактики ВСС МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием рекомендовано всем пациентам с дилатационной кардиомиопатией для уточнения этиологии и риска ЖТА/ВСС с классом рекомендаций IIА.

В 2017 году был опубликован мета-анализ Марсо и соавт., включавший 2948 пациентов из 39 исследований с ДКМП и ФВ ЛЖ от 20% до 43%. Наличие отсроченного контрастирования гадолинием является сильным и независимым маркером аритмических событий (отношение шансов (ОШ): 4,3; $p < 0,001$) [43].

В исследовании 2021 года Marco и соавт. на 1165 пациентах с ДКМП с длительностью наблюдения 36 месяцев была вновь показана высокая роль отсроченного контрастирования гадолиния в оценке риска возникновения ЖТА (ОШ 9,7; $p < 0,001$) [44]. Эпикардальное, трансмуральное отсроченное контрастирование гадолинием и отсроченное контрастирование гадолинием свободной стенки ЛЖ в комбинации с межжелудочковой перегородкой (МЖП) были ассоциированы с повышенным риском возникновения ЖТА. Был предложен алгоритм 4 категорий артериологического риска:

1. Низкий риск - отсутствие отсроченного контрастирования гадолинием с ФВ ЛЖ $> 20\%$;
2. Средний - низкий риск - наличие отсроченного контрастирования миокарда без контрастирования зон с повышенным риском и ФВ ЛЖ $> 35\%$;
3. Средний - высокий риск - наличие отсроченного контрастирования миокарда с зонах с повышенным риском и ФВ ЛЖ $> 35\%$ либо отсутствие отсроченного контрастирования гадолинием и ФВ ЛЖ $\leq 20\%$;
4. Высокий риск - наличие отсроченного контрастирования гадолинием и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

Стоит отметить, что данный алгоритм не отражен в современных рекомендациях. МРТ является более чувствительным методом диагностики, нежели стандартная эхокардиография, однако, имеет ряд недостатков. Ограничениями к проведению МРТ являются: наличие металлических элементов, устройств в теле, в том числе МР-незащищенный электрокардиостимулятор, невозможность пациента длительное время находится в неподвижном состоянии в горизонтальном положении (например, декомпенсация ХСН), клаустрофобия, вес пациента более 130 кг. При необходимости проведения исследования с применением контрастных препаратов противопоказаниями будут являться наличие аллергической реакции и выраженное нарушение функции почек, что нередко встречается у пациентов с

ХСН. Кроме того, оснащение медицинских учреждений МРТ-аппаратами гораздо ниже, чем приборами ЭхоКГ.

1.8 Прогностическая роль ХМЭКГ

1.8.1 Желудочковая эктопическая активность

Как уже было указано ранее, ЖЭС могут стать одним из триггеров для возникновения ЖТА. Однако стоит учитывать, что наличие ЖЭС может встречаться и среди относительно здоровых пациентов. В 1971 году была предложена классификация желудочковой эктопической активности по V.Lowm и M. Volf, однако с течением времени она не показала свою прогностическую ценность в рамках стратификации риска ВСС [45]. Большие перспективы представляет анализ турбулентности сердечного ритма, расчет которого производится на основании колебания длительности интервалов RR после спонтанной ЖЭС. При анализе данного метода проводится определение начала турбулентности - TO, являющегося величиной учащения синусового ритма после ЖЭС по сравнению с частотой синусового ритма до возникновения ЖЭС, а также определение наклона турбулентности - TS, который представляет собой интенсивность замедления синусового ритма после ЖЭС. Данная методика строится на активации спонтанного симпатического торможения вследствие активации барорефлекса повышенным артериальным давлением, вызванным увеличением наполнения желудочков, с последующей преходящей преобладающей активацией парасимпатической нервной системы [46]. Стоит отметить, что эффективность данной методики зависит от количества ЖЭС за время наблюдения, что на фоне проводимой в настоящее время оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) может быть недостижимым. Согласно ряду исследований турбулентность сердечного ритма является сильным независимым предиктором ВСС [47,48]. В то же время существует противоречащее исследование MADIT-II на 884 пациентах после ИМ с ФВ ЛЖ $\geq 30\%$. На основании

данной работы были сделаны выводы, что параметры турбулентности сердечного ритма не являются независимым предикторами ЖТА или ВСС [49].

1.8.2 Оценка интервала QT

Интервал QT на ЭКГ отражает процессы деполяризации и реполяризации. Замедление реполяризации желудочков выражается в удлинении интервала QT. По мере удлинения интервала QT увеличивается уязвимый период для индукции аритмии, что может приводить к повышенной восприимчивости к желудочковым тахиаритмиям [50]. Ряд исследований, проведенных с участием пациентов с перенесенным ИМ, показал отсутствие прогностической значимости параметра продолжительности интервала QT в рамках определения риска возникновения ЖТ [51,52] Напротив, исследование, в котором сравнивались 17 пациентов, умерших от ЖТА, с 51 выжившими после ЖТА, показало, что средняя продолжительность QRS и среднее значение интервала QT являются независимыми факторами риска развития аритмии и, в конечном счете, сердечной смерти [53]. Оценка интервала QT может быть полезна у группы пациентов, однако, не у всех его можно рассматривать как единственный предиктор ВСС.

1.8.3 Дисперсия интервала QT

Интерес представляет также оценка дисперсии интервала QT. В одном из исследований было показано, что увеличение дисперсии интервала QT приводит к повышению сердечно-сосудистого риска [54]. В исследовании Magia и соавт. было выявлено, что дисперсия QT(оконч) имеет связь с ЖТА ($p < 0.005$), в то время как дисперсия QT(верх) не имеет связи с ЖТА у пациентов с ДКМП [55]. Однако большой доказательной базы о взаимосвязи данного показателя с риском возникновения ЖТА нет.

1.8.4 Длительность комплекса QRS

Оценка длительности комплекса QRS в ряде исследований не показало значимой связи с риском возникновения ЖТА [56], однако данный показатель может влиять на смертность от всех причин [57]. Кроме того, интерес представляет параметр стандартного отклонения длительности комплекса QRS в течение суток, который на настоящее время не получил широкого распространения. Другой показатель, имеющий на наш взгляд большой потенциал в определении риска развития ЖТА, является параметр «наклон QRS/RR». Ранее в исследованиях было выявлено, что длительность комплекса QRS зависит от ЧСС. Учеными было высказано предположение, что укорочение комплекса QRS в ответ на повышение ЧСС является физиологической нормой и вероятнее всего связано с действием симпатической нервной системы [58]. Исследований, направленных на определение роли показателя «наклон QRS/RR» в риске возникновения ЖТА, ранее проведено не было. Таким образом, представлялось крайне важным определить возможности данного показателя, отражающего влияние симпатической иннервации, на частоту возникновения ЖТА.

1.8.5 Микроальтернация зубца T

Микроальтернация зубца T является признаком электрической нестабильности миокарда желудочков. Она проявляется при нарушении в обмене внутриклеточного кальция, что в свою очередь может предрасполагать пациентов к ЖТА. Существует два общепринятых метода оценки микроальтернации зубца T - метод спектрального анализа и метод скользящей кривой. По данным исследования Chow и соавт среди 768 пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне ИБС у 514 (67%) пациентов с выявленным неотрицательным результатом теста на микроальтернацию зубца T был выше риск как смерти по всем причинам (ОР 2,24, 95% ДИ 1,34-3,75, $p=0,002$), так и аритмической смерти (ОР 2,29, 95% ДИ 1-5,25, $p=0,049$) [59]. Стоит

отметить, что оценка микроальтернации зубца Т в данном исследовании выполнялась при проведении теста с физической нагрузкой. В работе Sakaki и соавт. исследовалась микроальтернация зубца Т методом скользящей кривой у пациентов с ишемической (n=195) и неишемической кардиомиопатией (n=100) [60]. Было установлено, что у пациентов, умерших от кардиальных причин (n=27), среди выявленных факторов риска (возраст, ХСН III-IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), неустойчивые ЖТ, микроальтернация зубца Т, СД 2 типа и хроническая болезнь почек) именно микроальтернация зубца Т в многофакторном анализе имела наибольшую прогностическую ценность (ОР 17,1, p< 0,0001). В 2011 году был опубликован мета-анализа Calo и соавт., в котором было выявлено, что прогностическое значение микроальтернации зубца Т в риске возникновения ЖТА одинаково как для пациентов с ишемической кардиомиопатией, так и для пациентов с неишемической кардиомиопатией [61]. В 2019 году Danilowicz-Szymanowicz и соавт. опубликовали данные работы на 198 пациентах ФВ ЛЖ, неотрицательный тест на микроальтернацию зубца Т и ХСН III ФК по NYHA были достоверно связаны с сердечной смертностью (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-0,99; p<0,024; ОР, 8,33; 95% ДИ 1,12-62,07, p<0,039; ОР, 3,24, 95% ДИ 1,32-8,00, p<0,010 соответственно) [62]. После корректировки на ФВ ЛЖ и класс NYHA неотрицательный результат теста на микроальтернацию зубца Т был значимым предиктором сердечной смертности с неишемической кардиомиопатией. Однако стоит отметить, что потенциальная способность микроальтернации зубца Т ставится под сомнения исследованиями, проведенным на пациентах со сниженной ФВ ЛЖ [63,64,65]. Исследование микроальтернации зубца Т было рекомендовано в 2011 году в качестве полезного предиктора сердечно-сосудистой смертности и ВСС у пациентов с ДКМП и ФВ ЛЖ > 40% [66], но было исключено из их последних рекомендаций в 2017 году [67].

1.8.6 Сигнал-усредненная ЭКГ

Сигнал-усредненная ЭКГ (СУ-ЭКГ) позволяет выявить аномальные участки медленного проведения миокарда желудочков, что является одним из компонентов для возникновения тахикардии по типу ре-ентри. Поздние потенциалы длительное время применялись в основном у пациентов с ишемической кардиомиопатией, но с течением времени их применение сокращалось [68]. Что касается ДКМП у 76 пациентов положительные поздние потенциалы были независимым показателем ВСС ($p=0,002$) и сердечной смертности ($p=0,003$), в то же время они не были предикторами сердечной недостаточности [69]. Полученные данные были сопоставимы с результатами Mancini и соавт. [70]. Среди 114 пациентов с ДКМП у 66 пациентов были нормальные показатели СУ-ЭКГ, у 20 пациентов были получены данные за наличие поздних потенциалов, тогда как у 28 пациентов регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Было установлено, что при незарегистрированных поздних потенциалах годовая выживаемость совместно с отсутствием ЖТ или ВСС составляла 95%, а при наличии поздних потенциалов на СУ-ЭКГ только в 39%. Положительная корреляция аномальных поздних потенциалов с возникновением ВСС и/или ЖТА была обнаружена в большинстве соответствующих исследований, к сожалению, без столь высокой положительной прогностической ценности [71,72,73]. Таким образом, СУ-ЭКГ может быть использована в качестве одного из дополнительных маркеров ВСС, однако, в качестве основного маркера ее использование крайне ограничено.

1.9 Прогностическая роль уровня биомаркеров сердечной недостаточности BNP, NT-proBNP и sST2

Уровни NT-proBNP и мозгового натрийуретического пептида (BNP) могут вносить свой вклад в стратификацию риска ВСС. Это связано с тем, что концентрации данных биомаркеров СН повышается в крови в ответ на растяжение

миокарда, что в свою очередь может быть одной из причин возникновения ЖТ и ее последующей трансформации в ФЖ. В 2016 году на популяции исследования MADIT-CRT, включающей 1197 пациентов с СРТ или СРТ-Д, Medina и соавт. установили, что повышенный исходный уровень BNP и его повышенный уровень через 1 год от начала исследования ассоциированы с высоким риском ЖТ/ФЖ (OR=1,36, p=0,026 и OR=1,79, p<0,001, соответственно) [74]. Пациенты с СРТ-Д, со снижением уровня BNP в динамике более чем на треть от исходного значения, имели гораздо меньший риск ЖТ/ФЖ (OR = 0,61, P =0,021) и ЖТ/ФЖ или смерти (OR = 0,45, p<0,0001) по сравнению с пациентами без таких изменений уровня BNP. В исследовании SAMI-GUIDE было показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией, ФВ ЛЖ < 30% и имплантированными КВД уровень NT-proBNP является как предиктором ЖТ/ФЖ и ВСС (OR=1,46, 95% ДИ:1,02-2,129, p=0,042) так и предиктором смерти от всех причин (OR 5,25, 95% ДИ: 2,725-10,142, p<0,001) [75]. Однако стоит отметить, что уровни BNP и NT-proBNP зависят от возраста, наличия фибрилляции предсердий, дисфункции правого желудочка, ожирения, почечной недостаточности, анемии, сепсиса.

Другим достаточно перспективным маркером является растворимый супрессор туморогенности 2-го типа (sST2), который в свою очередь в отличие от BNP и NT-proBNP не столь чувствителен к возрасту пациентов, массе тела, наличию ФП и функции почек. Повышение концентрации sST2 более 35 нг/мл (Presage ST2 assay), свидетельствует о наличии декомпенсации ХСН, то есть об истощении системы, способствующей торможению процессов ремоделирования миокарда желудочков под действием различных повреждающих факторов [76].

В исследовании Leroj arvi и соавт, включающем 1946 пациентов с ИБС и сохраненной ФВ ЛЖ, изучалась взаимосвязь между ВСС и концентрациями BNP, sST2, С-реактивным белком и Тропонином Т [77]. Было установлено, что за период наблюдения 76±20 месяцев 50 пациентов достигли первичной конечной точки -

ВСС. Повышенные уровни BNP ($p < 0,001$), sST2 ($p < 0,001$), С-реактивного белка ($p = 0,001$) и Тропонина Т ($p < 0,001$) были ассоциированы с ВСС. Наибольшей прогностической значимостью обладали маркеры со следующими оптимальными отрезными значениями sST2 $\geq 27,4$ нг/мл (ОР 2,7, 95% ДИ: 1,4-5,1, $p = 0,003$) и Тропонин Т ≥ 15 пг/мл (ОР 2,9, 95% ДИ: 1,5-5,6, $p = 0,002$).

В 2016 году было проведено исследование Skali и соавт. на 1820 пациентах с СРТ-Д из MADIT-CRT [78]. Длительность наблюдения составила 32,6 месяцев. Было выявлено, что повышенные уровни sST2 и NT-proBNP были ассоциированы с развитием ЖТ, ФЖ и смертью. Кроме того, было продемонстрировано, что пациенты исходно с более низкими уровнями sST2 характеризуются более выраженным снижением риска ЖТА и смерти при наличии имплантированных СРТ-Д ($p = 0,006$).

Помимо этого в исследовании Шлевкова и соавт. на подгруппе пациентов данной работы изучались возможности использования NT-proBNP и sST2 в многофакторной модели для прогнозирования наличия ответа у пациентов на применение имплантированных СРТ-Д. Было установлено, что предикторами такого ответа были: «1) наличие менее 3 сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца; 2) значение концентрации NT-proBNP в плазме крови исходно менее 3900 пг/мл; 3) передне-задний размер левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ; 4) значение концентрации sST2 в плазме крови исходно менее 50 нг/мл. Наличие 2 из 4 представленных выше признаков позволяло прогнозировать положительный результат применения СРТ с точностью 87%» [79].

1.10 Принципы первичной и вторичной профилактики ВСС

Профилактика ВСС представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития данного фатального исхода у лиц с высоким риском

ВСС (первичная профилактика), либо у лиц с наличием в анамнезе потенциально фатального эпизода (пароксизм устойчивой ЖТ, ФЖ и/или остановка сердца) - вторичная профилактика ВСС. Она включает в себя комплекс мероприятий, направленных на модификацию потенциально корригируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности развития потенциально фатальных ЖТА, преимущественно за счет медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, как основной, так и сопутствующей патологии.

1.10.1 Медикаментозная терапия и ее роль в профилактике ВСС

Как было указано выше, на фоне коррекции медикаментозной терапии частота ВСС за последние 20 лет снизилась, что свидетельствует об эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов с ХСН. Однако, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию ВСС у пациентов с ХСН остается на высоком уровне.

Всем пациентам со структурным заболеванием миокарда и ХСН показана ОМТ в максимально переносимых дозах следующими группами препаратов: ингибиторы неприлизина/ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (АРНИ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-блокаторы и ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера [20,80]. Как известно, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы приводит к запуску нейрогуморального механизма, который вызывает сердечную недостаточность. Со временем активация данных систем приводит к прогрессированию ремоделирования миокарда с запуском процессов фиброобразования и апоптоза. Блокада образования ангиотензина II и активации связанных с ним рецепторов играет важную роль в блокаде ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада [81]. В исследовании PARADIGM-HF, включавшем 8442 пациента с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, пациенты,

принимавшие сакубитрил/валсартан, показали меньшую смертность и частоту госпитализаций по сравнению с теми, кто принимал эналаприл [82]. К тому же прием сакубитрил/валсартана приводит к уменьшению числа госпитализаций при сохраненной ФВ ЛЖ по сравнению с лечением исключительно валсартаном [83]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов способствуют снижению как смертности от всех причин, так и сердечно-сосудистой смертности согласно мета-анализу, включившему 19333 пациентов [84]. А по данным мета-анализа, в который вошли исследования RALES, EPHESUS и EMPHASIS-HF прием спиронолактона и эплеренона снижают ВСС на 23% [85]. Опираясь на данные об эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) в отношении снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [86,87,88], в 2021 году был опубликован крупный мета-анализ, где было показано, что препараты данной группы снижают частоту ВСС у пациентов с ХСН со снижением относительного риска на 28% [89]. В то же время бета-блокаторы за счет снижения тонуса симпатической нервной системы оказывают влияние на процессы ремоделирования миокарда и процессы аритмогенеза. В крупном мета-анализе Al-Gobari и соавт. было показано, что бета-блокаторы снижают риск ВСС на 31%, сердечно-сосудистой смерти на 29% и смерти от всех причин на 33% [90].

К антиаритмическим препаратам, возможными к назначению у пациентов со структурной патологией миокарда вне зависимости от степени выраженности снижения сократительной способности миокарда относится амиодарон. Он относится к антиаритмическим препаратам III класса и является уникальным, сочетая в себе широкий спектр эффектов, свойственный большинству иных антиаритмических препаратов [91]. Эффективность амиодарона подтверждена многочисленными клиническими рандомизированными исследованиями [92]. Данный препарат также применяется для купирования пароксизмов ЖТА. Стоит отметить, что амиодарон, как любой антиаритмический препарат, обладает

проаритмогенным эффектом, кроме того у него имеется широкий спектр иных побочных эффектов [93], что может объяснять снижение ВСС и в то же время отсутствие статистически значимого снижения смерти от всех причин по результатам 11-летнего наблюдения при сравнении группы приема амиодарона с группой плацебо в исследовании SCD-HeFT [26].

Соталол относится к антиаритмическим препаратам III класса. Его применение допустимо у пациентов со структурными заболеваниями сердца, однако, он противопоказан у пациентов с наличием тяжелой ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, что ограничивает его назначение у пациентов, имеющих показания для первичной профилактики ВСС. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании Connolly и соавт. снижение риска развития шока от КВД наблюдалось при применении либо амиодарона в сочетании с бета-блокатором, либо соталола при сравнении с применением исключительно бета-блокатора (ОР 0,44; 95% ДИ 0,28-0,68; $p < 0,001$) [94]. Таким образом, назначение соталола может быть рассмотрено при наличии частой ЖЭС, неустойчивых ЖТА, а также наличия устойчивых ЖТА на фоне имплантированных устройств с функцией дефибриллятора, особенно у пациентов, имеющих противопоказания к применению амиодарона при отсутствии противопоказаний к назначению соталола.

1.10.2 Немедикаментозное лечение и профилактика ВСС

Наиболее эффективным методом профилактики ВСС, как первичной, так и вторичной являются имплантированные устройства с функцией дефибриллятора, такие как КВД и СРТ-Д. Это подтверждается исследованиями в данной области, согласно которым имплантированные КВД снижают риск смерти на 27-28% [95,96,97]. При решении вопроса об имплантации КВД важную роль играют ожидаемая продолжительность жизни, качество жизни и наличие коморбидных заболеваний. Кроме того, имплантация устройств с функцией дефибриллятора, как и

любое инвазивное вмешательство сопряжено с определенными рисками, как во время вмешательства, так и после, например инфекционный процесс, неадекватные срабатывания устройств, аллергические реакции на металл.

В настоящее время показаниями для имплантации КВД в рамках первичной профилактики у пациентов с ИБС и ПИКС являются:

1. наличие ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в сочетании с ХСН II-III ФК по NYHA на фоне ≥ 3 месяцев ОМТ, либо
2. наличие ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в сочетании с ХСН I ФК по NYHA на фоне ≥ 3 месяцев ОМТ.

В то же время у пациентов с неишемической кардиомиопатией согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ ФВ ЛЖ $< 35\%$ в сочетании с ХСН II-III ФК по NYHA на фоне ≥ 3 месяцев ОМТ является показанием для имплантации КВД в рамках первичной профилактики ВСС [20]. Исследование DANISH [97] способствовало пересмотру рекомендаций Европейского общества кардиологов, согласно которым имплантация КВД рекомендована всем пациентам с ДКМП при ФВ ЛЖ $< 50\%$ и наличием ≥ 2 факторов риска (синкопе, отсроченное контрастирование гадолинием при проведении МРТ сердца, индуцированные устойчивые ЖТА при проведении электрофизиологического исследования, генетические мутации в LMNA, PLN, FLNC и RBM 20 генах) с классом рекомендаций IIА [1].

С целью улучшения симптомов, качества жизни пациентов, снижения заболеваемости и смертности пациентам при наличии показаний к КВД и длительностью комплекса QRS $> 130-150$ мс с морфологией ПБЛНПГ рекомендована имплантация СРТ-Д [20].

В рамках вторичной профилактики ВСС имплантация КВД рекомендована пациентам с сердечной недостаточностью и зарегистрированной устойчивой ЖТА,

сопровождающейся нестабильной гемодинамикой, при отсутствии преходящих причин их развития на фоне ОМТ.

Наиболее распространенным методом лечения ЖТА в настоящее время является абляция желудочковых аритмий. Катетерная абляция рекомендована пациентам с непрерывным рецидивированием ЖТА, связанных с рубцовым поражением и лежащим в основе механизмом ре-ентри [1]. Было показано, что катетерная абляция крайне эффективна в предотвращении непрерывно рецидивирующих ЖТА и электрического шторма согласно ряду исследований [98,99,100].

1.11 Заключение

Несмотря на большое количество методов исследования, которые могут указывать на риск развития ВСС, шкала стратификации риска ВСС требует доработки с целью повышения ее чувствительности и специфичности. Оценка механической дисперсии и продольной деформации при помощи СТЭхоКГ представляется перспективным, однако требуется дальнейшее изучение, особенно в области определения оптимальных отрезных значений. Кроме того, интерес представляет оценка зависимости параметров механической дисперсии и продольной деформации ЛЖ и ее чувствительность в зависимости от этиологии структурной патологии миокарда. В проведенных ранее исследованиях анализировались данные параметры как отдельно у пациентов с ишемической кардиомиопатией и неишемической кардиомиопатией, так и в смешанной этиологической группе. Однако не проводилась прицельная оценка сегментарной продольной деформации в зависимости от этиологии структурного заболевания миокарда (ИБС/ПИКС и неишемическая кардиомиопатия) у пациентов как со сниженной, так и с промежуточной ФВ ЛЖ и высоким риском ВСС. Также в ранее проведенных исследованиях не был выполнен корреляционный анализ между

параметрами ХМЭКГ, изученных в данной работе и параметрами СТЭхоКГ. В исследовании PARAMOUNT была выявлена слабая корреляционная связь между продольной деформацией и уровнем NT-proBNP ($r=0,2$, $p=0,005$) у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [101]. Однако оценка взаимосвязи между уровнем sST2 и параметрами СТЭхоКГ не изучалась.

На основании накопленного опыта международных исследований, а также данной работы, предполагается, что комбинированный подход к обследованию пациентов с помощью СТЭхоКГ, ХМЭКГ и биомаркеров СН может способствовать созданию многофакторной модели, которая будет обладать большей чувствительностью и специфичностью, нежели существующие ныне, что позволит оптимальному отбору пациентов для проведения имплантации устройств в функцию дефибриллятора, подбора антиаритмической терапии и/или оперативного вмешательства по устранению источника желудочковой эктопической активности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Критерии включения и невключения в исследование

Исследование проводилось в 2020-2023 годах на базе ФГБУ «НМИЦК им.ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 262 заседания Комитета от 30 ноября 2020 года). Обследование и лечение пациентов соответствовало современным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследования являлись:

1. Возраст старше 18 лет
2. Наличие структурного заболевания сердца (постинфарктный кардиосклероз, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, декомпенсированное гипертоническое сердце)
3. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ (< 50%).
4. Наличие имплантированного устройства (кардиовертер-дефибриллятор, сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, электрокардиостимулятор) и/или документированных устойчивых пароксизмы ЖТА (мономорфная ЖТ, полиморфная ЖТ, ФЖ) при проведении ЭКГ, ХМЭКГ, а также при проведении стандартного протокола эндокардиальной стимуляции желудочков при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании.
5. Оптимальная медикаментозная терапия не менее 90 дней

Критериями невключения в исследование являлись:

1. Острый коронарный синдром, перенесенный менее чем за 40 дней до включения пациента в исследование;
2. Острый миокардит, перикардит, перенесенный менее чем за 90 дней до включения пациента в исследование;
3. ХСН IV ФК (по NYHA), а также острая декомпенсация ХСН;
4. Наличие кардиальной патологии, требующей выполнения экстренного или срочного оперативного вмешательства, таких как, аорто- и/или маммарокоронарное шунтирование, протезирование и пластика клапанов сердца, аневризмэктомия и другие;
5. Наличие противопоказаний к имплантации КВД и/или СРТ-Д;
6. Наличие постоянной атриовентрикулярной блокады III степени;
7. Наличие хирургических вмешательств на сердце, выполненных менее чем за 90 дней до включения пациента в исследование;
8. Рефрактерная и/или злокачественная артериальная гипертензия;
9. Острая соматическая и/или неврологическая патология;
10. Декомпенсация хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной системы, болезней печени, почек и других органов и систем организма;
11. Неспособность пациента понять смысл участия в исследовании и дать обоснованное согласие на участие в нем.

2.2 Характеристика исследуемой группы

В исследование вошли 113 пациентов (105 мужчин и 8 женщин), возраст 66 [59;73] лет (таблица 1). У 89 (79%) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца, среди них постинфарктный кардиосклероз был у 88 (99%) пациентов, ишемическая кардиомиопатия у 1 пациента (1%). Неишемической кардиомиопатией страдали 24 (21%) пациента, среди них, дилатационная кардиомиопатия была выявлена у 19 (79%) пациентов и декомпенсированное

гипертоническое сердце – у 5 (21%) пациентов. У всех 113 пациентов согласно критериям включения в исследование была диагностирована ХСН со сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ. При этом ХСН I ФК по NYHA имелась у 26 (23%) пациентов, II ФК по NYHA - у 51 (45%) пациента, III ФК по NYHA у 36 (32%) пациентов.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, 93 (82%) пациента имели показания для имплантации устройств с функцией дефибриллятора, как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики ВСС. Из них, у 66 (71%) пациентов были имплантированы КВД, 18 (19%) пациентам была проведена имплантация СРТ-Д в течение 1 недели после включения в исследование и проведения основных лабораторно-диагностических методов исследования. Другие 9 (10%) пациентов без наличия имплантированного устройства на момент включения в исследование были включены в работу в связи с зарегистрированными эпизодами устойчивых ЖТА. В течение 1 года им также была проведена имплантация КВД. У 20 (18%) пациентов, не имеющих высокий риск ВСС, были ранее имплантированы ЭКС.

Таблица 1 - Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	Все пациенты (n=113)
Возраст, лет	66,0 [59;73]
Пол мужской/женский	105 (93%)/ 8 (7%)
ИБС/ПИКС	89 (79%)
ДКМП	19 (17%)
ДГС	5 (4%)
Функциональный класс ХСН по NYHA	2 [2;3]
Тест 6-минутной ходьбой, м	395 [301;408]

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все пациенты (n=113)
Пароксизмальная ФП	40 (35%)
Постоянная форма ФП	21 (19%)
СД 2 типа	18 (60%)

Примечание: ДГС – декомпенсированное гипертоническое сердце, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ЖТА – желудочковые тахикардии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association.

2.3 Дизайн исследования

Согласно дизайну исследования (приложение А), длительность наблюдения за пациентами, включенными в работу, составляла не менее 12 месяцев. Всем пациентам исходно проводилось общеклиническое обследование, проведение теста 6-минутной ходьбы, определение уровня биомаркеров СН (NT-proBNP и sST2), проведение трансторакальной ЭхоКГ с оценкой стандартных показателей и параметров СТЭхоКГ, 12-канальное ХМЭКГ, проверка параметров работы имплантированных устройств, при их наличии.

По результатам клинико-инструментального обследования все пациенты были разделены на группы в зависимости от значения ФВ ЛЖ на основании текущих клинических рекомендаций по имплантации КВД в рамках первичной профилактики ВСС [20] (группа «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » и группа «ФВ ЛЖ 36-49%»). Все пациенты находились под наблюдением в течение не менее 12 месяцев. Через 6 и 12 месяцев после первого визита и далее – ежегодно пациенты с высоким риском ВСС проходили повторное обследование, аналогичное исходному. Статистический анализ данных проводился в исследуемых группах, между подгруппами в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА как выявленных исходно (на основании данных анамнеза), так и выявленных по результатам наблюдения.

Для решения 1-ой, 2-ой и 3-ей задач исследования пациенты группы «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ », а также пациенты группы «ФВ ЛЖ 36-49%» с наличием ЖТА были объединены в группу высокого риска ВСС согласно следующим критериям:

1) пациенты, имеющие значения ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (по данным ЭхоКГ) и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-III ФК (по NYHA) на фоне проведения оптимальной медикаментозной терапии (не менее 90 дней);

2) пациенты с ПИКС, имеющие значения ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ (по данным ЭхоКГ) и признаками ХСН I ФК (по NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (не менее 90 дней);

3) пациенты с наличием документированных устойчивых ЖТА и сниженной сократительной функцией ЛЖ – значениями ФВ ЛЖ $< 50\%$ (по данным ЭхоКГ).

Конечными точками исследования являлись:

1. Возникновение устойчивой ЖТА,
2. Окончание периода наблюдения за пациентами - 01.07.2023г.

2.4 Методы обследования

Всем пациентам на момент включения в исследование проводилось общеклиническое и лабораторно-диагностическое обследование. Оно включало:

- осмотр врача-кардиолога с оценкой общего состояния, уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, проведение теста 6-минутной ходьбой и определение степени выраженности ХСН;
- измерение уровня NT-proBNP и sST2. При наличии показаний проводилось определение уровня калия крови, гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т4))
- инструментальные методы обследования: ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ, проверка параметров работы

имплантированных устройств (при их наличии). При наличии показаний пациентам проводилась коронароангиография, МРТ сердца с контрастированием.

2.4.1 Общеклиническое обследование

До момента включения в исследование все пациенты были консультированы врачом-кардиологом с проведением сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни. Прицельное внимание уделялось пароксизмам ЖТА, их частоте возникновения, способам купирования, наличия корригируемых факторов риска, которые могли спровоцировать возникновение ЖТА, синкопальным состояниям, течению ХСН, особенно частоте возникновения острой декомпенсации ХСН, принимаемой медикаментозной и немедикаментозной терапии.

2.4.2 Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности

Для оценки функционального класса ХСН применялась общепринятая классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Кроме того, как дополнительный метод для оценки толерантности к физической нагрузке выполнялся тест 6-минутной ходьбы.

2.4.2.1 Тест 6-минутной ходьбы

Проводился в специально размеченном коридоре 7 кардиологического отделения ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ длиной 50 метров.

Пациенту было необходимо пройти за 6 минут наибольшее расстояние с максимально быстрой скоростью. Тест досрочно прекращался при появлении симптомов значимого ухудшения самочувствия - выраженной одышки, головокружения, выраженной слабости, болевого синдрома и др. Интерпретация результата представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Определение функционального класса ХСН по NYHA в зависимости от пройденной дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы [20]

Функциональный класс по NYHA	Пройденная дистанция, м
0 (отсутствие ХСН)	551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	менее 150

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность, NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

2.4.3 Определение уровней биомаркеров сердечной недостаточности

Всем пациентам производился забор крови натощак в утренние часы в лабораторные вакуумные пробирки для забора крови. Далее пробы центрифугировали в течение 20 минут при скорости 2500 оборотов в минуту. Определение биомаркеров проводилось в Отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ.

2.4.3.1 Исследование уровня NT-proBNP

Определение концентрации NT-proBNP проводилось в сыворотке крови с использованием электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью набора proBNP II (Cobas Roche Diagnostics, Germany). Диапазон измерений NT-proBNP: 5-35000 пг/мл.

2.4.3.2 Исследование уровня sST2

Образцы сыворотки крови в микропробирках типа Eppendorf в объеме 500 мкл подвергались немедленной заморозки. Хранение крови происходило при

температуре -70°C в лаборатории «Банк биологического материала». Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие для забора, хранения и использования биологических образцов для биобанкирования.

Анализ проводился на приборе Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450нм) с помощью тест-системы для иммуноферментного анализа The Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, San Diego, CA, USA) в соответствии с инструкцией. Чувствительность 1,8 нг/мл.

2.4.4 Трансторакальная эхокардиография и спекл-трекинг ЭхоКГ

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате General Electric Vivid E9 (США) с использованием датчика M5Sc-D и ЭКГ-синхронизацией. Запись изображений выполнялась из парастернального и апикального доступов в положении пациента на левом боку.

2.4.4.1 Стандартные показатели

Определялись значения следующих параметров: размер и объем ЛП, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), степени митральной, трикуспидальной, аортальной и легочной регургитаций, определение зон нарушения локальной сократимости с оценкой выраженности их нарушений. Измерение КДР ЛЖ и КСР ЛЖ проводилось из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ. Расчет КДО ЛЖ и КСО ЛЖ выполнялся из апикального доступа в 2- и 4-камерных позициях по методу дисков (модифицированный метод Симпсона). Для оценки систолической функции ЛЖ проводилось определение зон нарушения локальной сократимости и расчет ФВ ЛЖ по формуле:

$$\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}, \quad (1)$$

где КДО – конечно-диастолический объем,

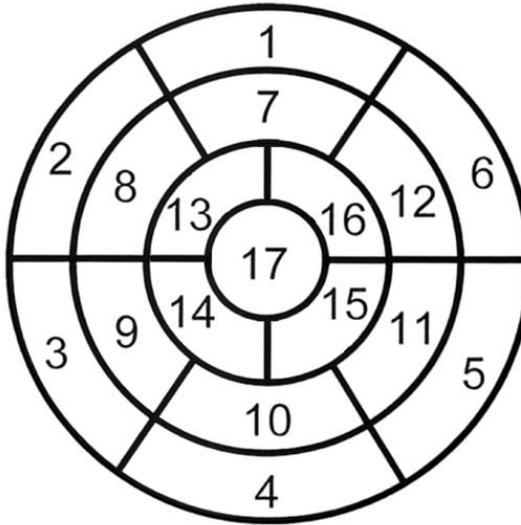
КСО – конечно-систолический объем.

Для определения диастолической функции ЛЖ в режиме импульсно-волновой доплерографии проводилось определение скоростей раннего (пик E) и позднего (пик a) диастолического наполнения, а также их соотношение (E/A). В режиме тканевой миокардиальной доплерографии рассчитывались скорости движения латерального и септального отделов фиброзного кольца митрального клапана (Eml, Ems, E/e'). Оценка данных параметров не проводилась при наличии у пациента фибрилляции предсердий на момент записи и/или митральной регургитации тяжелой степени.

2.4.4.2 Спекл-трекинг ЭхоКГ

Для оценки продольной деформации миокарда ЛЖ и МД ЛЖ все исследования сохранялись в цифровом формате и обрабатывались с использованием специального программного обеспечения (EchoPac version 6.1, General Electric, США). Проводился анализ изображений, записанных из апикального доступа в 2-, 3-, 4-камерных позициях. В зависимости от variability интервала R-R для анализа использовались записи с 3 циклами в случае синусового ритма или с 6 циклами при фибрилляции предсердий. Определение границ эндокарда ЛЖ выполнялось автоматически программным обеспечением, при необходимости оператор проводил коррекцию границ. При низком качестве изображений анализ не проводился. Таким образом, в полу-автоматическом режиме проводился расчет продольной деформации всех 17 сегментов ЛЖ, модель которого представлена на рисунке 4.

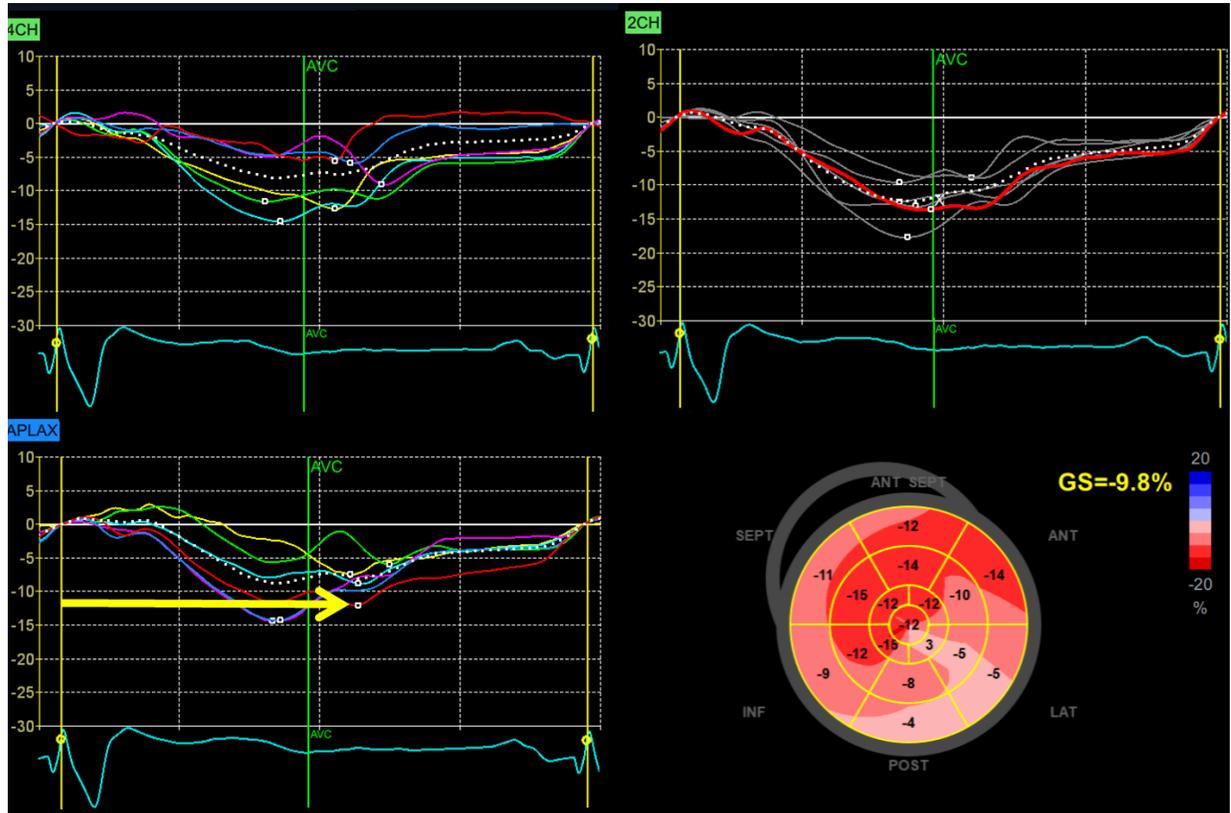
17-сегментарная модель левого желудочка сердца



- | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 1 - базальный передне-перегородочный | 7 - средний передне-перегородочный | 13 - апикальный перегородочный |
| 2 - базальный задне-перегородочный | 8 - средний задне-перегородочный | 14 - апикальный нижний |
| 3 - базальный нижний | 9 - средний нижний | 15 - апикальный боковой |
| 4 - базальный задний | 10 - средний задний | 16 - апикальный передний |
| 5 - базальный боковой | 11 - средний боковой | 17 - верхушка |
| 6 - базальный передний | 12 - средний передний | |

Рисунок 4 - 17-сегментарная модель левого желудочка сердца

Наилучшая деформация соответствовала наибольшему отрицательному значению (рисунок 5). GLS оценивалась как усредненное значение продольной деформации всех 17 сегментов миокарда ЛЖ. МД ЛЖ рассчитывалась как стандартное отклонение от пика зубца Q/R на ЭКГ до пика негативной продольной деформации в каждом из 17 сегментов ЛЖ (рисунок 5).



Желтой стрелкой указан пик негативной продольной деформации одного из 17 сегментов ЛЖ

Рисунок 5 - Расчет механической дисперсии левого желудочка

2.4.5 12-канальное холтеровское мониторирование ЭКГ

Всем пациентам проводилось 12-канальное мониторирование ЭКГ с помощью электрокардиографа фирмы «Astrocard» (Россия) с целью оценки ритма, выявления нарушений ритма и проводимости сердца. Скорость регистрации сигнала - 25 мм/сек и 50 мм/сек, используемый масштаб отображения сигналов 20мм/мВ. Особое внимание уделялось оценке характера желудочковой эктопической активности (наличие, количество и морфология общего числа ЖЭС, одиночных ЖЭС, парных ЖЭС, а также пробежек неустойчивых и устойчивых ЖТ). У всех пациентов проводилось определение среднего значения и стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в дневные, ночные часы и за все время мониторирования ЭКГ с определением стандартного отклонения среднего значения

длительности комплекса QRS за каждый из трех вышеуказанных периодов наблюдения.

Кроме того, в качестве дополнительных маркеров ЖТ проводилась оценка показателей микроальтернации зубца Т, дисперсии интервала QT, «наклон QRS/RR» и сигнал-усредненной ЭКГ.

2.4.5.1 Среднее значение, стандартное отклонение среднего значения длительности комплекса QRS и «наклон QRS/RR»

Среднее значение длительности комплекса QRS в дневные, ночные часы и за все время записи 12-канального ХМЭКГ рассчитывалось в автоматическом режиме программой Астрокард. Кроме того, автоматически производился расчет стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в дневные, ночные часы и за все время записи. «Наклон QRS/RR» определялся исключительно при синусовом ритме и комплексе QRS длительностью менее 120 мс. В автоматическом режиме проводился расчет показателя «наклон QRS/RR» методом линейной регрессии на основании длительности комплекса QRS и длительности предшествующего ему интервала RR для каждого отдельного периода записи: дневные, ночные часы и за все время записи 12-канального ХМЭКГ.

2.4.5.2 Микроальтернация Т-волны.

Оценивалась методом скользящей средней и спектральным анализом. Участки записи, несоответствующие критериям качества для оценки микроальтернации зубца Т, исключались либо в автоматическом режиме, либо вручную.

2.4.5.2.1 Метод скользящей средней

В автоматическом режиме комплексы QRST, следующие друг за другом на записи, распределялись на четные и нечетные (рисунок 6). Далее в каждой группе

отдельно, четной и нечетной, рассчитывалось скользящее среднее, представляющее собой скорректированное значение среднего предшествующего комплекса за счет каждого последующего комплекса QRST. Максимальное значение разницы, анализируемое в каждой точке Т-волны на протяжении 15 секунд записи, между двумя «средними» комплексами QRST (четным и нечетным) принималось за значение микроальтернации зубца Т. Программой предоставлялось изображение двух наложенных друг на друга «средних» комплексов QRST для возможности оценки оператором правильности определения наличия или отсутствия микроальтернации зубца Т, исключения из анализа участков с большим количеством артефактов, колебаниями изолинии и частой экстрасистолии. Значение микроальтернации зубца Т более 65 мкВ расценивалось как проявление нестабильности миокарда.

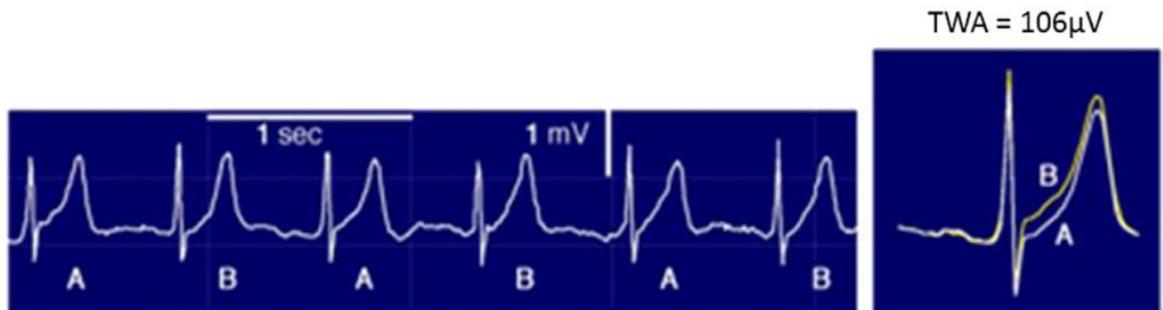


Рисунок 6 - Определение микроальтернации зубца Т методом скользящей средней [102]

2.4.5.2.2 Спектральный анализ

В автоматическом режиме проводился анализ записи ХМЭКГ с оценкой частей записи, состоящих из 128 комплексов QRST в трех ортогональных отведениях, с измерением амплитуды в одной и той же точке Т-волны каждого из 128 комплексов QRST с построением последовательности из 128 разниц между полученными значениями в исследуемой точке между соседними комплексами.

Далее определялся энергетический спектр с помощью преобразования Фурье каждой последовательности после умножения на окно Хэмминга. Затем определялся усредненный спектр за счет вычисления среднего арифметического спектров для каждой из точек Т-волны. Наличие выраженного пика на частоте 0,5 цикл/комплекс свидетельствовало о наличии микроальтернации зубца Т. Пики на другой частоте цикл/комплекс возникали в связи с иными состояниями, такими как движение, дыхание. Для характеристики микроальтернации зубца Т использовались 2 параметра: амплитудная альтернация (Valt) и коэффициент альтернации (k-score). Амплитуда альтернации (Valt) вычислялась как квадратный корень из разницы между значением усредненного энергетического спектра (на частоте 0,5 цикл/комплекс) и средним значением спектрального шума. Коэффициент альтернации (k-score) определялся как отношение амплитуды альтернации (Valt) к среднему стандартному отклонению шума. Таким образом, происходило определение значимости альтернации на фоне шума (движение, дыхание и др.).

Тест на микровольтную альтернацию зубца Т считался положительным при наличии:

1. устойчивой микровольтной альтернации зубца Т в течение более 1 минуты;
2. амплитуды альтернации (Valt) 1,9 мкВ;
3. коэффициенте альтернации (K-score) > 3 ;
4. в двух и более смежных отведениях или в отведении Vm;
5. ЧСС менее 120 уд/мин;
6. отсутствии значимого шума.

В ручном режиме оператором оценивался уровень шума, колебания изолинии, наличие значимых артефактов, частой экстрасистолии ($> 10\%$), резкое изменение ЧСС и, при необходимости, полученные результаты исключались из

анализа. Пример наличия микроальтернации зубца Т методом спектрального анализа представлен на рисунке 7.

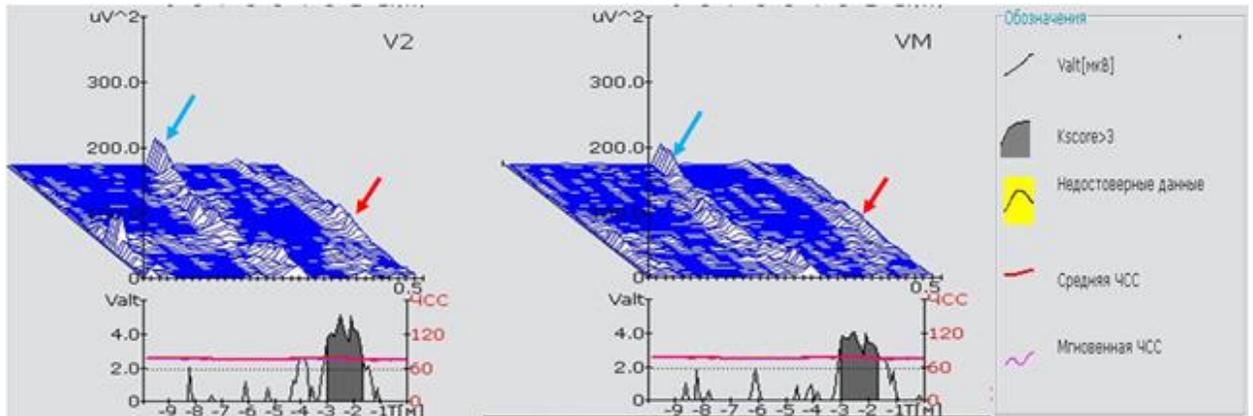


Рисунок 7 - Результат определения наличия микроальтернации зубца Т методом спектрального анализа

2.4.5.3 Дисперсия интервала QT

QT-интервал - интервал от начала комплекса QRS до окончания Т/У-волн на ЭКГ, измеряется в мс. Оценка дисперсии интервала QT проводилась с использованием участка 12-канального ХМЭКГ. Для анализа выбирался участок ЭКГ без артефактов с регистрируемой стабильной ЧСС 55-60 уд/мин. Расчет QT дисперсии проводился в автоматическом режиме под контролем оператора. Значение дисперсии интервала QT определялось как разница между самым продолжительным интервалом QT и самым коротким интервалом QT среди всех 12 отведений в момент времени.

Проводился расчет дисперсии как QT(оконч) (разница между максимальными и минимальными значениями длительности интервалов от начала комплекса QRS до окончания Т/У-волн на ЭКГ), так и QT(верх) (разница между максимальными и минимальными значениями длительности интервалов от начала комплекса QRS до вершины Т-волны на ЭКГ).

2.4.5.4 Сигнал-усредненная ЭКГ

В автоматическом режиме с использованием программы Астрокард выполнялось построение графического изображения суммации амплитуд зарегистрированных комплексов QRS. Таким образом, программа позволяла выявлять низкоамплитудные электрические сигналы в окончании комплекса QRS, которые невозможно зарегистрировать и оценить при проведении стандартной ЭКГ. Проводилось определение показателей:

1. Продолжительность фильтрованного комплекса QRS (QRSf), мс;
2. Продолжительность низкоамплитудных сигналов, менее 40 мкВ (LAS40), мс;
3. Среднеквадратичное значение амплитуды в течение последних 40 мс комплекса QRS (RMS40), мкВ.

Наличие двух из трех критериев ($QRSf > 114$ мс, $LAS40 > 38$ мс, $RMS40 < 20$ мкВ) соответствовало наличию “поздних потенциалов” желудочков (рисунок 8).

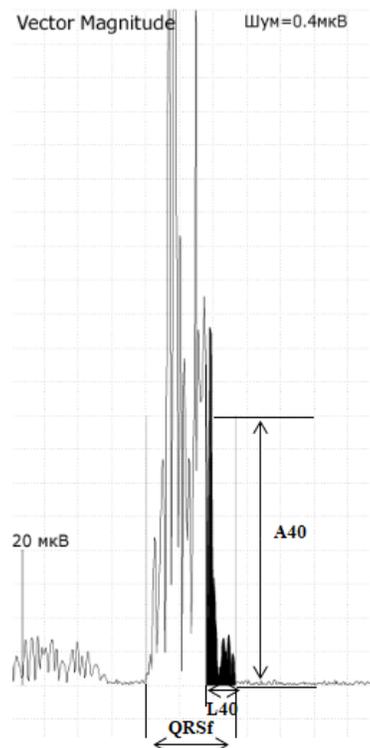


Рисунок 8 - Расчет параметров сигнал-усредненной ЭКГ

2.4.6 Оценка аритмических событий

Всем пациентам проводилась оценка параметров работы имплантированных устройств при их наличии. За устойчивую ЖТА принималась любая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, потребовавшие проведение антитахистимуляции, либо нанесения шокового разряда прибором с функцией дефибриллятора, либо имеющая продолжительность более 30 секунд, а также наличие желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков в анамнезе длительностью более 30 секунд при отсутствии действия преходящих или корригируемых состояний (острый инфаркт миокарда, острая ишемия миокарда, аритмогенное действие антиаритмических препаратов, нарушения электролитного баланса, гипертиреоз и др.).

Каждый зарегистрированный при проверке работы устройств эпизод ЖТА подвергался дополнительному анализу для исключения наджелудочковой тахикардии или неадекватного срабатывания устройства.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft) и SPSS 26.0 (Norman Nie, Hadlai Hull & Dale Bent, IBM). Непрерывные изучаемые параметры обозначали как медианы и интерквартильный размах: 25 и 75 перцентили. Дискретные признаки обозначали в процентах. Количество случаев в группах обозначали как «n». Для однофакторного анализа признаков использовали непараметрические методы: для сравнения непрерывных величин применяли U-тест Манна–Уитни, для сравнения дискретных величин - точный двусторонний тест Фишера. Различия признаков между группами считались статически значимыми при значении $p < 0,05$. Корреляционный анализ между исследуемыми переменными выполнялся по методу Спирмена. Сила корреляционной связи между переменными оценивалась в зависимости от значения

коэффициента корреляции r . Значения $r > 0,7$ указывали на сильную корреляционную связь, значения $0,5 < r < 0,7$ соответствовали корреляционной связи средней силы, а при значениях $r < 0,5$ корреляционная связь считалась слабой. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. С целью определения независимых факторов, ассоциированных с возникновением ЖТА, проводился многофакторный регрессионный анализ.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Сравнительный анализ параметров спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с различными структурными заболеваниями сердца и высоким риском ВСС

Сравнительный анализ параметров СТЭхоКГ проводился между группами пациентов «ИБС/ПИКС» (n=74) и «неишемическая кардиомиопатия» (n=19), имеющих верифицированный по результатам обследования высокий риск ВСС. Группа «неишемическая кардиомиопатия» состояла преимущественно из пациентов с ДКМП (n=15), остальные пациенты имели ДГС (n=4). В данный анализ не включались пациенты группы сравнения (n=20) с имплантированными ЭКС, не имеющие зарегистрированные ЖТА и/или снижение значения ФВ ЛЖ менее 35% по ЭхоКГ.

Показатели МД ЛЖ и GLS по данным СТЭхоКГ статистически значимо не различались между группами пациентов «ИБС/ПИКС» и «неишемическая кардиомиопатия», что представлено в таблице 3. В то же время, был выявлен ряд статистически значимых различий между этими группами по значениям сегментарной продольной деформации ЛЖ, преимущественно в области его верхушки. У пациентов группы «ИБС/ПИКС» были выявлены статистически худшие значения продольной деформации апикального сегмента МЖП ЛЖ (-5[-11;2] и -11[-13;-7], соответственно, $p=0,01$), апикального сегмента нижней стенки ЛЖ (-5[-12;3] и -12[-14;-7,5], соответственно, $p=0,01$) и верхушки ЛЖ (-5[-10;2] и -10[-12;-6], соответственно, $p=0,03$) по сравнению с пациентами группы «неишемическая кардиомиопатия». Это нашло отражение в статистически значимых более выраженных нарушениях медианы значений продольной деформации всех апикальных сегментов у пациентов группы «ИБС/ПИКС» в отличие от пациентов группы «неишемическая кардиомиопатия» ((-5[-10;2] и -11[-12;-8], соответственно, $p=0,007$).

Таблица 3 - Сравнительный анализ параметров спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с различной этиологией структурного поражения миокарда ЛЖ и высоким риском ВСС

Параметры	ИБС/ПИКС (n=74)	Неишемическая кардиомиопатия (n=19)	Значение p
GLS, %	-6,8 [-8,4;-4,4]	-8 [-9,6;-6]	0,18
МД ЛЖ, мс	116[91;151]	108 [80;118]	0,09
Сегментарная продольная деформация базальных сегментов ЛЖ			
ППС, %	-6 [-9;-2]	-8 [-10;2]	0,9
ЗПС, %	-9 [-12;-6]	-6 [-11;-3,5]	0,12
НС, %	-9 [-13;-5]	-5[-10;-2]	0,15
ЗС, %	-9 [-13;-7]	-7 [-11,5;-2]	0,14
БС, %	-8 [-10;-3]	-8 [-11;-4]	0,72
ПС, %	-8 [-10;-2]	-7 [-10,5;-6]	0,76
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ			
ППС, %	-7 [-10;-2]	-9 [-11;-6]	0,08
ЗПС, %	-7 [-10;-3]	-9 [-12;-7]	0,07
НС, %	-6 [-10;-2]	-8 [-10;-5,5]	0,29
ЗС, %	-7 [-11;-4]	-8 [-10;-3]	0,8
БС, %	-7 [-12;-3]	-8 [-10;-4]	0,7
ПС, %	-8 [-11;-4]	-8 [-9,5;-7]	0,6

Продолжение таблицы 3

Параметры	ИБС/ПИКС (n=74)	Неишемическая кардиомиопатия (n=19)	Значение p
Сегментарная продольная деформация апикальных сегментов ЛЖ			
МЖП, %	-5 [-11;2]	-11 [-13;-7]	0,01
НС, %	-5 [-12;3]	-12 [-14;-7,5]	0,01
БС, %	-7 [-11;-3]	-9 [-12;-7,5]	0,09
ПС, %	-6 [-11;2]	-9 [-11;-4,5]	0,19
Верхушка, %	-5 [-10;2]	-10 [-12;-6]	0,03
Региональная продольная деформация ЛЖ (медиана по группе сегментов)			
МЖП, %	-7 [-10;-3,5]	-9 [-10;-4,5]	0,53
НС и ЗС, %	-7,5 [-10,5;-5,5]	-7,5 [-9,5;-3,5]	0,58
БС, %	-7,5 [-11;-1,5]	-8 [-10,5;-5]	0,83
ПС, %	-7,5 [-11;-4,5]	-8 [-9;-7]	0,58
Верхушка (5 сегментов), %	-5 [-10;2]	-11 [-12;-8]	0,007

Примечание: БС - боковая стенка, ЗПС - заднеперегородочная стенка, ЗС – задняя стенка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ - левый желудочек, МД - механическая дисперсия, МЖП – межжелудочковая перегородка, НС – нижняя стенка, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ППС – передне-перегородочная стенка, ПС – передняя стенка, GLS - глобальная продольная деформация.

Несмотря на малое число исследуемых пациентов в группах «ДКМП» и «ДГС», нам представлялось интересным изучение особенностей параметров СТЭхоКГ, свойственных каждой этиологической группе пациентов. При проведении сравнительного анализа между группами «ИБС/ПИКС» и «ДКМП» у пациентов ИБС/ПИКС также отмечались худшие значения региональной продольной деформации верхушки ЛЖ, рассчитанной как медиана значений продольной деформации пяти апикальных сегментов ЛЖ (-5[-10;2] и -11[-12;-7], соответственно, p=0,03) по сравнению с пациентами ДКМП.

В то же время при проведении сравнительного анализа между группами «ИБС/ПИКС» и «ДГС», пациентам группы «ИБС/ПИКС» было свойственно наличие худших значений региональной продольной деформации МЖП ЛЖ в группе пациентов «ИБС/ПИКС» (-5[-10;2] и -11[-12;-7], соответственно, $p=0,03$), по сравнению с пациентами группы «ДГС». Кроме того, группа пациентов «ИБС/ПИКС» имела статистически значимо более худшие значения продольной деформации апикального сегмента нижней стенки ЛЖ (-5[-12;3] и -13,5[-15;-14], соответственно, $p=0,02$) по сравнению с пациентами группы «ДГС».

При сравнении групп «ДКМП» и «ДГС» было установлено, что медиана значений продольной деформации МЖП ЛЖ статистически значимо хуже у пациентов группы «ДКМП» по сравнению с пациентами группы «ДГС» (-7[-9,5;-4] и -10,5[-13;-9,5], соответственно, $p=0,04$), преимущественно за счет статистически значимой разницы в показателях продольной деформации среднего сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ относительно пациентов группы «ДКМП» (-8[-10,5;-6,5] и -12[-13;-11,8], соответственно, $p=0,03$),

3.2 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и параметрами ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Корреляционный анализ параметров СТЭхоКГ проводился с параметрами ХМЭКГ у пациентов со структурным поражением сердца ($n=93$) вследствие ИБС/ПИКС, ДКМП и ДГС, имеющих верифицированный по результатам обследования высокий риск ВСС. В данный анализ не включались пациенты группы сравнения ($n=20$) с имплантированными ЭКС, не имеющие зарегистрированные ЖТА или/и снижение значения ФВ ЛЖ менее 35% по ЭхоКГ.

3.2.1 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и параметрами желудочковой эктопической активности, а также параметрами, отражающими реполяризацию миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Корреляционный анализ выполнялся между параметрами GLS и сегментарной продольной деформации ЛЖ, а также МД ЛЖ, с одной стороны, и показателями желудочковой эктопической активности, микроальтернации зубца Т и дисперсии интервала QT, с другой стороны, у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС. В качестве показателей желудочковой эктопической активности изучались общее количество ЖЭС, количество парных ЖЭС и количество неустойчивых пробежек ЖТ. Микроальтернация зубца Т оценивалась, как методом спектрального анализа, так и методом скользящей средней. Отдельно оценивались дисперсии интервалов QT(верх) и QT(оконч). По результатам проведенного анализа были выявлены положительные корреляционные связи между количеством парных ЖЭС, с одной стороны, и значением продольной деформации базального сегмента нижней стенки и среднего сегмента задней стенки, с другой стороны. Количество неустойчивых пробежек ЖТ положительно коррелировало со значениями продольной деформацией базального и среднего сегментов боковой стенки, а также медианой значений продольной деформации боковой стенки ЛЖ, что представлено в таблице 4.

При оценке взаимосвязи между параметрами СТЭхоКГ и показателями процессов реполяризации, было выявлено, что наличие микроальтернации зубца Т, оцененной методом спектрального анализа, положительно коррелирует со значением продольной деформацией базального сегмента передней стенки ЛЖ, что также отражается в наличии положительной корреляционной связи с медианой значений продольной деформации передней стенки ЛЖ (табл. 4).

Стоит отметить, что все выявленные корреляционные связи обладали слабой силой.

Таблица 4 - Результаты корреляционного анализа параметров спекл-трекинг ЭхоКГ с параметрами желудочковой эктопической активности, а также параметрами, отражающими реполяризацию миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Параметры	Количество во ЖЭС	Количество во парных ЖЭС	Количество во неустойчивых ЖТ	Микроальтернация зубца Т методом спектрального анализа	Микроальтернация зубца Т методом скользящей кривой	Дисперсия QT (верх)	Дисперсия QT (оконч)
GLS, %	0,077	0,200	0,163	-0,097	0,119	0,187	-0,028
МД ЛЖ, мс	-0,069	-0,008	-0,152	0,275	0,127	-0,014	0,296
Сегментарная продольная деформация базальных сегментов ЛЖ							
ППС, %	0,023	0,106	0,037	0,300	-0,082	-0,185	-0,289
ЗПС, %	-0,060	0,040	-0,157	-0,081	0,097	-0,302	-0,057
НС, %	0,054	0,243*	0,019	0,073	0,127	-0,294	-0,135
ЗС, %	0,152	0,138	0,135	-0,309	-0,150	-0,131	-0,280
БС, %	0,135	0,239	0,337*	0,081	-0,052	0,061	-0,237
ПС, %	0,166	0,118	0,121	0,464*	0,113	-0,088	-0,177
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ							
ППС, %	-0,002	0,046	-0,026	0,170	0,172	0,094	0,162
ЗПС, %	0,007	0,075	-0,101	0,236	0,150	-0,159	0,094
НС, %	0,032	0,216	0,090	0,276	0,127	-0,170	-0,001
ЗС, %	0,069	0,282*	0,194	-0,154	-0,195	-0,081	-0,182
БС, %	0,019	0,173	0,279*	0,342	-0,225	-0,058	-0,171
ПС, %	0,047	-0,002	0,125	0,359	0,023	-0,086	0,057

Продолжение таблицы 4

Параметры	Количество во ЖЭС	Количество во парных ЖЭС	Количество во неустойчивых ЖТ	Микроальтернация зубца Т методом спектрального анализа	Микроальтернация зубца Т методом скользящей кривой	Дисперсия QT (верх)	Дисперсия QT (оконч)
Сегментарная продольная деформация апикальных сегментов ЛЖ							
МЖП, %	-0,043	0,027	-0,021	0,244	0,022	-0,033	-0,025
НС, %	-0,051	0,021	0,005	0,227	0,075	0,109	0,101
БС, %	0,002	0,075	0,195	0,422	0,127	-0,041	0,000
ПС, %	0,036	0,118	0,143	0,146	-0,015	0,101	0,127
Верхушка, , %	-0,027	0,045	0,122	0,097	0,150	0,249	0,148
Региональная продольная деформация ЛЖ (медиана по группе сегментов)							
МЖП, %	0,007	0,072	-0,059	0,203	0,082	-0,115	-0,006
НС и ЗС, %	0,058	0,205	0,090	0,089	-0,007	-0,220	-0,163
БС, %	0,079	0,238	0,343*	0,146	-0,149	-0,005	-0,268
ПС, %	0,141	0,093	0,116	0,471*	0,180	-0,072	-0,086
Верхушка (5 сегментов), , %	-0,055	0,021	0,040	0,300	0,060	0,056	0,099

Примечания: БС - боковая стенка, ЖТ - желудочковая тахикардия, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, ЗПС - заднеперегородочная стенка, ЗС - задняя стенка, ЛЖ - левый желудочек, МД - механическая дисперсия, МЖП - межжелудочковая перегородка, НС - нижняя стенка, ППС - передне-перегородочная стенка, ПС - передняя стенка, GLS - глобальная продольная деформация, QT(верх) - интервал от начала зубца Q до пика зубца Т, QT(оконч) - интервал от начала зубца Q до окончания зубца Т;

* - статистически значимая корреляционная связь между переменными ($p < 0,05$).

3.2.2 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и показателями деполяризации миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Корреляционный анализ проводился между параметрами GLS и сегментарной продольной деформации ЛЖ, а также МД ЛЖ, с одной стороны, и показателями среднего значения длительности комплекса QRS в течение суток, в дневные часы и в ночные часы, стандартным отклонением среднего значения длительности комплекса QRS в течение суток, в дневные часы и в ночные часы, а также показателями СУ-ЭКГ: QRSf, LAS40 и RMS40, с другой стороны. Была выявлена положительная корреляционная связь между значениями МД ЛЖ, продольной деформации апикальных сегментов МЖП и медианой значений продольной деформации верхушки ЛЖ, с одной стороны, и средними значениями длительности комплекса QRS в течение суток, в дневные часы и в ночные часы, с другой стороны, что представлено на рисунке 9А, в таблицах 5 и 6. Установлено, что параметр МД ЛЖ также положительно коррелирует со значением QRSf, рисунок 9Б.

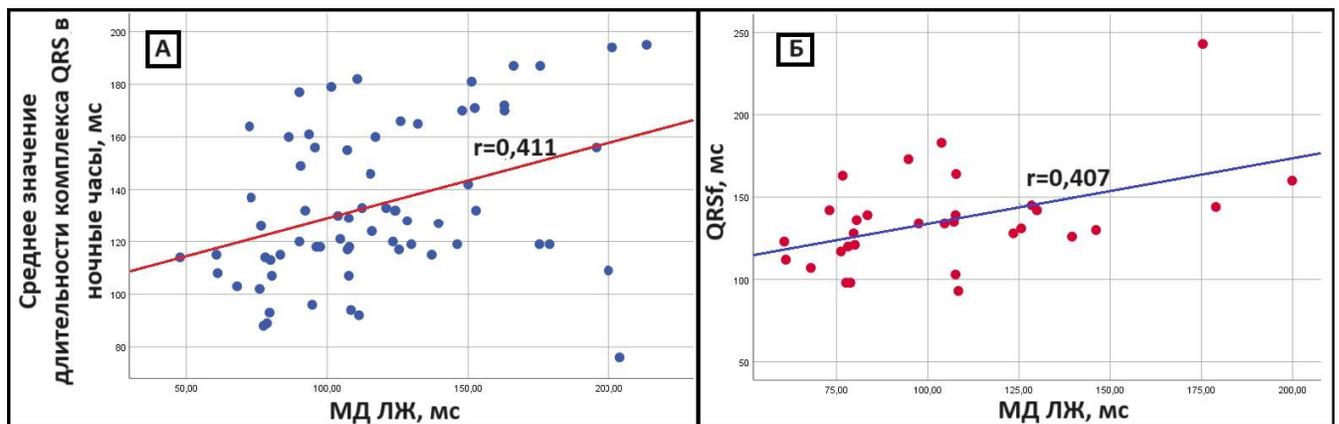


Рисунок 9 - Корреляционная связь между МД ЛЖ и средним значением длительности комплекса QRS в ночные часы (А) и между МД ЛЖ и QRSf (Б)

Таблица 5 - Результаты корреляционного анализа параметров спекл-трекинг ЭхоКГ с показателями деполяризации миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Параметры	Среднее значение длительности QRS в течение суток, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в течение суток, мс	Среднее значение длительности QRS в дневные часы, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в дневные часы, мс	Среднее значение длительности QRS в ночные часы, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в ночные часы, мс
GLS, %	0,217	-0,061	0,214	0,017	0,233	-0,009
МД ЛЖ, мс	0,393*	0,061	0,383*	0,075	0,411*	0,153
Сегментарная продольная деформация базальных сегментов ЛЖ						
ППС, %	0,004	-0,281*	-0,001	-0,274*	0,006	-0,169
ЗПС, %	-0,055	0,205	-0,063	0,116	-0,032	0,250*
НС, %	0,024	0,141	0,013	0,066	0,046	0,133
ЗС, %	-0,092	0,075	-0,077	0,105	-0,095	-0,027
БС, %	0,023	0,132	0,032	0,189	0,035	0,067
ПС, %	-0,070	-0,318*	-0,057	-0,243*	-0,074	-0,159
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ						
ППС, %	0,155	-0,200	0,142	-0,169	0,171	-0,086
ЗПС, %	0,224	-0,085	0,214	-0,024	0,245*	0,027
НС, %	0,190	0,007	0,175	0,041	0,217	0,052
ЗС, %	-0,028	0,133	-0,029	0,233	-0,019	0,078
БС, %	0,139	-0,033	0,144	0,097	0,141	-0,028
ПС, %	0,137	-0,061	0,141	0,047	0,144	-0,017

Продолжение таблицы 5

Параметры	Среднее значение длительности QRS в течение суток, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности и QRS в течение суток, мс	Среднее значение длительности QRS в дневные часы, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности и QRS в дневные часы, мс	Среднее значение длительности QRS в ночные часы, мс	Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в ночные часы, мс
Сегментарная продольная деформация апикальных сегментов ЛЖ						
МЖП, %	0,250*	-0,182	0,244*	-0,095	0,273*	-0,154
НС, %	0,137	-0,159	0,125	-0,112	0,151	-0,125
БС, %	0,237	-0,085	0,238	0,041	0,239	0,001
ПС, %	0,151	-0,145	0,152	-0,013	0,154	-0,073
Верхушка, %	0,150	-0,239	0,146	-0,196	0,153	-0,127
Региональная продольная деформация ЛЖ (медиана по группе сегментов)						
МЖП, %	0,100	-0,157	0,089	-0,161	0,117	-0,006
НС и ЗС, %	-0,018	0,129	-0,022	0,159	-0,002	0,079
БС, %	0,054	0,062	0,061	0,161	0,063	0,004
ПС, %	0,078	-0,235	0,088	-0,130	0,079	-0,113
Верхушка (5 сегментов), %	0,263*	-0,179	0,259*	-0,084	0,274*	-0,101

Примечания: БС - боковая стенка, ЗПС - заднеперегородочная стенка, ЗС – задняя стенка, ЛЖ - левый желудочек, МД - механическая дисперсия, МЖП - межжелудочковая перегородка, НС – нижняя стенка, ППС – передне-перегородочная стенка, ПС – передняя стенка, GLS - глобальная продольная деформация;

* – статистически значимая корреляционная связь между переменными ($p < 0,05$).

Таблица 6 - Результаты корреляционного анализа параметров спекл-трекинг ЭхоКГ с показателями деполяризации миокарда желудочков по данным ХМЭКГ у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС

Параметры	Наклон QRS/RR в течение суток	Наклон QRS/RR в дневные часы	Наклон QRS/RR в ночные часы	QRSf, мс	LAS40, мс	RMS40, мкВ
GLS, %	0,016	0,134	0,239	0,023	-0,171	0,111
МД ЛЖ, мс	0,095	0,146	0,178	0,407*	0,231	-0,209
Сегментарная продольная деформация базальных сегментов ЛЖ						
ППС, %	0,049	0,014	0,071	-0,233	-0,373*	0,284
ЗПС, %	-0,099	-0,03	-0,037	0,190	0,005	-0,007
НС, %	-0,162	-0,001	0,021	0,318	0,127	-0,140
ЗС, %	-0,189	-0,045	0,06	0,101	0,008	-0,098
БС, %	-0,238	-0,117	0,003	0,085	0,034	-0,030
ПС, %	-0,22	-0,144	-0,082	-0,527*	-0,498*	0,449*
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ						
ППС, %	0,327*	0,268*	0,313*	-0,061	-0,144	0,163
ЗПС, %	0,086	0,87	0,204	0,169	-0,055	0,016
НС, %	-0,001	0,076	0,13	0,250	0,041	-0,083
ЗС, %	-0,082	0,033	0,146	0,397*	0,301	-0,356*
БС, %	0,049	0,161	0,222	-0,170	-0,268	0,196
ПС, %	0,066	0,141	0,217	-0,216	-0,377*	0,337
Сегментарная продольная деформация апикальных сегментов ЛЖ						
МЖП, %	0,109	0,105	0,165	0,090	0,092	-0,030
НС, %	0,067	0,119	0,156	0,014	-0,095	0,152
БС, %	0,258*	0,23	0,259*	-0,130	-0,335	0,230
ПС, %	0,181	0,205	0,284*	-0,167	-0,267	0,176
Верхушка, %	0,249*	0,235*	0,282*	-0,049	-0,125	0,061

Продолжение таблицы 6

Параметры	Наклон QRS/RR в течение суток	Наклон QRS/RR в дневные часы	Наклон QRS/RR в ночные часы	QRSf, мс	LAS40, мс	RMS40, мкВ
Региональная продольная деформация ЛЖ (медиана по группе сегментов)						
МЖП, %	0,091	0,123	0,163	-0,033	-0,212	0,195
НС и ЗС, %	-0,135	0,045	0,122	0,322	0,117	-0,184
БС, %	-0,119	0,011	0,113	-0,004	-0,099	0,024
ПС, %	0,091	0,123	0,163	-0,373*	-0,463*	0,432*
Верхушка (5 сегментов), %	0,222	0,222	0,271*	-0,041	-0,180	0,158

Примечания: БС - боковая стенка, ЗПС - заднеперегородочная стенка, ЗС – задняя стенка, ЛЖ - левый желудочек, МД - механическая дисперсия, МЖП – межжелудочковая перегородка, НС – нижняя стенка, ППС – передне-перегородочная стенка, ПС – передняя стенка, GLS - глобальная продольная деформация, LAS40 – продолжительность низкоамплитудных сигналов, менее 40 мкВ, QRSf - продолжительность фильтрованного комплекса QRS, RMS40 - среднее квадратичное значение амплитуды в последние 40 мс комплекса QRS;

* – статистически значимая корреляционная связь между переменными ($p < 0,05$), полужирным шрифтом выделены корреляционные связи между переменными средней силы (коэффициент корреляции $\geq 0,5$).

В то же время значение продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ положительно коррелирует со стандартным отклонением среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы, а значение продольной деформации среднего сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ положительно коррелирует со средним значением длительности комплекса QRS в ночные часы. Кроме того, выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между значениями продольной деформации базального сегмента передней стенки ЛЖ, а также медианой значений продольной деформации передней стенки ЛЖ и значением RMS40. В то же время значение продольной деформации среднего сегмента задней стенки ЛЖ положительно коррелирует со значением QRSf и отрицательно коррелирует со значением RMS40. Положительная корреляционная связь слабой силы выявлена между параметрами продольной деформации среднего

сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ и продольной деформации верхушки ЛЖ, с одной стороны, и показателями «наклон QRS/RR» в течение суток, в дневные часы и в ночные часы, с другой стороны. Также слабой силы положительная корреляционная взаимосвязь отмечена между параметром продольной деформации апикального сегмента боковой стенки ЛЖ, с одной стороны, и показателями «наклон QRS/RR» в течение суток и в ночные часы.

Отрицательная корреляционная взаимосвязь выявлена между значениями продольной деформации базальных сегментов передне-перегородочной и передней стенок ЛЖ, с одной стороны, и стандартным отклонением среднего значения длительности QRS в течение суток и в дневные часы, а также значением LAS40, с другой стороны. В дополнении к этому значение продольной деформации базального сегмента передней стенки ЛЖ отрицательно коррелирует со значением QRSf, значение продольной деформации среднего сегмента передней стенки ЛЖ отрицательно коррелирует со значением LAS40, а медиана значений продольной деформации передней стенки ЛЖ отрицательно коррелирует как со значением QRSf, так и со значением LAS40.

Стоит отметить, что средней силы корреляционная связь выявлена только между значением продольной деформацией базального сегмента передней стенки ЛЖ и значением QRSf ($r=-0,527$, $p=0,002$), в то время как сильной корреляционной связи выявлено не было.

3.3 Результаты корреляционного анализа между параметрами спекл-трекинг ЭхоКГ и биомаркерами сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 у пациентов со структурной патологией сердца и высоким рисков ВСС

Корреляционный анализ проводился между параметрами GLS и сегментарной продольной деформации ЛЖ, а также параметром МД ЛЖ, с одной стороны, и уровнями NT-proBNP и sST2 с другой стороны, у пациентов со структурным

поражением сердца (n=93) вследствие ИБС/ПИКС, ДКМП и ДГС, имеющих верифицированный по результатам обследования высокий риск ВСС. В данный анализ не включались пациенты группы сравнения (n=20) с имплантированными ЭКС, не имеющие зарегистрированных ЖТА или/и снижение значения ФВ ЛЖ менее 35% по ЭхоКГ.

Была установлена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP, с одной стороны, и значениями GLS, продольной деформации базальных сегментов передне-перегородочной, задне-перегородочной, нижней, задней и передней стенок ЛЖ, значениями продольной деформации средних сегментов задне-перегородочной, нижней, задней и боковой стенок ЛЖ, а также значением продольной деформации апикального сегмента нижней стенки ЛЖ, с другой стороны ($p < 0.05$), что представлено на рисунке 10. Анализ медиан значений сегментарной продольной деформации в отношении поражения стенок ЛЖ показал, что уровень NT-proBNP положительно коррелирует с медианой значений продольной деформации МЖП, передней, нижней+задней и боковой стенок ЛЖ ($r < 0,37$, $p < 0,05$), за исключением медианы значений продольной деформации верхушки ЛЖ ($r = 0,128$, $p > 0,05$). Все выявленные корреляционные связи обладали слабой силой.

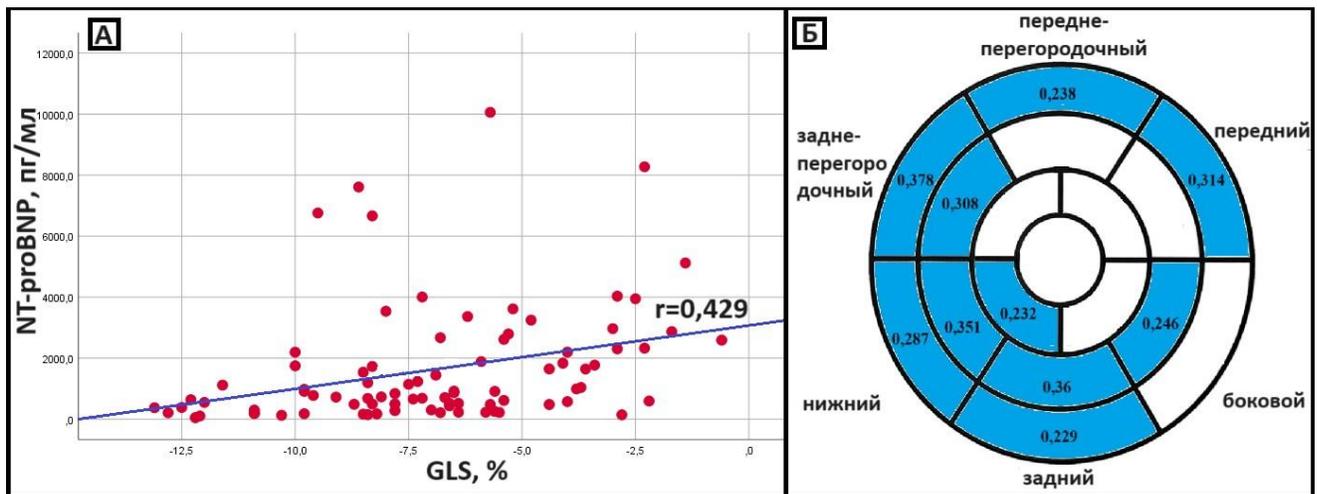


Рисунок 10 - Корреляционная связь между NT-proBNP и GLS (А) и между NT-proBNP и сегментарной продольной деформацией (Б)

В то же время слабая отрицательная корреляционная связь выявлена между уровнем sST2 и значением МД ЛЖ ($r=-0,219$), что представлено на рисунке 11. Кроме того, отрицательная корреляционная связь установлена между уровнем sST2 и продольной деформацией апикального сегмента нижней стенки ЛЖ ($r= -0,22$, $p<0,05$).

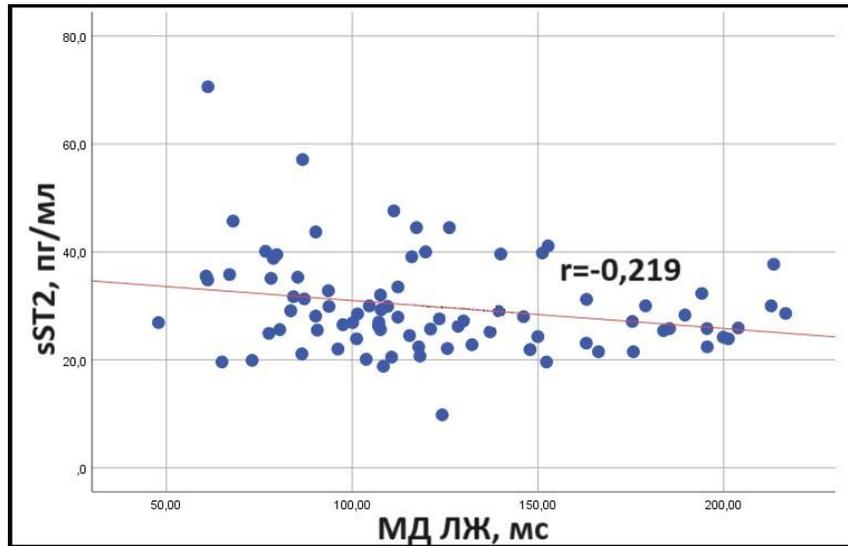


Рисунок 11 - Корреляционная связь между МД ЛЖ и sST2

3.4 Роль показателей трансоракальной ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, показателей ХМЭКГ, значений биомаркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и sST2 и их комбинаций в прогнозировании возникновения ЖТА у пациентов со структурным поражением сердца

На основании текущих клинических рекомендаций по имплантации КВД у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом пациенты были разделены на 2 группы с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » и «ФВ ЛЖ 36-49%» [20]. В данном разделе работы исследовались пациенты смешанной этиологии структурного поражения миокарда. В группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » у 45 (75%) пациентов снижение ФВ ЛЖ было на фоне перенесенного ИМ, ДКМП была выявлена у 13 (21,7%) пациентов, ДГС как причина снижения ФВ ЛЖ была у 2 пациентов (3,3%). Среди

всех пациентов данной группы у 40 пациентов были имплантированы КВД до момента включения в исследование, либо на момент включения в исследование, еще 2 пациентам КВД был имплантирован в течение 3 месяцев от момента включения в исследование, 18 пациентам был имплантирован СРТ-Д непосредственно после включения в исследование. По результатам наблюдения пациенты были разделены на подгруппу «с ЖТА» (n=30) и подгруппу «без ЖТА» (n=30).

Основной причиной снижения ФВ ЛЖ в группе пациентов с «ФВ ЛЖ 36-49%» были ИБС и ПИКС, что наблюдалось у 44 (83%) пациентов, 9 (17%) пациентов страдали неишемической кардиомиопатией, из них 6 (67%) пациентов имели ДКМП, 3 (33%) - ДГС. 26 пациентов были с имплантированным КВД до момента включения в исследование, либо на момент включения в исследование, 7 пациентам проведена имплантация КВД в течение 1 года после включения в исследование. У 20 (38%) пациентов были ранее имплантированные ЭКС. По результатам наблюдения пациенты были разделены на подгруппу «с ЖТА» (n=33) и подгруппу «без ЖТА» (n=20).

Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 24 [19;36] месяцев. По результатам наблюдения в группе с «ФВ ЛЖ \leq 35%» у 12 (20%) пациентов была зарегистрирована устойчивая ЖТА. Из них у 5 пациентов имплантация устройств с функцией дефибриллятор ранее была проведена в рамках первичной профилактики ВСС. В группе пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% и имплантированными КВД у 11 (33%) пациентов по результатам наблюдения были зарегистрированы устойчивые пароксизмы ЖТА.

3.4.1 Сравнительный анализ основных клинических характеристик у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА

По данным однофакторного анализа пациенты обеих подгрупп группы «ФВ ЛЖ \leq 35%» были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, включая возраст, пол, этиологию структурного поражения миокарда ЛЖ, по степени выраженности ХСН, в том числе по данным теста 6-минутной ходьбы, по наличию постоянной или пароксизмальной формы ФП, сопутствующего СД 2 типа, а также по принимаемой медикаментозной терапии, направленной как на лечение ХСН, так и по принимаемой антиаритмической терапии, что представлено в таблице 7.

В группе «ФВ ЛЖ 36-49%» подгруппа «без ЖТА» была статистически моложе подгруппы «с ЖТА» (65 [59;73] и 73 [68;85], соответственно, $p=0,003$). Кроме того, пациенты подгруппы «с ЖТА» чаще принимали амиодарон, нежели пациенты подгруппы «без ЖТА» (17 (52%) и 3 (15%), соответственно, $p=0,01$), что было связано с отсутствием показаний для назначения амиодарона у пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% и отсутствием документированных ЖТА. Остальные клинические характеристики пациентов обеих подгрупп статистически не различались в данной группе.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика клинических признаков исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение Р	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение Р
Возраст, лет	66,0 [61;71]	64 [58;67]	0,35	65 [59;73]	73 [68;85]	0,003
Пол (мужской)	30 (100%)	28(93%)	0,49	31 (93%)	16 (80%)	0,18
ИБС/ПИКС	25 (84%)	20(66%)	0,24	29(87%)	15(75%)	0,27
ПИКС передней стенки ЛЖ	14 (56%)	10 (50%)	0,76	14 (48%)	6 (40%)	0,75
ПИКС нижней стенки ЛЖ	18 (72%)	11 (55%)	0,34	17 (58%)	8 (53%)	0,76
ПИКС боковой стенки ЛЖ	14 (56%)	10 (50%)	0,76	13 (44%)	8 (53%)	0,75
Наличие аневризмы ЛЖ	11 (44%)	7 (35%)	0,76	7 (24%)	2 (13%)	0,7
ДКМП	4(13%)	9(30%)	0,29	2 (6%)	4 (20%)	0,18
ДГС	1 (3%)	1 (3%)	0,98	2 (6%)	1 (5%)	1
ФК ХСН по НУНА	2[2;3]	2[2;3]	0,4	2[1;3]	2[1;3]	0,3
Пароксизмальная ФП	10 (33%)	9 (30%)	1	15 (45%)	6 (30%)	0,39
Постоянная форма ФП	7(23%)	6(20%)	1	3 (9%)	5 (25%)	0,13
Тест 6-минутной ходьбой, м	370 [280;400]	382 [296;407]	0,53	415 [382;500]	382 [300;521]	0,37
Сопутствующая патология						
СД 2 типа	6 (20%)	3 (10%)	0,47	3 (9%)	6 (30%)	0,07

Продолжение таблицы 7

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение р	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение р
Лекарственная терапия						
Бета-блокаторы	24(80%)	27(90%)	0,47	25 (76%)	18 (90%)	0,29
ИАПФ или сартаны	28(93%)	30(100%)	0,49	31 (93%)	19 (95%)	1
Сакубитрил	27 (90%)	29 (97%)	0,61	31 (93%)	19 (95%)	1
АМКР	28(93,3%)	27(90%)	0,67	30 (91%)	15 (75%)	0,13
«Петлевой» диуретик	20 (67%)	20 (67%)	1	13 (39%)	9 (45%)	0,77
Ингибитор SGLT2	22 (73%)	24 (80%)	0,76	29 (88%)	15 (75%)	0,27
Соталол	-	-	-	4 (12%)	1 (5%)	0,63
Амиодарон	16(53%)	12(40%)	0,43	17 (52%)	3 (15%)	0,01

Примечания: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ДГС – декомпенсированное гипертоническое сердце, ДКМП - дилатационная кардиомиопатия, ЖТА – желудочковые тахикардии, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association, SGLT2 - натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

3.4.2 Сравнительный анализ основных эхокардиографических параметров у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА

В группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » подгруппы «с ЖТА» и «без ЖТА» были сопоставимы по основным эхокардиографическим характеристикам, включая значение ФВ ЛЖ и показатели диастолической функции ЛЖ, что представлено в таблицах 8 и 9.

В группе «ФВ ЛЖ 36-49%» у пациентов «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» были статистически выше значения КДР ЛЖ (6,4[5,9;6,6] и 5,9[5,6;6,2], соответственно, $p = 0,01$) и КДО ЛЖ (166,5 [146,3;193] и 156 [133,8;165,5], соответственно, $p = 0,04$). Остальные ЭхоКГ-параметры статистически не различались в обеих подгруппах, включая значение ФВ ЛЖ и показатели диастолической функции ЛЖ, что представлено в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика основных эхокардиографических признаков исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
ФВ ЛЖ, %	29,5 [27;32,8]	27 [25;32,3]	0,35	40 [38;44]	43 [37,8;45,3]	0,58
КДР, см	7,2[6,6;7,6]	7[6,4;7,4]	0,17	6,4[5,9;6,6]	5,9[5,6;6,2]	0,01
КСР, см	6,1 [5,6;6,5]	6,2 [5,5;6,4]	0,76	4,8 [4,5;5,3]	4,4 [4;5]	0,05
КДО, мл	251,0 [210;298,8]	237,5 [192,8;283]	0,45	166,5 [146,3;193]	156 [133,8;165,5]	0,04
КСО, мл	191,0 [158,3;240]	172,0 [140;205]	0,59	100 [80;110,8]	84 [64,5;102]	0,06
СДЛА, мм.рт.ст.	44,5 [30;55]	40 [29;48]	0,2	32 [25;39,5]	30,5 [30;39,5]	0,57

Примечание: ЖТА - желудочковые тахикардии, КДО – конечно-диастолический объем, КДР - конечный диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР - конечный систолический размер, ЛЖ- левый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса.

Таблица 9 - Сравнительная характеристика показателей диастолической функции исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
E, см/сек	70 [54,5;80,5]	68 [46,5;89,3]	0,8	60 [43,5;69]	64,5 [45,3;83,3]	0,38
a, см/сек	64,5 [60;81,3]	53 [33;76,5]	0,19	73 [56;80,5]	48 [39;81]	0,18
E/a	0,9 [0,6;1,2]	1 [0,6;2,5]	0,34	0,8 [0,6;1,1]	1,3 [0,6; 2,1]	0,18
E/e'	11,7 [8,1;19,4]	13 [9;16,3]	0,72	8 [6,6;11,3]	7 [6;8,5]	0,93

Примечание: ЖТА - желудочковые тахиаритмии, ЛЖ - левый желудочек, ФВ – фракция выброса, а – пиковая скорость позднего диастолического трансмитрального потока, E – пиковая скорость раннего диастолического трансмитрального потока, E/a - отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока E/e' – индекс раннего диастолического наполнения.

3.4.3 Сравнительный анализ параметров спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА

В группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » подгруппа «с ЖТА» имела статистически значимо большие значения МД ЛЖ по сравнению с подгруппой «без ЖТА» (143,1[116,5;182,6] и 90,2[77,6;118,2], соответственно, $p < 0,001$), что представлено в таблице 10. Кроме того, пациенты подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами «без ЖТА» в группе «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » имели статистически худшие значения продольной деформации базального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ (-3[-6;2] и -6,5[-9,8;-3,3], соответственно, $p=0,03$), базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ (-6[-8;-3] и -8[-11;-5,3], соответственно, $p=0,01$), а также среднего сегмента нижней стенки ЛЖ (-3[-6;2] и -

6[-9;-1,5], соответственно, $p=0,04$). При сравнительном анализе значений GLS и региональной продольной деформации статистически значимых различий выявлено не было.

При однофакторном анализе группы «ФВ ЛЖ 36-49%» только значение МД ЛЖ статически значимо различалось в исследуемых подгруппах и было больше у пациентов «с ЖТА» по сравнению с пациентами «без ЖТА» (101,2 [87,1;124,3] и 79,8 [70,7;90,3], соответственно, $p=0,002$).

Таблица 10 - Сравнительная характеристика параметров спекл-трекинг ЭхоКГ исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
GLS, %	-5,7 [-6,9;-3,6]	-6,5 [-8,3;-4,8]	0,28	-8,5 [-10,9;-7,2]	-8,5 [-11;-6]	0,54
МД ЛЖ, мс	143,1 [116,5;182,6]	90,2 [77,6;118,2]	<0,001	101,2 [87,1;124,3]	79,8 [70,7;90,3]	0,002
Сегментарная продольная деформация базальных сегментов ЛЖ						
ППС, %	-3[-6;2]	-6,5[-9,8;-3,3]	0,03	-8 [-12;-5]	-7[-10,3;-4,5]	0,62
ЗПС, %	-6[-8;-3]	-8[-11;-5,3]	0,01	-11 [-14;-8]	-10[-12;-7,8]	0,29
НС, %	-7 [-9;-2]	-7 [-11,6;-4]	0,27	-11 [-16;-7]	-10[-12;-7,8]	0,48
ЗС, %	-9 [-12;-6]	-8 [-9,8;-6]	0,65	-12 [-15;-7]	-11[-14;-9,8]	0,93
БС, %	-7 [-10;3]	-8 [-10,8;2]	0,61	-9 [-11;-5]	-10,5[-13;-6,8]	0,36
ПС, %	-7 [-11;-5]	-7 [-9,8;-5]	0,98	-8 [-12;-6]	-10[-11;-8,5]	0,4
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ						
ППС, %	-5 [-10;-2]	-8 [-9;-2]	0,85	-10 [-13;-4]	-7[- 0,5;-4]	0,46
ЗПС, %	-4 [-8;2]	-7 [-8,8;-4]	0,17	-11 [-13;-8]	-9[-12,5;-5,8]	0,26
НС, %	-3 [-6;2]	-6 [-9;-1,5]	0,04	-10 [-12;-6]	-10[-13;-6,8]	0,69

Продолжение таблицы 10

Параметры	ФВ ЛЖ ≤ 35%			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
Сегментарная продольная деформация средних сегментов ЛЖ						
ЗС, %	-5 [-10;-3]	-8 [-10;-3,3]	0,46	-9 [-13;-6]	-9[-12;-6]	0,99
БС, %	-5 [-10;-3]	-8 [-10;-2,3]	0,71	-9 [-13;-6]	-8[-11,3;-5,8]	0,5
ПС, %	-7 [-9;-4]	-7 [-9;-3]	0,51	-10 [-13;-8]	-11[-13;-8,5]	0,93
Сегментарная продольная деформация апикальных сегментов ЛЖ						
МЖП, %	-5 [-11;2]	-5,5 [-11;1,8]	0,72	-9 [-14;-5]	-9[-12,5;-6,8]	0,67
НС, %	-5 [-12;5]	-4,5 [-11,8;2,5]	0,71	-9 [-16;-6]	-8,5 [-14,3;-4,8]	0,7
БС, %	-7 [-10;2]	-6 [-8,8;-4]	0,92	-10 [-13;-6]	-8,5[-12,3;-4]	0,29
ПС, %	-6 [-10;3]	-4 [-8;1,8]	0,61	-9 [-13;-5]	-8,5[-11;-5,5]	0,67
Верхушка, %	-3 [-10;2]	-5 [-10;-0,3]	0,63	-8 [-12;-1]	-7,5 [-11,3;-3,8]	0,91
Региональная продольная деформация ЛЖ (медиана по группе сегментов)						
МЖП, %	-4,3 [-6,8;-1,3]	-7,1 [-8,4;-2,8]	0,08	-9,3 [-12,3;-6,3]	-8 [-11;-5,3]	0,38
НС+ЗС, %	-4,8 [-7,8;-3]	-6,4 [-8,9;-4,6]	0,12	-10,3 [-12,3;-7,5]	-9,5 [-11,7;-8,2]	0,99
БС, %	-6,0 [-10,5;-0,5]	-7,8 [-10;-0,4]	0,89	-9 [-12,5;-6,5]	-10 [-11,6;-7,6]	0,88
ПС, %	-7 [-8;-3,5]	-7,5 [-8,5;-3,5]	0,84	-9,5 [-12,5;-7]	-10 [-11,5;-6,9]	0,99
Верхушка (5 сегментов), %	-1,8 [-8,6;1,6]	-4,8 [-9,5;-1]	0,6	-10,2 [-13,4;-4,2]	-7,3 [-11,8;-5,6]	0,63

Примечание: БС - боковая стенка, ЖТА - желудочковые тахикардии, ЗПС - заднеперегородочная стенка, ЗС - задняя стенка, ЛЖ - левый желудочек, МД - механическая дисперсия, МЖП - межжелудочковая перегородка, НС - нижняя стенка, ППС - переднеперегородочная стенка, ПС - передняя стенка, ФВ - фракция выброса, GLS - глобальная продольная деформация.

3.4.4 Сравнительный анализ параметров ХМЭКГ у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА

При однофакторном анализе параметров 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе «ФВ ЛЖ \leq 35%» были выявлены большие значения стандартного отклонения среднего значения длительности QRS в ночные часы у пациентов подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» (2[2;3] и 2[1;2], соответственно, $p=0,049$), что представлено в таблице 11. Кроме того, у пациентов подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» были выявлены статистически значимо худшие значения показателей «наклон QRS/RR» в течение суток (0[-0,009;0,009] и 0,101[0,004;0,022], соответственно, $p=0,02$), «наклон QRS/RR» в дневные часы (0,001[-0,011; 0,015] и 0,013[0,004;0,024], соответственно, $p=0,03$) и «наклон QRS/RR» в ночные часы (0,002[-0,005;0,011] и 0,01[0,001;0,023], соответственно, $p=0,04$).

При проведении однофакторного анализа параметров 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группе «ФВ ЛЖ 36-49%» были выявлены статистически значимые различия исключительно в значении «наклон QRS/RR» в дневные часы и значения данного параметра были хуже у пациентов подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» (0,003 [-0,007;0,015] и 0,028 [0,01;0,036], соответственно, $p=0,04$).

Таблица 11 - Сравнительная характеристика параметров 12-канального суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
Количество ЖЭ в течение суток	1071 [129;4973]	735 [311;4150]	0,76	519 [90;3405]	442 [90;3325]	0,73
Наличие парной ЖЭ	19 (63,3%)	29 (86,7%)	0,32	21 (67%)	8 (40%)	0,15
Наличие пробежек ЖТ	17 (56,7%)	16 (53,3)	0,82	16 (48%)	5 (25%)	0,15
Микроальтернация зубца Т методом спектрального анализа	3 (10%)	3 (10%)	1	2 (6%)	0	0,72
Микроальтернация зубца Т методом скользящей кривой	8 (27%)	3 (10%)	0,18	6 (18%)	0	0,52
Дисперсия QT(верх)	42 [20;68]	29 [22;41]	0,42	71 [39;90]	46 [39;53]	0,16
Дисперсия QT(оконч)	42 [17;54]	37 [31;44]	0,86	46 [31;64]	37 [22;42]	0,18
Среднее значение длительности QRS в течение суток, мс	132 [120;163]	130 [113;160]	0,54	118 [106;142]	126 [102;153]	0,76
Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в течение суток, мс	3 [2;4]	2 [2;3]	0,16	3 [2;4]	3 [2;3]	0,97
Среднее значение длительности QRS в дневные часы, мс	131 [120;161]	130,5 [112;160]	0,57	118 [106;142]	126 [103;153]	0,73

Продолжение таблицы 11

Параметры	ФВ ЛЖ ≤ 35%			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в дневные часы, мс	3[2;4]	2[2;3]	0,34	3 [2;3]	3 [2;3]	0,79
Среднее значение длительности QRS в ночные часы, мс	132 [119;165]	130,0 [114;161,8]	0,52	118 [107;142]	130 [99;153]	0,7
Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в ночные часы, мс	2[2;3]	2[1;2]	0,049	3 [1;3]	1 [1;2]	0,22
Наклон QRS/RR в течение суток	0 [-0,009; 0,009]	0,101 [0,004; 0,022]	0,02	0,007 [-0,008; 0,018]	0,02 [-0,001; 0,028]	0,3
Наклон QRS/RR в дневные часы	0,001 [-0,011; 0,015]	0,013 [0,004; 0,024]	0,03	0,003 [-0,007; 0,015]	0,028 [0,01; 0,036]	0,04
Наклон QRS/RR в ночные часы	0,002 [-0,005; 0,011]	0,01 [0,001; 0,023]	0,04	0,006 [-0,014; 0,016]	0,001 [-0,002; 0,024]	0,42
QRSf, мс	142 [130;160]	120 [107;139]	0,05	134 [121;139]	120 [106;106]	0,43
LAS40, мс	64 [57;81]	40 [33;73]	0,39	70 [62;78]	25 [34;34]	0,29
RMS40, мкВ	5,9 [2,5;11,6]	10,5 [6,9;27,9]	0,19	7,2 [1,9;8,4]	35 [17;17]	0,29

Примечание: ЖТ - желудочковая тахикардия, ЖТА - желудочковая тахикардия, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, LAS40 - продолжительность низкоамплитудных сигналов, менее 40 мкВ, QRSf - продолжительность фильтрованного комплекса QRS, RMS40 - среднеквадратичное значение амплитуды в последние 40 мс комплекса QRS, QT(верх) - интервал от начала зубца Q до пика зубца T, QT(окон) - интервал от начала зубца Q до окончания зубца T.

3.4.5 Сравнительный анализ уровня биомаркеров сердечной недостаточности у пациентов со структурным поражением сердца в зависимости от значения ФВ ЛЖ и наличия или отсутствия ЖТА

По данным однофакторного анализа в группе пациентов «ФВ ЛЖ \leq 35%» были выявлены статистически значимо лучшие значения уровня sST2 у пациентов подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» (27[23;29] и 31[26;36], соответственно, $p=0,01$), что представлено в таблице 12.

В группе пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% на основании данных однофакторного анализа выявлено, что пациенты подгруппы «с ЖТА» по сравнению с пациентами подгруппы «без ЖТА» имеют статистически значимо меньшие значения уровня NT-proBNP (482[202;913] и 877[558;1014], соответственно, $p=0,03$).

Таблица 12 - Сравнительная характеристика уровня биомаркеров сердечной недостаточности исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ЖТА

Параметры	ФВ ЛЖ \leq 35%			ФВ ЛЖ 36-49%		
	Пациенты с ЖТА (n=30)	Пациенты без ЖТА (n=30)	Значение p	Пациенты с ЖТА (n=33)	Пациенты без ЖТА (n=20)	Значение p
NT-proBNP, пг/мл	1234 [661;2500]	1279 [591;2748]	0,9	482 [202;913]	877 [558;1014]	0,03
sST2, пг/мл	27[23;29]	31[26;36]	0,01	27[25;35]	28[24;31]	0,9

Примечание: ЖТА – желудочковая тахикардия, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2-го типа

3.4.6 Определение диагностической ценности параметров, ассоциированных с наличием ЖТА у пациентов со структурным поражением сердца и снижением ФВ ЛЖ < 50%

На основании однофакторного анализа был проведен ROC-анализ с целью выявления наиболее диагностически ценных факторов, использование которых может поспособствовать улучшению стратификации риска ВСС у пациентов со структурной патологией сердца (таблица 13). Анализ проводился отдельно для группы пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » и для группы пациентов с «ФВ ЛЖ 36-49%».

Таблица 13 - Сравнение диагностической ценности различных клинико-инструментальных и лабораторных показателей в отношении развития ЖТА у пациентов со снижением ФВ ЛЖ на фоне структурной патологии миокарда

Параметры	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			
МД ЛЖ ≥ 120 мс	0,817 (ДИ:0,705-0,928)	73,3%	80%
Продольная деформация базального сегмента ЗПС ЛЖ $\leq (-)8\%$	0,693 (ДИ:0,558-0,827)	72,4%	66,7%
Продольная деформация базального сегмента ППС ЛЖ $\leq (-)4,5\%$	0,666 (ДИ:0,524-0,808)	65,5%	66,7%
Продольная деформация среднего сегмента НС ЛЖ $\leq (-)5,5\%$	0,654 (ДИ:0,513-0,795)	69%	63,3%
Наклон QRS/RR в течение суток $\leq 0,003$	0,713 (ДИ:0,553-0,872)	74%	70%
Наклон QRS/RR в дневные часы $\leq 0,004$	0,691 (ДИ:0,528-0,854)	74%	65%
Наклон QRS/RR в ночные часы $\leq 0,005$	0,683 (ДИ:0,520-0,846)	68%	65%

Продолжение таблицы 13

Параметры	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$			
Стандартное отклонение среднего значения длительности QRS в ночные часы ≥ 3 мс	0,676 (ДИ:0,514-0,838)	44%	100%
sST2 ≤ 27 , пг/мл	0,674 (ДИ:0,501-0,846)	68%	48%
Пациенты с ФВ ЛЖ 36-49%			
Возраст ≤ 70 лет	0,747 (ДИ:0,603-0,891)	70%	60%
МД ЛЖ ≥ 90 мс	0,761 (ДИ:0,626-0,897)	72,7%	75%
КДР ЛЖ $\geq 5,8$ см	0,946 (ДИ:0,858-1,033)	96%	75%
КДО ЛЖ ≥ 165 мл	0,669 (ДИ:0,519-0,82)	63%	75%
Наклон QRS/RR в дневные часы $\leq 0,002$	0,516 (ДИ:0,173-0,859)	75%	43%
NT-proBNP ≤ 927 пг/мл	0,902 (ДИ:0,779-1,025)	100%	83%

Примечание: ЗПС – задне-перегородочная стенка, КДО – конечно-диастолический объем, КДР - конечный диастолический размер, ЛЖ - левый желудочек, МД- механическая дисперсия, НС – нижняя стенка, ППС – передне-перегородочна стенка, ФВ - фракция выброса, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2-го типа.

По результатам ROC-анализа в группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » наибольшей диагностической ценностью обладал параметр МД ЛЖ, полученный с помощью СТЭхоКГ, было определено оптимальное отрезное значение для данного параметра, составившее 120 мс (площадь под ROC-кривой 0,817, чувствительность – 73,3%, специфичность – 80%). Кроме того, прогностическую ценность показали и другие параметры СТЭхоКГ, статистически значимо различавшиеся у пациентов

групп «с ЖТА» и «без ЖТА». Для каждого из данных показателей было определено оптимальное отрезное значение, которое составило -8% для параметра продольной деформации базального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ (площадь под ROC-кривой 0,693, чувствительность – 72,4%, специфичность – 66,7%), -4,5% для параметра продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ (площадь под ROC-кривой 0,666, чувствительность – 65,5%, специфичность – 66,7%) и -5,5% для параметра продольной деформации среднего сегмента нижней стенки ЛЖ (площадь под ROC-кривой 0,654, чувствительность – 69%, специфичность – 63,3%), что представлено на рисунке 12.

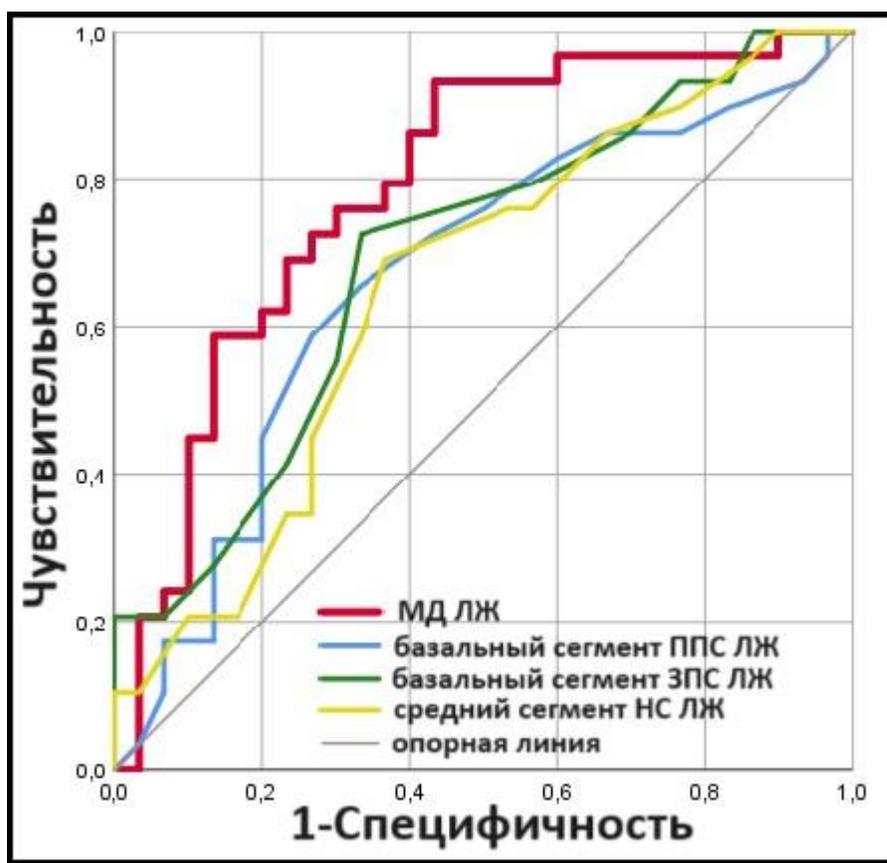


Рисунок 12 - ROC-кривые для параметров СТЭхоКГ в отношении наличия ЖТА у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$

Среди показателей ХМЭКГ наибольшую диагностическую ценность представлял параметр «наклон QRS/RR» в течение суток с оптимальным отрезным

значением 0,003 (площадь под ROC-кривой 0,713, чувствительность – 74%, специфичность – 70%). Также свою диагностическую ценность показал параметр стандартное отклонение длительности комплекса QRS в ночные часы, оптимальное отрезное значение которого составило 3 мс (площадь под ROC-кривой 0,676, чувствительность – 44%, специфичность – 100%) – рисунок 13.

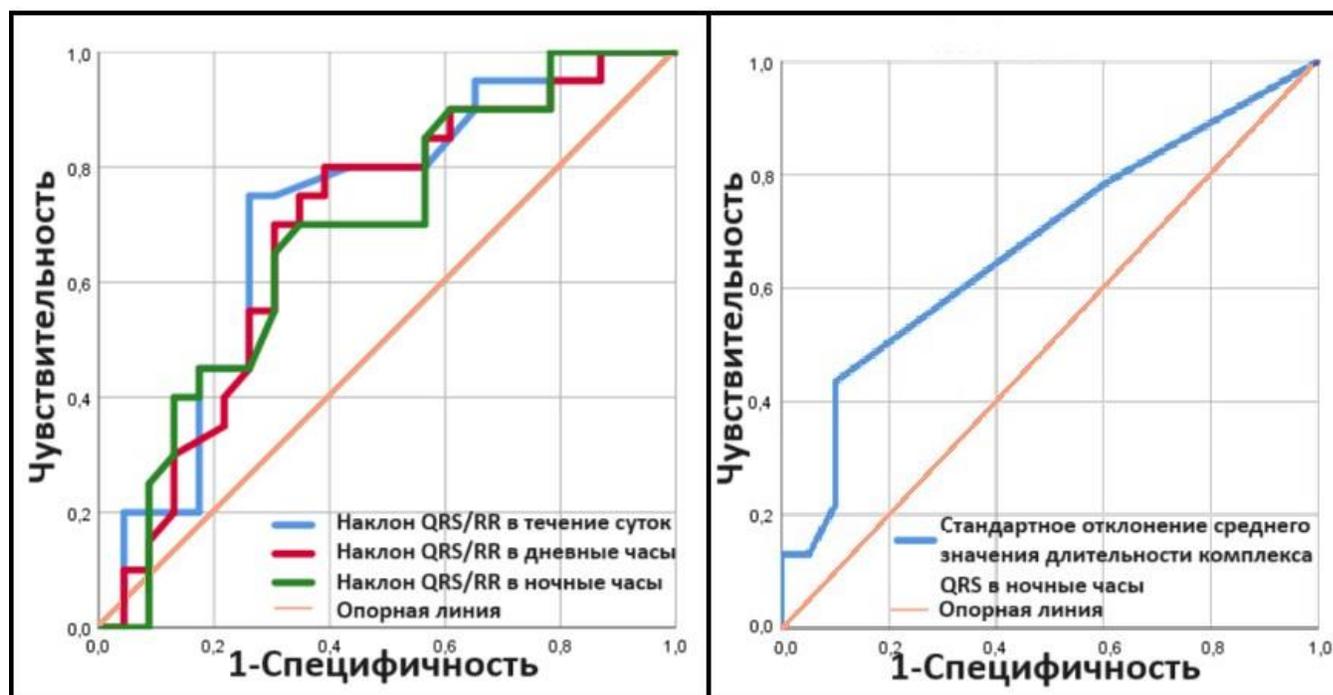


Рисунок 13 - ROC-кривые для параметров ХМЭКГ в отношении наличия ЖТА у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$

В группе пациентов с «ФВ ЛЖ 36-49%» параметр МД ЛЖ обладал чуть меньшей диагностической ценностью, нежели в группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ ». Оптимальное отрезное значение для параметра МД ЛЖ в группе «ФВ ЛЖ 36-49%» составило 90 мс (площадь под ROC-кривой 0,761, чувствительность–72,7%, специфичность–75%). Наибольшая площадь под ROC-кривой в данной группе была выявлена у параметра КДР ЛЖ, равная 0,946, что представлено на рисунке 14. Оптимальное отрезное значение КДР ЛЖ равное 5,8 см обладало чувствительностью – 96% и специфичностью – 75%. Были также проанализированы параметры ХМЭКГ, где наибольшую диагностическую ценность имел параметр

«наклон QRS/RR» в дневные часы, оптимальное отрезное значение которого составило 0,002 (площадь под ROC-кривой 0,516, чувствительность – 75%, специфичность – 43%).

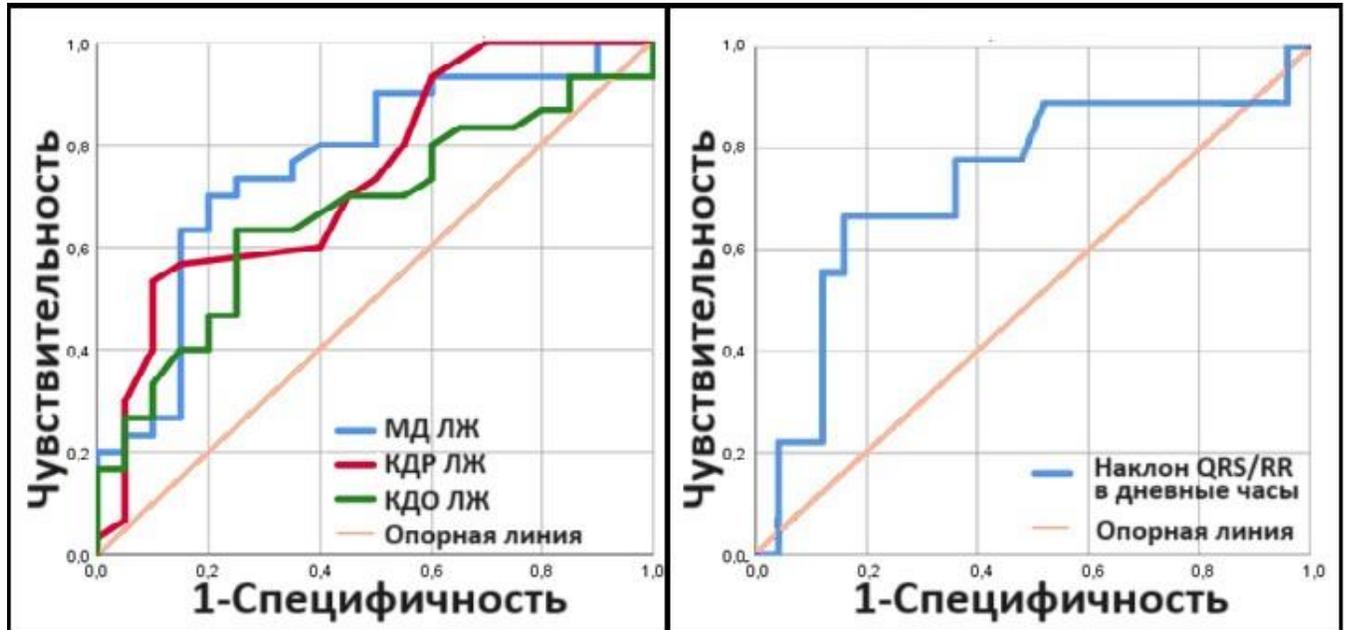


Рисунок 14 - ROC-кривые для параметров ЭхоКГ, СТЭхоКГ и ХМЭКГ в отношении наличия ЖТА у пациентов с ФВ ЛЖ 36-49%

3.4.7 Определение факторов, ассоциированных с возникновением желудочковых тахикардий, у пациентов со снижением ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне структурной патологии миокарда

С целью выявления независимых факторов, ассоциированных с возникновением ЖТА у пациентов группы «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ », параметры, продемонстрировавшие диагностическую значимость по результатам ROC-анализа, были включены в процедуру многофакторного регрессионного анализа. Независимыми факторами, ассоциированными с возникновением ЖТА, у данной категории пациентов являлись:

1. Значение МД ЛЖ ≥ 120 мс,

2. Значение продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ $\leq (-)8\%$,

3. Значение стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы ≥ 3 мс.

Наличие 2-х из 3-х вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТА у исследованных пациентов с точностью 77% (чувствительность 73%, специфичность 80%).

3.4.8 Определение факторов, ассоциированных с возникновением желудочковых тахикардий, у пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% на фоне структурной патологии миокарда

С целью выявления независимых факторов, ассоциированных с возникновением ЖТА у пациентов группы «ФВ ЛЖ 36-49%», параметры, продемонстрировавшие диагностическую значимость по результатам ROC-анализа, были включены в процедуру многофакторного регрессионного анализа. Независимыми факторами, ассоциированными с возникновением ЖТА, у данной категории пациентов являлись:

1. Значение МД ЛЖ > 90 мс;
2. Значение КДР ЛЖ $> 5,8$ см;
3. Значение показателя «наклон QRS/RR» в дневные часы $\leq 0,002$

Наличие 2-х из 3-х вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТА у исследованных пациентов с точностью 77% (чувствительность 79%, специфичность 75%).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Структурное поражение миокарда ЛЖ вследствие различных нозологических патологий приводит к появлению в сердечном миокарде одного или нескольких очагов его рубцового или фиброзного замещения. Прогрессирование данной патологии в рамках естественного течения заболевания, либо на фоне иных имеющихся факторов риска и сопутствующих заболеваний приводит к возникновению и/или прогрессированию ХСН, что в свою очередь формирует порочный круг прогрессирующего ремоделирования и снижения сократительной функции сердечного миокарда. Эти изменения у ряда пациентов могут приводить к возникновению потенциально опасных электрофизиологических нарушений в миокарде желудочков - так называемому «аритмогенному субстрату» ЖТА, что многократно повышает риск развития ВСС. В последние десятилетия медицинское сообщество достигло существенных продвижений, как в медикаментозном, так и немедикаментозном лечении процессов ремоделирования миокарда, в том числе за счет использования устройств сердечной ресинхронизирующей терапии. Параллельно с этим совершенствуются методы модификации субстратов ЖТА для профилактики возникновения аритмических событий при помощи лекарственной антиаритмической терапии и катетерной аблации.

Как известно, основным методом профилактики ВСС у пациентов со структурной патологией миокарда является имплантация КВД, позволяющих своевременно распознавать и купировать возникающие ЖТА. К сожалению, современные показания для имплантации устройств с функцией дефибриллятора (КВД и СРТ-Д), основанные преимущественно на значении ФВ ЛЖ, не имеют высокой чувствительности и специфичности, что требует более тщательного подхода и поиска новых маркеров высокого риска ВСС. Параметры СТЭхоКГ позволяют более детально, нежели ФВ ЛЖ оценить общие изменения функции ЛЖ за счет оценки GLS, которая, как известно, является более ранним и более

чувствительным маркером изменения сократительной функции миокарда ЛЖ [101,103]. Кроме того, параметры СТЭхоКГ позволяют изучить сегментарную патологию миокарда ЛЖ, за счет оценки продольной деформации каждого сегмента ЛЖ, что является фактически невозможными при проведении ЭХОКГ в рамках М- и В-режимов, а также в режиме тканевого доплера. Параметр МД ЛЖ в свою очередь позволяет оценить гетерогенность сокращения сегментов миокарда ЛЖ, вызванную нарушениями электрической проводимости вследствие различных причин [21]. Таким образом, данные параметры могут внести значительный вклад в возможности выявления пациентов, имеющих высокий развития ЖТА, и соответственно привести к улучшению стратификации риска ВСС у пациентов с различными структурными заболеваниями миокарда ЛЖ.

На первом этапе нашей работы проводилось сопоставление данных СТЭхоКГ у пациентов с различной этиологией основного заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно между группами пациентов ИБС/ПИКС и неишемической кардиомиопатией. Было получено, что значение МД ЛЖ и значение GLS статистически значимо не различаются у пациентов с различной этиологией структурного поражения миокарда. Полученные нами результаты сопоставимы с данными Melichova и соавт. [42], также показавшими отсутствие статистически значимых различий в значениях параметров GLS и МД ЛЖ между пациентами с ИБС/ПИКС и неишемической кардиомиопатией. В свою очередь, полученное нами заключение позволило нам продолжить дальнейшее изучение основных параметров СТЭхоКГ в общей группе пациентов со смешанной этиологией заболевания сердца. Роль параметров СТЭхоКГ в прогнозировании ЖТА оценивалась ранее в многочисленных исследованиях, которые выполнялись как среди пациентов смешанных нозологических групп, так и отдельно у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, а также отдельно у пациентов с ДКМП и иными структурными патологиями миокарда как ЛЖ, так и правого желудочка. Так, в исследовании

Kowalczyk и соавт. при сравнении пациентов со снижением ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ было выявлено, что группа пациентов с наличием гемодинамически значимого поражения коронарных артерий и группа пациентов без поражения коронарных артерий статистически значимо не различались по параметрам GLS и сегментарной продольных деформаций. Однако в данном исследовании не участвовали пациенты с ПИКС и пациенты, имеющие известное ранее поражение коронарных артерий [104]. В работе Stankovic и соавт. было показано, что МД ЛЖ статистически не различается между пациентами с ПБЛНПГ вследствие ПИКС и пациентами с ПБЛНПГ без предшествующего ИМ [105]. Однако обширный анализ различий в значениях параметров СТЭхоКГ в исследуемых нами группах с ФВ ЛЖ менее 50% в зависимости от этиологии структурного поражения миокарда до настоящего времени не проводился.

В нашей работе был проведен специальный анализ сегментарной продольной деформации ЛЖ в зависимости от этиологии заболевания, который показал, что для пациентов ИБС/ПИКС при сравнении с пациентами неишемической кардиомиопатией характерны худшие значения медианы продольной деформации всех апикальных сегментов ЛЖ, что, видимо, связано с характером поражений при данных патологиях. Окклюзия или гемодинамически значимое поражение коронарных артерий зачастую приводит к нарушению кровоснабжения в дистальной трети вовлеченных артерий, что отражается в виде нарушения деформации одного или нескольких апикальных сегментов и выражается в более худших значениях медианы продольной деформации всех апикальных сегментов. При сравнении пациентов группы «ИБС/ПИКС» с пациентами группы «ДГС» отмечались также худшие значения медианы продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ в группе «ИБС/ПИКС». Однако данные различия не достигли критериев статистической значимости в связи с малой выборкой пациентов группы «ДГС». По этой же причине требуется дальнейшее изучение выявленной статистически

значимой разницы медианы продольной деформации МЖП между группами «ИБС/ПИКС» и «ДГС», а также группами «ДКМП» и «ДГС».

На следующем этапе нашей работы были изучены корреляционные связи между параметрами СТЭхоКГ и другими известными маркерами возникновения ЖТА у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском ВСС. С этой целью нами оценивались параметры ХМЭКГ (желудочковая эктопическая активность, среднее значение и стандартное отклонение среднего значения длительности комплекса QRS, «наклон QRS/RR», микроальтернация Т-волны, дисперсия интервала QT, параметры сигнал-усредненной ЭКГ) и значения биомаркеров СН. Ранее отдельными авторами было выявлено наличие корреляционной связи между параметром GLS и ФВ ЛЖ [40;106]. Также сообщалось о наличии сильной корреляционной связи между параметром МД ЛЖ и длительностью комплекса QRS [5,42]. В то же время, в предшествующих работах корреляционные связи между параметрами СТЭхоКГ и параметрами ХМЭКГ изучены не были. Стоит отметить, что в нашем исследовании сильных корреляционных связей выявлено не было ни с одним из изучаемых параметров ХМЭКГ. Средней силы отрицательная корреляционная связь была установлена исключительно между значением продольной деформации базального сегмента передней стенки ЛЖ по данным СТЭхоКГ и значением QRSf по данным СУ-ЭКГ. Значения МД ЛЖ не имели сильной или средней силы корреляционной связи ни с одним из исследуемых параметров, однако, были выявлены слабой степени положительные корреляционные связи со средними значениями длительности комплекса QRS в течение суток, в дневные часы и в ночные часы, а также со значением QRSf. Выявленные взаимосвязи указывают на слабую зависимость МД ЛЖ от длительности электрической активности сердца, наличия как БЛНПГ, так и неспецифических нарушений внутрижелудочковой проводимости, что позволяет

предполагать, что данный параметр является отражением не только электрического, но и структурного ремоделирования миокарда ЛЖ.

Отдельным разделом нашей работы стало исследование возможных взаимосвязей между параметрами СТЭхоКГ и уровнем биомаркеров СН NT-proBNP и sST2 в общей группе пациентов. Вновь по итогам этого анализа сильные и средней силы корреляционные связи между переменными установлены не были. В то же время, нами были выявлены положительные корреляционные связи слабой силы между уровнем NT-proBNP и GLS, а также сегментарной продольной деформацией большинства сегментов ЛЖ. Как известно, такие параметры как GLS по данным СТЭхоКГ и уровень NT-proBNP в крови позволяют оценить наличие и степень выраженности ХСН у пациентов в том числе, когда значение ФВ ЛЖ еще не свидетельствует о наличии значимой патологии сердца. Выявленная в нашем исследовании исключительно слабая корреляционная взаимосвязь между этими параметрами косвенно свидетельствует, что они отражают довольно разные патологические изменения в миокарде, которые хоть и могут идти параллельно, но слабо зависят друг от друга.

Другой исследованный нами в этом отношении биомаркер – фактор туморогенности 2-го типа или sST2, как известно, повышается при напряжении или частичном истощении системы интерлейкина-33, отвечающей за процессы защиты сердечно-сосудистой системы от различных неблагоприятных факторов, включая ишемию, гипертрофию, воспаление, апоптоз кардиомиоцитов, а также процессы фиброобразования и ремоделирования сердца [107], то есть является преимущественно показателем повышенного риска осложнений ХСН. Принципиальной особенностью исследуемых нами пациентов являлось то, что на момент их включения в исследование они находились на ОМТ, не имели персистирующей формы ФП и показаний для реваскуляризации коронарных артерий, то есть были максимально компенсированы по ХСН и стабилизированы по

основным возможным причинам развития острой декомпенсации ХСН. Это может являться объяснением выявленной в нашем исследовании слабой отрицательной корреляционной связью между значениями МД ЛЖ и уровнем sST2.

На заключительном этапе работы проводилось изучение роли различных клиничко-диагностических и лабораторных показателей в качестве факторов, ассоциированных с повышенным риском возникновения ЖТА. Все пациенты, имеющие структурные заболевания миокарда, были разделены на 2 группы в зависимости от значений ФВ ЛЖ: «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » и «ФВ ЛЖ 36-49%». Основанием для выбора данного деления на группы по значению ФВ ЛЖ являлись текущие клинические рекомендации по имплантации КВД/СРТ-Д в рамках первичной профилактики ВСС у пациентов с ПИКС и неишемической кардиомиопатией [20].

Неожиданным итогом этого этапа работы явилось то, что при проведении однофакторного и ROC-анализов единственным универсальным показателем, ассоциированным с повышенным риском возникновения ЖТА, в обеих группах пациентов были большие значения МД ЛЖ, оцененные при помощи СТЭхоКГ. Ранее данный показатель неоднократно исследовался у пациентов со структурными заболеваниями миокарда и в большинстве исследований показал свою прогностическую значимость в отношении риска возникновения ЖТА. По данным крупного мета-анализа было выявлено, что в 5 из 7 исследований оптимальное пороговое значение МД ЛЖ составляло более 60 мс для пациентов с ЖТА [4]. Однако стоит отметить, что пациенты, учитывавшиеся в данном мета-анализе, в основном обладали более сохранными по сравнению с пациентами нашего исследования значениями ФВ ЛЖ (среднее значение от $31,4 \pm 9,9$ до $54,8 \pm 11,2$), что может объяснять полученное нами более высокое пороговое значение МД ЛЖ у пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ », а именно ≥ 120 мс, и у пациентов с «ФВ ЛЖ 36-49%» ≥ 90 мс. Полученные разногласия в оптимальных отрезных значениях для данного

параметра может быть следствием более выраженных явлений ХСН по сравнению с пациентами, включенным в мета-анализ Kawakami и соавт. Другая работа Leong и соавт. [108] изучала пациентов с ФВ ЛЖ $38 \pm 10,5\%$ на фоне постинфарктного кардиосклероза, что является достаточно сопоставимым с исследуемой нами группой с «ФВ ЛЖ 36-49%». В данной работе МД ЛЖ также была независимым предиктором ЖТА, а оптимальное отрезное значение МД ЛЖ определено уровнем 90 мс, что согласуется с результатами расчетов МД ЛЖ в нашем исследовании у пациентов группы с «ФВ ЛЖ 36-49%». Более высокие значения МД ЛЖ у пациентов с ЖТА вероятнее всего связаны с рядом факторов. «Во-первых, более выраженная неоднородность сокращения миокарда может быть обусловлена более распространенным и неоднородным его фиброзным поражением с вовлечением множества сегментов ЛЖ.» [109] Что также косвенно подтверждается наличием у пациентов группы «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » с наличием ЖТА худших значений продольной деформации сразу нескольких сегментов ЛЖ по сравнению с пациентами этой группы «без ЖТА». В то же время наличие нарушений проводящей системы на разных участках ЛЖ приводит к разобщенности временной деформации в различных сегментах, что также находит свое отражение в значении МД ЛЖ. Этот факт подтверждается также выявленной корреляционной связью между значениями МД ЛЖ и средними значениями длительности комплекса QRS в течение суток, в дневные часы и в ночные часы по данным ХМЭКГ и значением QRSf по данным СУ-ЭКГ. Таким образом, «МД ЛЖ, по-видимому, является всеобъемлющим параметром для оценки структурной и электрической гомогенности рубца, что и объясняет высокую ценность данного показателя» [109] в выявлении ЖТА, продемонстрированном в нашем исследовании.

Показатель GLS достаточно противоречив в отношении своих возможностей в прогнозировании ЖТА. В то время как ряд исследований доказывали прогностическую ценность данного параметра [4,108], другие исследования не

выявляли его роли в прогнозировании ЖТА [5]. В нашем исследовании, как и в большинстве других исследований, данный параметр не показал своей прогностической ценности ни в одной из групп.

Ещё одним интересным результатом работы стало выявление среди пациентов группы «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » статистически значимых различий при сравнении подгрупп с наличием и отсутствием ЖТА по значениям продольной деформации базального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ, базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ, а также среднего сегмента нижней стенки ЛЖ. «Выявленное при помощи спекл-трекинг ЭхоКГ статистически значимое различие параметров продольной деформации базального сегмента перегородочной стенки ЛЖ может быть связано как с наличием полной блокады одной из ножек пучка Гиса и связанной с ней диссинхронии миокарда, так и с более обширной постинфарктной рубцовой зоной» [110] или «с более выраженными изменениями миокарда на фоне неишемической кардиомиопатии» [109]. Кроме того, общеизвестно, что ПИКС нижней стенки левого желудочка в большей степени предрасполагает к развитию ЖТА, нежели поражение передней стенки ЛЖ [111]. «Это соответствует результату, полученному в нашем исследовании, указывающему на достоверно меньшее значение продольной деформации среднего сегмента нижней стенки ЛЖ в развитии ЖТА» [110]. Стоит отметить, что при проведении исследования по изучению этиологических особенностей нарушения продольной деформации, значения продольной деформации базального сегмента передне-перегородочной стенки ЛЖ, базального сегмента задне-перегородочной стенки ЛЖ, среднего сегмента нижней стенки ЛЖ статистически значимо не различались между группами «ИБС/ПИКС» и «неишемическая кардиомиопатия», что свидетельствует о том, что нарушение продольной деформации вышеуказанных сегментов отражает связь значений данных параметров именно с наличием или отсутствием ЖТА.

Как известно, перерастяжение миокарда ЛЖ также может являться причиной возникновения ЖТА. «Если в возникновении субстрата для пароксизмальной ЖТ участвуют процессы перенапряжения миокарда и нарушения в нём репаративных свойств, что объясняется свойственными этим явлениям повышенными значениями биомаркеров NT-proBNP и sST2, то к возникновению ЭШ предрасполагает выраженное перерастяжение желудочкового миокарда с появлением его электрической нестабильности» [112]. Это подтверждается нашими данными, согласно которым большие значения КДО ЛЖ и КДР ЛЖ обладали прогностической ценностью в выявлении пациентов с ЖТА в группе с «ФВ ЛЖ 36-49%». Общеизвестный маркер NT-proBNP, отражающий процессы перерастяжения миокарда, обладает высокой вариабельностью и зависимостью от возраста пациента и иных клинических состояний. Этот факт, по видимому, и является причиной результата одной из задач нашего исследования, согласно которому у пациентов с ЖТА в группе «ФВ ЛЖ 36-49%» были получены меньшие уровни данного показателя по сравнению с пациентами без ЖТА в связи с наличием статистически значимого не сопоставимого возрастного распределения пациентов в подгруппах «с ЖТА» и «без ЖТА» группы «ФВ ЛЖ 36-49%». «Кроме того, далеко не все эпизоды ЭШ могут быть результатом декомпенсации недостаточности кровообращения, сопровождающейся значительным увеличением уровней NT-proBNP и других биомаркеров» [112]. В генезе развития ЭШ в настоящее время рассматривается и широкий спектр воспалительных изменений, электролитных расстройств, а также перерастяжения миокарда, причём изучение аритмогенеза ЭШ активно продолжается [113]. В то время как в динамике биомаркер СН sST2 показывает свою прогностическую ценность у пациентов со структурной патологией сердца [112], в группе пациентов с «ФВ ЛЖ \leq 35%» по данным однофакторного анализа меньшие значения sST2 согласовывались с наличием ЖТА. Предполагается, что это может быть связано с рядом особенностей, как данного исследования, так и свойствами данного биомаркера СН. Мы отметили, что пациенты с ЖТА имели

несколько лучшие значения ФВ ЛЖ и теста 6-минутной ходьбы, несмотря на отсутствие достижения критериев статистической значимости, однако это может косвенно отражать процессы ремоделирования миокарда, к которым более чувствителен маркер sST2. В то же время уровень данного биомаркера для здоровых добровольцев составляет менее 35 нг/мл [114]. В нашем исследовании во всех подгруппах среднее значение соответствовало уровню менее 35 нг/мл. Согласно ряду исследований данный биомаркер показал свою диагностическую значимость в большей степени в оценке прогноза пациентов с ХСН и острой декомпенсацией ХСН [115,116], в нашем исследовании пациенты были скорректированы по всем возможным клиническим состояниям. По совокупности указанных причин биомаркеры СН NT-proBNP и sST2 не участвовали в многофакторном анализе.

Важным итогом изучения прогностической значимости различных показателей ХМЭКГ в нашем исследовании стало выявление взаимосвязи между вероятностью возникновения ЖТА и параметрами наклона кривой, отражающей зависимость продолжительности комплекса QRS от величины предшествующего интервала RR в различное время суток – т.н. показатель «наклон QRS/RR». Данный показатель в дневные часы статистически значимо различался у пациентов обеих исследованных групп, а в группе пациентов с «ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ » прогностическая ценность была установлена не только для параметра «наклон QRS/RR» в дневные часы, но и для параметра «наклон QRS/RR» в ночные часы, и в течение суток. Кроме того, у пациентов данной группы с ЖТА были выявлены статистически значимо большие значения показателя стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы по сравнению с пациентами без ЖТА, что вероятнее всего связано с «более выраженной частотно-зависимой изменчивости длительность комплекса QRS у пациентов с благоприятным прогнозом» [110]. В состоянии покоя частота сердечных сокращений контролируется балансом парасимпатической и симпатической нервной системой,

но при увеличении частоты сердечных сокращений, связанной, например, с физической активностью, симпатические влияния становятся преобладающими. Было показано, что активация бета-адренорецепторов увеличивает натриевый ток, приводящий к увеличению скорости внутрижелудочковой проводимости, и сокращает продолжительность комплекса QRS [117]. Неадекватное изменение длительности комплекса QRS в ответ на повышение ЧСС может являться следствием нейронального ремоделирования в зонах структурного поражения миокарда, что в свою очередь, как уже было упомянуто выше, может предрасполагать к развитию ЖТА.

Полученные результаты указывают на высокий потенциал оценки риска развития ЖТА на основании значений параметра МД ЛЖ. Мы выявили, что данный параметр является универсальным для пациентов со структурными заболеваниями миокарда различных этиологий с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Кроме того, он может быть использован как один из критериев оценки эффективности работы имплантированных СРТ-Д [118]. Параметр МД ЛЖ отражает общую неоднородность сократительной функции разных отделов ЛЖ. В то же время большой интерес представляет выявленная нами впервые перспективность оценки риска развития ЖТА на основании значений сегментарной продольной деформации базальных отделов передне-перегородочной и задне-перегородочных стенок ЛЖ, а также продольной деформации среднего сегмента нижней стенки ЛЖ у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне структурного поражения миокарда. Она также является универсальной для оценки риска развития ЖТА у пациентов как с ПИКС, так и с ДКМП. Впервые оцененный параметр ХМЭКГ, «наклон QRS/RR», в рамках возможности в оценке риска развития ЖТА в зависимости от значений ФВ ЛЖ показал свою прогностическую значимость для пациентов как со сниженной, так и с промежуточной ФВ ЛЖ. Определение значений стандартного отклонения

длительности комплекса QRS в ночные часы также представляется перспективным для оценки риска развития ЖТА.

Ограничениями нашего исследования явились относительно небольшое количество исследованных пациентов. Нами были использованы непараметрические методы статистической обработки данных, позволяющие работать с небольшими группами пациентов. Однако, несмотря на это, при большой неоднородности данных в малых группах могли быть упущены или получены недостоверные результаты. Отсутствие статистически значимых различий в остальных параметрах ХМЭКГ, показавших ранее свою прогностическую значимость, могут быть объяснимы недостаточным количеством результатов, использованных в данном исследовании, связанных с тем, что часть пациентов нашей работы имели полную блокаду одной из ножек пучка Гиса, постоянную форму ФП. Однако мы не могли исключить данных пациентов из основной части работы в связи с тем, что интерес представлял изучение пациентов обыденной клинической практики и оценка параметров СТЭхоКГ при наличии вышеуказанных нарушений ритма и проводимости сердца.

Многообещающим представляется проведение многоцентрового рандомизированного проспективного исследования роли параметров СТЭхоКГ в прогнозировании ЖТА, которое позволит точнее определить оптимальное отрезное значение МД ЛЖ, разнящееся в нашей работе и работах других авторов, опубликованных в настоящее время. Представляется интересным проведение отдельного сопоставления параметров СТЭхоКГ, в частности МД ЛЖ, с характером фиброзно-рубцового поражения миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием. Кроме того интерес представляет дальнейшее изучение на больших группах пациентов параметров СТЭхоКГ, ХМЭКГ и уровней биомаркеров СН, показавших свою прогностическую значимость в развитии ЖТА в нашем исследовании. Ожидается, что полученные данные позволят улучшить современные

рекомендации по стратификации риска ВСС у пациентов со структурными заболеваниями миокарда различных этиологий, тем самым снизят уровень возникновения ЖТА и ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из актуальных задач в современной кардиологии остается поиск новых предикторов ЖТА и ВСС у пациентов с ХСН на фоне структурной патологии сердца. Используемый в настоящее время параметр ФВ ЛЖ, отражающий косвенную оценку одной из множества других составляющих «аритмогенного субстрата», обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью для точной оценки риска возникновения ЖТА. В то же время большая роль в возникновении ЖТА отведена и другим факторам, в том числе электрической нестабильности миокарда ЛЖ. Параметр МД ЛЖ, отражающий не только структурную гетерогенность миокарда ЛЖ, но и его электрическую нестабильность, показал свою универсальность в оценке риска развития ЖТА, обладая при этом большей чувствительностью и специфичностью, чем значение ФВ ЛЖ. Для более точной стратификации риска ВСС были предложены оптимальные отрезные значения на основании уровня снижения ФВ ЛЖ. Так для пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ оптимальное отрезное значение составило 120 мс, а для пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% оптимальное отрезное значение составило 90 мс.

Другими не менее важными параметрами, позволяющими выявить пациентов с ЖТА, явились значения сегментарной продольной деформации базальных отделов передне-перегородочной и задне-перегородочной стенок ЛЖ, а также продольной деформации среднего сегмента нижней стенки ЛЖ у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне структурного поражения миокарда. Данный параметр позволяет более точно, нежели значение ФВ ЛЖ, верифицировать структурное поражение миокарда в одном или нескольких сегментах ЛЖ. В то же время оценке риска развития ЖТА может способствовать определение значений показателя «наклон QRS/RR» в дневные и ночные часы, а также параметр стандартного отклонения среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы по данным ХМЭКГ у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, либо исключительно определение значений показателя

«наклон QRS/RR» в дневные часы у пациентов с ФВ ЛЖ 36-49% на фоне структурного поражения миокарда. Указанные параметры могут косвенно отражать выраженность нейронального ремоделирования в зонах структурного поражения миокарда желудочков. Всё это свидетельствует о потенциальной возможности улучшения стратификации риска развития ЖТА и ВСС с помощью использования изученных в данной работе параметров у пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне структурного заболевания миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Показатели механической дисперсии левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда (GLS) статистически значимо не различаются в зависимости от этиологии структурного поражения миокарда ЛЖ (ИБС/ПИКС, неишемическая кардиомиопатия) у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти. В то же время, для исследованных пациентов с ИБС/ПИКС характерно более выраженное нарушение продольной деформации апикальных сегментов левого желудочка по сравнению с пациентами с неишемической кардиомиопатией ($p=0,03$).

2. У пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти отмечались слабые корреляционные связи между параметром механической дисперсии левого желудочка и средними значениями длительности комплекса QRS по данным 12-канального суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, а также значением QRSf по данным сигнал-усредненной ЭКГ ($r<0,4$, $p<0,05$).

3. Уровень биомаркера NT-proBNP имел корреляцию с показателем спекл-трекинг эхокардиографии GLS ($r = 0,43$, $p<0,01$) у пациентов со структурной патологией сердца и высоким риском внезапной сердечной смерти, в то время как параметр механической дисперсии левого желудочка таких связей не продемонстрировал.

4. Факторами, ассоциированными с возникновением желудочковых тахикардий, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\leq 35\%$) на фоне структурного заболевания миокарда левого желудочка являются: значение механической дисперсии левого желудочка ≥ 120 мс, продольной деформации базального сегмента задне-перегородочной стенки левого желудочка $\leq (-)8\%$, стандартного отклонения

среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы ≥ 3 мс. Наличие 2-х из вышперечисленных признаков позволяет прогнозировать возникновение желудочковых тахиаритмий у исследованных пациентов с точностью 77% (чувствительность 73%, специфичность 80%)

5. Факторами, ассоциированными с возникновением желудочковых тахиаритмий, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка 36-49% на фоне структурного заболевания миокарда левого желудочка являются: значение механической дисперсии левого желудочка > 90 мс; конечного диастолического размера левого желудочка $> 5,8$ см; показатель «наклон QRS/RR» $\leq 0,002$ в дневные часы. Наличие 2-х из вышперечисленных признаков позволяет прогнозировать возникновение желудочковых тахиаритмий у исследованных пациентов с точностью 77% (чувствительность 79%, специфичность 75%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве дополнительных маркеров оценки риска возникновения желудочковых тахикардий у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ на фоне структурного заболевания миокарда левого желудочка рекомендуется использование следующих признаков: 1) значение механической дисперсии левого желудочка, полученное с помощью спекл-трекинг эхокардиографии; 2) значение продольной деформации задне-перегородочной стенки ЛЖ, полученное с помощью спекл-трекинг эхокардиографии; 3) стандартное отклонение среднего значения длительности комплекса QRS в ночные часы, что позволит определить очередность имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

2. В качестве дополнительных маркеров оценки риска возникновения желудочковых тахикардий у пациентов фракцией выброса 36-49% на фоне структурного заболевания миокарда левого желудочка рекомендуется использование следующих признаков: 1) значение механической дисперсии левого желудочка, полученное с помощью спекл-трекинг эхокардиографии; 2) значение конечного диастолического размера левого желудочка; 3) значение показателя «наклон QRS/RR» в дневные часы данных 12-канального суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, что позволит определить очередность имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- БС - боковая стенка
- ВСС - внезапная сердечная смерть
- ДГС – декомпенсированное гипертоническое сердце
- ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
- ДИ – доверительный интервал
- ЖТ - желудочковая тахикардия
- ЖТА - желудочковые тахиаритмии
- ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
- ЗПС - заднеперегородочная стенка
- ЗС – задняя стенка
- ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- КВД - кардиовертер-дефибриллятор
- КДО - конечно-диастолический объем
- КДР - конечный диастолический размер
- КСО - конечно-систолический объем
- КСР - конечный систолический размер
- ЛЖ - левый желудочек
- МД - механическая дисперсия
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- НС – нижняя стенка
- ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
- ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ППС – передне-перегородочная стенка
ПС – передняя стенка
СД – сахарный диабет
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
СН – сердечная недостаточность
СРТ-Д - сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
СТЭхоКГ - спекл-трекинг эхокардиография
СУ-ЭКГ – сигнал-усредненная электрокардиография
ФВ - фракция выброса
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФК - функциональный класс
ФП - фибрилляция предсердий
ХМЭКГ - суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ - электрокардиографии
ЭКС - электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP - мозговой натрийуретический пептид
GLS - глобальная продольная деформация
NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
LAS40 - продолжительность низкоамплитудных сигналов, менее 40 мкВ
QRSf - продолжительность фильтрованного комплекса QRS
RMS40 - среднеквадратичное значение амплитуды в последние 40 мс комплекса QRS
SGLT2 - натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
sST2 - растворимый супрессор туморогенности 2-го типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zeppenfeld, K. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. Riva [et al.] // *European Heart Journal* – 2022. – Vol. 43. – № 40. – P. 3997–4126.
2. Stecker, E.C. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study / E.C. Stecker, C. Vickers, J. Waltz [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006 – Vol. 47. – № 6. – P. 1161–1166.
3. Schinkel, A.F. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications / A.F. Schinkel // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – P. 562–568.
4. Kawakami, H. Prediction of ventricular arrhythmias with left ventricular mechanical dispersion: A systematic review and meta-analysis / H. Kawakami, N. Nerlekar, K.H. Haugaa [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 2.2. – P. 562-572.
5. Guerra, F. 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 Cardiovasc Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 1.1. – P. 1-9.
6. Klæboe, L.G. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function / L.G. Klæboe, T. Edvardsen, // *J Echocardiogr*. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 10–16.

7. Sipula, D. Cardiac strains as a tool for optimization of cardiac resynchronization therapy in non-responders: a pilot study / D. Sipula, M. Kozak, J. Sipula [et al.] // *Open Med (Wars)* – 2019. – № 14. – P. 945–952.
8. Shen, L. Declining risk of sudden death in heart failure / L. Shen, P.S. Jhund, M.C. Petrie [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – № 1. – P. 41–51.
9. Tsao, C.W. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American Heart Association / C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq [et al.] // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147. – № 8. – P. e93–e621
10. Центральная база статистических данных Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: www.gks.ru
11. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Биниашвили // *Анналы аритмологии.* – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 69-79.
12. Tseng, Z. H. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: POST SCD study / Z. H. Tseng, J. E. Olgin, E. Vittinghoff [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137. – № 25. – P. 2689–2700.
13. Hayashi, M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death / M. Hayashi, W. Shimizu, C.M. Albert. // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116. – № 12. – P. 1887–1906.
14. Yokoyama, T. Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts / T. Yokoyama, J.K. Lee, K. Miwa [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12. – № 7. – P. e0182072.
15. Matsunari, I. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes / I. Matsunari, U. Schricke, F.M. Bengel [et al.] // *Circulation.* – 2000. – № 101. – № 12. – P. 2579–2585.
16. Ajijola, O. Focal myocardial infarction induces global remodeling of cardiac sympathetic innervation: Neural remodeling in a spatial context / O. Ajijola, D.

- Yagishita, K.J. Patel [et al.] // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – № 7. – P. H1031–H1040.
17. Ciaccio, E.J. Formation of functional conduction block during the onset of reentrant ventricular tachycardia / E.J. Ciaccio, J. Coromilas, A.L. Wit [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. – № 12. – P. e004462
18. Baba, S. Remodeling in cells from different regions of the reentrant circuit during ventricular tachycardia / S. Baba, W. Dun, C. Cabo [et al.] // *Circulation.* – 2005. – № 112. – P. 2386–2396.
19. Centurion, O.A. Myocardial fibrosis as a pathway of prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / O.A. Centurion, J.F. Alderete, J.M. Torales [et al.] // *Crit Pathw Cardiol.* – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 89–97.
20. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич А.С., Т.М. Ускач [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 311–374.
21. Klein, G. Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study / G. Klein, C. Lissel, A.C. Fuchs [et al.] // *Europace.* – 2006. – Vol. 8. – № 8. – P. 618–624.
22. Caruso, A.C. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial / A.C. Caruso, F.I. Marcus, E.A. Hahn [et al.] // *Circulation.* – 1997. – № 96. – P. 1888–1892.
23. Wilber, D.J. Out-of-hospital cardiac arrest: use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome / D.J. Wilber, H. Garan, D. Finkelstein [et al.] // *N Engl J Med.* – 1988. – № 318. – P.19–24.
24. Sheldon, R. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study / R. Sheldon, S. Connolly, A. Krahn [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – № 14. – P. 1660–1664.

25. Kristensen, S.L. Risk models for prediction of implantable cardioverter-defibrillator benefit: insights from the DANISH trial / S.L. Kristensen, W.C. Levy, R. Shadman [et al.] // JACC Heart Fail. – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 717–724.
26. Poole, J. E. Long-term outcomes of implantable cardioverter-defibrillator therapy in the SCD-HeFT / J.E. Poole, B. Olshansky, D.B. Mark [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – № 4. – P. 405–415.
27. Kouzu, H. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study / H. Kouzu, S. Yuda, A. Muranaka [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – № 2. – P. 192-199.
28. Kraigher-Krainer, E. PARAMOUNT investigators impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction / E. Kraigher-Krainer, A.M. Shah, D.K. Gupta [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – № 5. – P. 447-456.
29. Mondillo, S. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele [et al.] // J Ultrasound Med. – 2011. – Vol. 30. – № 1. – P. 71–83.
30. Voigt J.U. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 16. – № 1. – P.1-11
31. Yingchoncharoen, T. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z.B. Popovic [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2013. – Vol. 26. – № 2. – P. 185–191.
32. Aagaard, E.N. Left ventricular mechanical dispersion in a general population: Data from the Akershus Cardiac Examination 1950 study / E.N. Aagaard, B. Kvisvik, M.O. Pervez [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. – 21. – № 2. – P. 183–190.

33. Rodriguez-Zanella, H. Physiological Determinants of Left Ventricular Mechanical Dispersion: A 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic Study in Healthy Volunteers / H. Rodriguez-Zanella, K. Haugaa, F. Boccacini [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol.11. – № 4. – P. 650–651.
34. Perry, R. Advanced Echocardiographic Imaging for Prediction of SCD in Moderate and Severe LV Systolic Function / R. Perry, S. Patil, C. Marx [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 604–612.
35. Trivedi, S.J. Echocardiographic Strain in Clinical Practice / S.J. Trivedi, M. Altman, T. Stanton [et al.] // Heart Lung Circ. – 2019. – Vol. 28. – № 9. – P.1320–1330
36. Risum, N. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults / N. Risum, S. Ali, N.T. Olsen [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2012. – Vol. 25. – № 11. – P. 1195–1203.
37. Smiseth, O.A. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? / O.A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl [et al.] // Eur Heart J. – 2016 – Vol. 37. – № 15. – P. 1196–1207.
38. Klein, A.L. Disparity of Dispersion in Predicting Ventricular Arrhythmias / A.L. Klein, Z.B. Popovic, M. Chetrit // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 573–576.
39. Haugaa, K.H. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia / K.H. Haugaa, M.K. Smedsrud, T. Steen [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2010. – Vol. 3. – № 3. – P. 247–256.
40. Haugaa, K.H. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography / K.H. Haugaa, B. Goebel, T. Dahlslett [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2012. – Vol. 25. – № 6. – P. 667–673.
41. Biering-Sorensen, T. Regional longitudinal deformation improves prediction of ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection

- fraction: A MADIT-CRT substudy (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) / T. Biering-Sorensen, D. Knappe, A.C. Pouleur [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. e005096.
42. Melichova, D. Strain echocardiography improves prediction of arrhythmic events in ischemic and non-ischemic dilated cardiomyopathy / D. Melichova, T.M. Nguyen, I.M. Salte Pouleur [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2021. – Vol. 342. – P.56-62.
43. Di Marco, A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis / Di A. Marco, I. Anguera, M. Schmitt [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 28–38
44. Di Marco, A. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Di Marco, P.F. Brown, J. Bradley [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2021. – Vol. 77 – № 23. – P. 2890–2905.
45. Bigger, J.T. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system / J.T. Bigger, F.M. Weld // *Br Heart J*. – 1981. – Vol. 45. – № 6. – P. 717-724.
46. Lombardi, F. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function / F. Lombardi, P.K. Stein // *Front Physiol*. – 2011. – Vol. 2. – P. 95.
47. Mäkikallio, T.H. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era / T. H. Makikallio, P. Barthel, R. Schneider [et al.] // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – № 8. – P. 762–769.
48. Francis, J. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death / J. Francis, M. A. Watanabe, G. Schmidt // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2005. – Vol. 10. – № 1. – P. 102–109.
49. Berkowitsch, A. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording /

- A. Berkowitsch, W. Zareba, T. Neumann [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2004. – Vol. 9. – № 3. – P. 270–279.
50. Han, J. Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmias / J. Han, B.G. Goel // *Arch Intern Med.* – 1972. – Vol. 129. – № 5. – P. 749- 755.
51. Pohjola-Sintonen, S. Usefulness of QTc interval on the discharge electrocardiogram for predicting survival after acute myocardial infarction / S. Pohjola-Sintonen, P. Siltanen, J. Haapakoski // *Am J Cardiol.* – 1986. – Vol. 57 – № 13. – P. 1066- 1068.
52. Zabel M. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study / M. Zabel, T. Klingenhöben, M.R. Franz [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – № 25. – P. 2543- 2550.
53. Zareba W. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease / W. Zareba, A.J. Moss, S. le Cessie // *Am J Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – № 6. – P. 550- 553.
54. Perez-Riera, A.R. Electrocardiographic markers of sudden cardiac death (including left ventricular hypertrophy) / A.R. Perez-Riera, R. Barbosa-Barros, M. Shenasa // *Card Electrophysiol Clin.* – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 605-629.
55. DE Maria, E. QT dispersion on ECG Holter monitoring and risk of ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy / E. DE Maria, A. Curnis, P. Garyfallidis [et al.] // *Heart Int.* – 2006. – Vol. 2. – № 1. – P. 33.
56. Zimetbaum, P.J. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial / P. J. Zimetbaum, A.E. Buxton, W. Batsford [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – № 7. – P. 766- 769.
57. Petrina, M. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion / M. Petrina, S.G. Goodman, K.A. Eagle // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – № 1. – P. 11- 18.

58. Mason J.W. A fundamental relationship between intraventricular conduction and heart rate / J.W. Mason, F. Badilini, M. Vaglio [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 49. – № 3. – P. 362-370.
59. Chow, T. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy / T. Chow, D.J. Kereiakes, C. Bartone [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 – № 9. – P. 1820–1827.
60. Sakaki, K. Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: a prospective study / K. Sakaki, T. Ikeda, Y. Miwa [et al.] // *Heart rhythm.* – 2009. – Vol. 6. – № 3. – P. 332–337.
61. Calo, L. Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: a meta-analysis / L. Calo, T. De Santo, F. Nuccio [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 16. – № 4. – P. 388–402.
62. Danilowicz-Szymanowicz, L. Microvolt T-Wave alternans testing in defibrillator implantation decision-making in primary prevention of sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy: remarks after the DANISH study / Danilowicz- L. Szymanowicz, G. Molon // *Can J Cardiol.* – 2019. – Vol. 35. – № 10. – P. 1420.e5 – 1420.e6.
63. Gold, M.R. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy / M.R. Gold, J.H. Ip, O. Costantini [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – № 20. – P. 2022–2028.
64. Chow T. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? / T. Chow, D.J. Kereiakes, J. Onufer [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – № 20. – P. 1607–1615.

65. Ikeda T. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study / T. Ikeda, H. Yoshino, K. Sugi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – № 11. – P.2268–2274.
66. Verrier, R.L. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology / R.L. Verrier, T. Klingenhoben, M. Malik [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. –№ 13. – P. 1309–1324.
67. Steinberg, J.S. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2017. – Vol. 22 – № 3. – P. e12447.
68. Gatzoulis, K.A. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future / K. A. Gatzoulis, P. Arsenos, K. Trachanas [et al.] // *J Arrhythm.* – 2018. – Vol. 34. – № 3. – P. 222–229.
69. Goedel-Meinen, L. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / L. Goedel-Meinen, M. Hofmann, S. Ryba [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – № 6. – P. 809–812.
70. Mancini, D. M. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy / D. M. Mancini, K. L. Wong, M. B. Simson // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – № 4. – P. 1083–1092.
71. Denereaz, D. Significance of ventricular late potentials in non-ischaemic dilated cardiomyopathy / D. Denereaz, M. Zimmermann, R. Adamec // *Eur Heart J.* – 1992 – Vol. 13. – № 7. – P. 895–901.
72. Yi, G. Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / G. Yi, P. J. Keeling, J. H. Goldman [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – № 7. – P. 494–497.

73. Turitto, G. Incidence and prediction of induced ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy / G. Turitto, R. K. Ahuja, S. Bekheit [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1994. – Vol. 73. – № 11. – P. 770–773.
74. Medina, A. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in MADIT-CRT / A. Medina, A. J. Moss, S. McNitt [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13. – № 4. – P. 852–859.
75. Biasucci, L. M. 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.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – № 11. – P. 1344–1350.
76. Broch, K. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S.H. Nymo [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol.14. –№ 13. – P.268–277.
77. Lepojärvi, E. S. Biomarkers as predictors of sudden cardiac death in coronary artery disease patients with preserved left ventricular function (ARTEMIS study) / E. S. Lepojärvi, H. V. Huikuri, O. P. Piira [et al.] // *PloS one.* – 2018. – Vol. 13. – № 9. – P. e0203363.
78. Skali, H. 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.] // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2016. – Vol. 9. – № 5. – P. 421-428.
79. Шлевков, Н.Б. Растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа (sST2) – новый потенциальный биомаркер положительных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Шлевков, А.Ж. Гаспарян, А.А. Жамбеев, Х.Ф. Салами, **Е.В. Гусева** [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2021. – Т. 49. – № 2. – С. 99–112.

80. McDonagh, T.A. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / TA McDonagh, M Metra, M Adamo [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42 – № 36. –P. 3599-3726.
81. Simoes E Silva, A. C. 2020 update on the renin-angiotensin-aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus / A. C. Simoes E Silva, K. Lanza, V. A. Palmeira [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2021. – Vol. 36. – № 6. – P. 1407-1426.
82. McMurray, J. J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 11. – P. 993-1004.
83. Solomon, S. D. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, I. S. Anand [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1609-1620.
84. Le, H. H. Impact of Aldosterone Antagonists on Sudden Cardiac Death Prevention in Heart Failure and Post-Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / H. H. Le, C. El-Khatib, M. Mombled [et al.] // *PloS one.* – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. e0145958.
85. Rossello, X. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials / X. Rossello, C. Ariti, S.J. Pocock [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108. – №5 – P. 477-486.
86. McMurray J.J.V. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381. – № 21. – P. 1995-2008.
87. Solomon, S.D. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial / S.D. Solomon, R.A. de Boer, D. DeMets [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021. – Vol. 23. – № 7. – P. 1217-1225.

88. Anker, S.D. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – № 16. – P. 1451-1461.
89. Martens, P. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction / P. Martens, D. Nuyens, M. Rivero-Ayerza [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol. 108. – № 10. – P. 1074-1082.
90. Al-Gobari, M. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Al-Gobari, C. El Khatib, F. Pillon [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2013. – Vol. 13. – №13. –P. 52.
91. Чазов, Е. И. Руководство по кардиологии в четырех томах Том 4 / Е. И. Чазов. - М. : Практика, 2014. - 976 с.
92. Claro, J.C. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death / J.C. Claro, R. Candia, G. Rada [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015. – № 12. – P. CD008093.
93. Pannone, L. Amiodarone in ventricular arrhythmias: still a valuable resource? / L. Pannone, G. D'Angelo, S. Gulletta [et al.] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol.22. – № 4. – P. 1383-1392.
94. Connolly, S. J. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial / S.J. Connolly, P. Dorian, R.S. Roberts [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – № 2. – P. 165–171.
95. Connolly, S. J. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study / S.J. Connolly, A.P. Hallstrom, R. Cappato [et al.] // *Eur Heart J.* – Vol. 21. – № 24. – P. 2071–2078.

96. Zabel, M. 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.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – № 36. – P.3437–3447.
97. Kober, L. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure / L. Kober, J. J. Thune, J. C. Nielsen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – № 13. – P. 1221–1230.
98. Carbucicchio, C. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study / C. Carbucicchio, M. Santamaria, N. Trevisi [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – № 4. – P. 462–469.
99. Vergara, P. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival / P. Vergara, R. Tung, M. Vaseghi [et al.] // *Heart rhythm.* – 2018. – Vol. 15. – № 1. – P. 48–55.
100. Komatsu, Y. Catheter Ablation of Refractory Ventricular Fibrillation Storm After Myocardial Infarction / Y. Komatsu, M. Hocini, A. Nogami [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – № 20. – P. 2315–2325.
101. Kraigher-Krainer, E. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction / E. Kraigher-Krainer, A. M. Shah, D. K. Gupta [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – № 5. – P. 447–456.
102. Verrier, R.L. Quantitative T-wave alternans analysis for sudden cardiac death risk assessment and guiding therapy: answered and unanswered questions: For: Proceedings of ICE2015 Comandatuba, Brazil, Sudden Death Symposium / R.L. Verrier, J. Sroubek // *J Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 49. – № 3. – P. 429-38.
103. Kuo J.-Y. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation and heart failure risk / J.-Y. Kuo, S.-H. Chang, K.-T. Sung [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7. – № 6. – P. 3694-3706.

104. Kowalczyk, E. Diagnostic utility of two-dimensional speckle tracking echocardiography to identify ischemic etiology of left ventricular systolic dysfunction / E. Kowalczyk, J.D. Kasprzak, P. Wejner-Mik [et al.] // *Echocardiography*. – 2019. – Vol. 36. – № 4. – P. 702-706.
105. Stankovic, I. Mechanical dispersion is associated with poor outcome in heart failure with a severely depressed left ventricular function and bundle branch blocks / I. Stankovic, A. Janicijevic, A. Dimic [et al.] // *Ann Med*. – 2018. – Vol. 50. – № 2. – P. 128-138.
106. Lima, M.S.M. Global Longitudinal Strain or Left Ventricular Twist and Torsion? Which Correlates Best with Ejection Fraction? / M.S.M. Lima, H.R. Villarraga, M.C.D. Abduch [et al.] // *Arq Bras Cardiol*. – 2017. – Vol. 109. – № 1. – P. 23-29.
107. Weinberg, E.O. 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.
108. Leong, D.P. The relationship between time from myocardial infarction, left ventricular dyssynchrony, and the risk for ventricular arrhythmia: speckle-tracking echocardiographic analysis / D.P. Leong, G.E. Hoogslag, S.R. Piers [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol. 28. – № 4. – P. 470-477.
109. Гусева, Е.В. Механическая дисперсия левого желудочка - новый универсальный маркер злокачественных желудочковых тахикардий у пациентов со структурной патологией сердца / Е.В. Гусева, Н.Б. Шлевков, Г.С. Тарасовский [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2023. – Т. 30. – № 4. – С. 32-41.
110. Гусева, Е.В. Новые маркеры развития фатальных желудочковых тахикардий по данным спекл-трекинг эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка / Е.В. Гусева, Н.Б. Шлевков, Г.С.Тарасовский [и др.] // *Кардиологический вестник*. –2023. – Т. 18. – №2. – С. 72-79.

111. Pascale, P. Ventricular arrhythmia in coronary artery disease: limits of a risk stratification strategy based on the ejection fraction alone and impact of infarct localization / P. Pascale, J. Schlaepfer, M. Oddo [et al.] // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – № 12. – P. 1639-1646.
112. Гаспарян, А.Ж. Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахиаритмий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами. / А.Ж. Гаспарян, Е.В. Гусева, Г. С. Тарасовский [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 12. – С. 72–78.
113. Gupalo, E.M. Electrical storm due to myocarditis in post-infarct patient: When two diseases meet / E.M. Gupalo, M.V. Kostyukevich, N.A. Mironova [et al.] // *Cor et Vasa*. – 2015. – Vol. 57. – № 5. – P.e347-e353.
114. Januzzi, J.L. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel / J.L. Januzzi, A. Mebazaa, S. Di Somma [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2015. – Vol. 115. – № 7. – P. 26B-31B.
115. Скворцов, А.А. sST2- биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью / А.А. Скворцов, О.Ю. Нарусов, М.Д. Муксинова // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59. – № 11S. – С.18-27.
116. Sciatti, E. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure / E. Sciatti, A. Merlo, C. Scangiuzzi [et al.] // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12. – № 12. – P. 3970.
117. Wang, H.W. Beta-receptor activation increases sodium current in guinea pig heart / H.W. Wang, Z.F. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Acta Pharmacol Sin*. – 2009. – Vol. 30. – № 8. – P.1115-1122
118. Carluccio, E. Burden of Ventricular Arrhythmias in Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillation and Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: The Additive Role of Speckle-Tracking

Echocardiography / E. Carluccio, P. Biagioli, A. Mengoni [et al.] // J Am Soc
Echocardiogr. – 2022. – Vol. 35. – № 4. – P. 355-365.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Дизайн исследования

