

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

На правах рукописи

ЗОРИН Дмитрий Андреевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
ТАХИАРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАЮЩИХ СЕРДЕЧНУЮ
РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Илов Николай Николаевич

Астрахань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Патофизиологическое обоснование применения СРТ у больных ХСНнФВ	14
1.2. СРТ – показания и варианты ответа на терапию.....	17
1.3. Патофизиология желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ.....	21
1.3.1. Выбор устройства для СРТ. Стратификация риска желудочковых тахикардий. Поиск баланса.....	23
1.4. Стратификация риска желудочковых тахикардий. Прогностические шкалы и их использование у пациентов с СРТ.....	25
1.4.1. Клинические факторы риска желудочковых тахикардий у больных ХСН.....	26
1.4.2. Электрокардиографические факторы риска развития желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ.....	31
1.4.3. Значение результатов эхокардиографии для прогнозирования вероятности желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ.....	34
1.4.4. Возможности МРТ в прогнозировании риска вероятности желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ.....	36
1.4.5. Возможности прогнозирования вероятности развития желудочковых тахикардий при помощи биомаркеров крови больных ХСНнФВ.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Структура исследования.....	41
2.2. Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования.....	43
2.2.1. Анамнестические данные.....	43
2.2.2. Показатели электрокардиографии.....	44
2.2.3. Ультразвуковые методики.....	45
2.2.4. Лабораторная диагностика.....	47
2.3. Имплантация устройств и последующее программирование.....	47

2.4. Конечная точка исследования.....	49
2.5. Послеоперационное наблюдение.....	49
2.6. Статистическая обработка данных.....	50
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПРОШЕДШИХ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	53
ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ.....	66
ГЛАВА 5. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ.....	71
ГЛАВА 6. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, УКАЗЫВАЮЩИЕ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ.....	75
ГЛАВА 7. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....	78
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из ключевых проблем современной кардиологии. По современным сводным оценкам, на глобальном уровне ХСН встречается примерно у 1–3 % взрослого населения, а с возрастом её распространённость существенно возрастает [55]. В России по данным многоцентрового наблюдения ЭПОХА-ХСН доля пациентов с ХСН увеличилась с 6,1 % в 1998 году до 8,2 % в 2017 году; при этом частота тяжёлых форм (III–IV функциональный класс (ФК)) возросла с 1,8 % до 3,1 % [29].

Наиболее существенные сложности при оценке риска и прогнозировании клинических исходов возникают у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ). При фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35 % возрастает вероятность внезапной сердечной смерти (ВСС), в основе которой чаще всего лежит манифестация устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ). При таком сценарии имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) остаётся стандартом первичной и вторичной профилактики ВСС, обеспечивая купирование аритмий антитахикардической стимуляцией (АТС) и/или шоковой терапией [155].

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) у больных ХСНнФВ и электрической диссинхронией улучшает гемодинамику, способствует обратному ремоделированию, снижает частоту госпитализаций и повышает качество жизни при корректном отборе на терапию и грамотном программировании устройств [30; 147]. Основными показаниями для СРТ являются ФВ ЛЖ ≤ 35 % и продолжительность комплекса QRS более 150 мс, вне зависимости от наличия морфологии полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), хотя такое

нарушение внутрижелудочковой проводимости значительно повышает вероятность развития положительного гемодинамического ответа на СРТ [5; 78]. Таким образом все пациенты с показаниями к СРТ имеют также показания к ИКД.

Ответ на СРТ variabelен. Наиболее распространенными вариантами оценки ответа являются по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) и клинический ответ. Критериями ответа по Эхо-КГ является увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ или уменьшение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на $\geq 15\%$. Для клинического – улучшение ФК ХСН по NYHA, увеличение дистанции шестиминутной ходьбы, снижение частоты госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [14]. Отдельно стоит отметить феномен выраженного обратного ремоделирования ЛЖ у части пациентов после СРТ, сопровождающийся существенным снижением аритмического риска. При этом у другой части больных риск устойчивых ЖТ сохраняется, несмотря на клинический ответ на терапию [17].

В клинической практике выбор устройства СРТ в зависимости от наличия функции дефибриллятора остаётся актуальной проблемой, что связано как с высоким риском возникновения электрического шторма у больных с экстремально низкой ФВ ЛЖ и сопутствующими тяжелыми заболеваниями [25], так и с существенной разницей в стоимости устройств [13]. Учитывая возможное влияние СРТ на вероятность ЖТ, предполагается, что оценка риска их возникновения у пациентов с СРТ может помочь в таком выборе. Систематический обзор и мета-анализ M.F. Yu и соавт. показал, что у респондеров после СРТ риск эпизодов ЖТ и обоснованной электротерапии ИКД, а также общей смертности значительно ниже, чем у нереспондеров [152]. Дополнительным доказательством наличия связи между ответом на СРТ и вероятностью ЖТ является описание проаритмогенного эффекта при отсутствии гемодинамического ответа на СРТ, возникновение которого связывают с прогрессирующим увеличением дисперсии реполяризации [62]. Это подчёркивает необходимость персонифицированной стратификации аритмического риска у пациентов с показаниями к СРТ. В качестве предикторов часто рассматривается мультимодальная панель факторов.

Клинические характеристики дополняются электрокардиографическими маркерами, данными инструментальных методов исследования и лабораторными методами диагностики [150]. На данный момент отсутствуют валидированные инструменты прогнозирования первичной манифестации устойчивых ЖТ именно у пациентов с имплантированным СРТ, из-за чего сохраняется риск гиперимплантации дефибрилляторной функции (избыточная защита с риском осложнений), но и недоимплантации (недостаточная защита у пациентов с высоким аритмогенным потенциалом).

Степень разработанности темы исследования

СРТ является общепризнанным методом лечения пациентов с ХСНнФВ и электрической диссинхронией. Эффективность СРТ в снижении смертности и числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [58; 69]. Позднее в исследованиях MADIT-CRT и RAFT было показано, что добавление дефибрилляторной функции снижает риск смерти и эпизодов сердечной недостаточности [43; 41]. Однако накопленные данные продемонстрировали, что не все пациенты с показаниями к СРТ имеют одинаковый риск ВСС, а добавление дефибрилляторной функции не всегда сопровождается пропорциональным снижением смертности. Особый интерес представляет исследование DANISH, в котором у пациентов с неишемической кардиомиопатией (НИКМП) добавление ИКД к оптимальной терапии (включая широкое использование СРТ) не привело к достоверному снижению общей смертности, несмотря на уменьшение частоты ВСС [92]. Этот результат поставил под сомнение универсальную необходимость дефибрилляторной функции у всех пациентов с ХСНнФВ, получающих СРТ, особенно при неишемическом генезе заболевания.

Несмотря на наличие отдельных прогностических факторов (генез кардиомиопатии, степень ремоделирования ЛЖ, клинические параметры), валидированных многофакторных моделей, специально разработанных для выбора между

СРТ с функцией дефибриллятора (СРТ-ИКД) и СРТ без функции дефибриллятора (СРТ-ЭКС), в настоящее время не существует.

Большинство существующих алгоритмов стратификации риска создавались для оценки общей смертности, а не изолированного риска ЖТ у пациентов с СРТ [52]. Таким образом, при доказанной клинической эффективности СРТ сохраняется потребность в создании и валидации многофакторной модели прогноза устойчивых ЖТ у пациентов-кандидатов для проведения этой терапии. Это может предоставить ценную информацию для персонифицированного выбора вида устройства для СРТ в зависимости от наличия функцией дефибриллятора на основе стратификации риска возникновения ЖТ.

Цель исследования

Разработать многофакторную модель прогнозирования первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, для решения проблемы индивидуализированной стратификации аритмического риска.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamнестические особенности пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, и определить их значение в формировании риска первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий.

2. Оценить прогностическую значимость показателей поверхностной электрокардиографии у пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, в отношении возникновения устойчивых желудочковых тахикардий.

3. Проанализировать структурно-функциональные параметры сердца по данным трансторакальной эхокардиографии, включая показатели глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, и определить их вклад в прогнозирование устойчивых желудочковых тахикардий.

4. Исследовать роль лабораторных показателей ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности (NT-proBNP, sST-2 и галектина-3) в формировании аритмогенного риска у пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию.

5. На основании совокупного анализа клинико-анамнестических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных показателей разработать и провести внутреннюю валидацию многофакторной прогностической модели первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий.

6. Разработать алгоритм стратификации аритмического риска на основании индивидуальной оценки вероятности первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ХСНнФВ.

Научная новизна исследования

В работе впервые в рамках проспективного наблюдения пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, выполнена комплексная оценка клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных факторов в контексте риска первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий.

Определён вклад фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, параметров поверхностной электрокардиографии, показателей глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и биохимических маркеров в формирование индивидуального аритмогенного риска у пациентов с ХСНнФВ после имплантации СРТ.

Разработана и проведена внутренняя валидация многофакторной прогностической модели первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий и разработан алгоритм, ориентированный на стратификацию индивидуального аритмического риска у реципиентов СРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о механизмах формирования аритмогенного риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, на основе комплексной оценки клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных факторов.

Полученные данные углубляют понимание роли отдельных предикторов и их совокупного влияния на вероятность первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у данной категории больных.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования разработанной многофакторной прогностической модели и алгоритма стратификации аритмического риска в клинической практике для индивидуальной оценки вероятности развития устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ХСНнФВ, получающих СРТ.

Результаты исследования могут быть использованы при планировании динамического наблюдения, оптимизации тактики ведения пациентов, а также при формировании групп повышенного аритмогенного риска с целью усиленного мониторинга и коррекции терапии.

Сформированные по результатам проведённого исследования практические рекомендации могут быть использованы в клинической работе кардиологических и кардиохирургических отделений, обеспечивающих наблюдение и лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которым имплантированы устройства сердечной ресинхронизирующей терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на основании данных проспективного наблюдения пациентов с ХСНнФВ, направленных для имплантации устройств сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань). Исследование имело открытый, проспективный, одноцентровый и наблюдательный характер. Все включённые пациенты были рандомизированы на обучающую и валидационную (тестовую) выборки.

До выполнения имплантации каждому больному проводилось комплексное обследование, включавшее клиническую оценку состояния, инструментальные и лабораторные методы диагностики. После оперативного вмешательства пациенты находились под проспективным наблюдением в течение 24 месяцев с плановыми визитами через 3, 12, 18 и 24 месяца. Контроль осуществлялся как кардиологами по месту жительства, так и специалистами ФЦССХ (г. Астрахань) с целью коррекции медикаментозной терапии и фиксации конечных точек, характеризующих течение ХСН.

В качестве аритмической конечной точки учитывался впервые зарегистрированный за период двухлетнего наблюдения устойчивый эпизод ЖТ, выявленный в «мониторной» зоне ЖТ, либо эпизод ЖТ, потребовавший проведения электротерапии (АТС или дефибрилляционный разряд). По итогам статистической обработки данных определялись независимые предикторы развития ЖТ.

В работе использованы клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования, а анализ полученных результатов выполнен с применением современных параметрических и непараметрических статистических подходов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, наличие фибрилляции предсердий в анамнезе является независимым предиктором первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий, а ишемическая болезнь сердца ассоциирована с повышением аритмогенного риска.

2. Показатели поверхностной электрокардиографии, параметры деформации миокарда левого желудочка и уровень галектина-3 обладают прогностической значимостью в оценке риска возникновения устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию.

3. Разработанная многофакторная прогностическая модель позволяет осуществлять индивидуализированную стратификацию аритмического риска у пациентов с ХСНнФВ после имплантации устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационной работы представлены автором на конференциях:

1. Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях (г. Москва, 2022);

2. Юбилейный X Форум молодых кардиологов «Движение вверх» (г. Кемерово, 2023);

3. XXIII межрегиональная научно-практическая конференция «Лекарство и здоровье человека» (г. Астрахань, 2024);

4. V Всероссийская конференция. «Каспийские встречи. Мультидисциплинарный подход при принятии решений в сложных клинических ситуациях» (г. Астрахань, 2024);

5. VI Всероссийская конференция. «Каспийские встречи. Сердечно-сосудистый риск: тернистый путь от стратификации к эффективной модификации» (г. Астрахань, 2025);

6. XI Всероссийский съезд аритмологов (г. Красноярск, 2025).

Ключевые результаты диссертационного исследования представлены в семи научных работах, в том числе в 5 работах в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования материалов кандидатских диссертаций. Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, кардиологии ФПО, внутренних болезней педиатрического факультета, хирургических болезней стоматологического факультета, сердечно-сосудистой хирургии ФПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с участием врачей ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста. В её состав входят введение, восемь глав, посвященных анализу научных публикаций, описанию материалов и методологии исследования, представлению результатов собственных наблюдений и их обсуждению, а также заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 155 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа дополнена 11 таблицами и 10 графическими материалами.

Внедрение результатов в клиническую практику

Материалы диссертационного исследования и сформулированные на их основе выводы используются в образовательном процессе кафедр госпитальной терапии и сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Данные, полученные в диссертационном исследовании, входят в лекционный материал для обучения ординаторов, а также при реализации циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей амбулаторного и стационарного звена.

Результаты работы нашли практическое применение и внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань), что подтверждено актами внедрения.

Личный вклад автора

Роль автора в выполнении диссертационной работы является ключевой и охватывает выбор научного направления, формулирование цели и задач исследования, а также непосредственное участие в формировании исследуемой когорты пациентов. Автор участвовал в имплантации СРТ-ИКД у 70 из 174 включённых пациентов, выполнял программирование устройств и клиническое наблюдение. Также обеспечивал ведение документации, анализ и статистическую обработку данных с их клинической интерпретацией. Диссертация и автореферат подготовлены автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 1, 5, 8 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патофизиологическое обоснование применения сердечной ресинхронизирующей терапии у больных ХСНнФВ

У значимой части пациентов с ХСНнФВ выявляется ПБЛНПГ и иные нарушения внутри- и межжелудочковой проводимости, которые формируют электро-механическую диссинхронию [144]. При ПБЛНПГ деполяризация идёт через межжелудочковую перегородку: септальные сегменты ЛЖ активируются рано, а задне-базально-латеральные – с выраженной задержкой, правый желудочек (ПЖ) нередко сокращается раньше ЛЖ. Это вызывает пресистолическое растяжение «поздних» сегментов, рост локального напряжения стенки и регионального потребления кислорода, при одновременном «холостом» укорочении ранних септальных волокон, совокупно снижая глобальную насосную эффективность [112]. Отражением этого паттерна на Эхо-КГ служат феномены septal flash – быстрый, парадоксальный ранний систолический выброс перегородки и apical rocking – маятникообразное смещение верхушки вследствие несимметричного распределения сил. Эти феномены – клинические маркёры ПБЛНПГ-индуцированной диссинхронии и тесно связаны с её выраженностью [94]. Современные рекомендации констатируют, что именно при типичной морфологии ПБЛНПГ и широком QRS формируется «наиболее патофизиологичный» для СРТ фенотип: в этой ситуации бивентрикулярная стимуляция воздействует на первопричину – последовательность и вектор деполяризации, а не вторичные следствия [78].

Применение СРТ позволяет скорректировать у пациентов три потенциально имеющих вида диссинхронии: атрио-вентрикулярную (АВ), межжелудочковую и внутрижелудочковую.

Удлинение АВ-проведения и/или неподходящая последовательность активации приводят к фрагментации диастолического наполнения, укорочение эф-

фективного времени наполнения, росту диастолического давления ЛЖ и ухудшению преднагрузки согласно кривой Франка-Старлинга [97]. Оптимизация АВ задержки должна максимизировать наполнение левого желудочка. Если АВ интервал слишком короткий, закрытие митрального клапана (МК) происходит до завершения сокращения левого предсердия (ЛП), ограничивая вклад предсердий в наполнение ЛЖ, что можно отследить, используя методы визуализации. С другой стороны, слишком длинный АВ интервал приводит к раннему сокращению ЛП, заканчивающемуся до завершения наполнения ЛЖ. Это приводит к преждевременному прекращению вклада ЛП в наполнение ЛЖ и неэффективной диастоле с диастолической митральной регургитацией (МР). Оба этих сценария уменьшают наполнение ЛЖ и ухудшают ударный объем и, следовательно, сердечный выброс. Оптимально настроенная АВ-синхронизация у СРТ восстанавливает вклад предсердий, удлиняет эффективное диастолическое окно и уменьшает изоволюмически неэффективные интервалы [36].

У больных ХСН с ПБЛНПГ ПЖ активируется раньше ЛЖ, а септальный сегмент ЛЖ активируется раньше боковой стенки. Этому можно противодействовать, стимулируя ЛЖ немного раньше активации ПЖ, чтобы попытаться достичь синхронизации между желудочками и внутри ЛЖ. Расположение электрода ЛЖ традиционно нацелено на поздний активированный сегмент сердца, чтобы преодолеть эту межжелудочковую задержку. Степень преимуществ может зависеть от тяжести уже существующего нарушения сердечной проводимости и сократимости, от расположения обоих электродов и от интервала между стимуляцией в каждом желудочке [58]. Неоптимизированная одновременная бивентрикулярная стимуляция не учитывает задержку активации, наблюдаемую при эпикардальной стимуляции ЛЖ и эндокардиальной стимуляции ПЖ. Разница в активации будет еще больше усугубляться гетерогенностью в позиционировании желудочковых электродов у разных пациентов. Считается, что последовательная бивентрикулярная стимуляция с координированной активацией желудочков вызывает синхронное бивентрикулярное сокращение, что улучшает возможность ответа на СРТ [36].

Септальные сегменты ЛЖ выполняют «отрицательную» работу (раннее укорочение с последующим растяжением), в то время как поздние латеральные сегменты перегружены. СРТ, подавая стимул на ЛЖ через латеральные ветви коронарного синуса в согласовании с предсердной систолой и ПЖ-стимуляцией, перестраивает последовательность деполяризации, уменьшая межсегментарную задержку и выравнивая региональную работу. Однако, даже среди пациентов с ПБЛНПГ наблюдается гетерогенность в расположении блока проведения и результирующем паттерне активации левого желудочка. С помощью электроанатомического картирования были описаны два основных паттерна активации ЛЖ: активация I типа с медленным распространением от перегородки к боковой стенке и II типа с U-образным паттерном активации в результате линии функционального блока проведения. Ожидается, что паттерн активации типа II будет лучше поддаваться коррекции стимуляцией левого желудочка, и, действительно, этот паттерн связан с благоприятным ответом на СРТ [75]. Еще одним фактором, определяющим ответ на СРТ, может быть наличие, расположение и размеры рубца в миокарде и положение электрода ЛЖ по отношению к этим областям. Имплантация электрода левого желудочка в область рубца миокарда может быть осложнена медленной проводимостью и блокадой внутри него, что приводит к меньшему улучшению гемодинамики и неблагоприятному клиническому исходу [151]. Для решения возможных проблем используются квадриполярные электроды, а также реализуются алгоритмы многополюсной стимуляции в имплантируемых устройствах [34].

Наличие ПБЛНПГ у пациентов с ХСН и вследствие этого имеющаяся диссинхрония оказывают и иные негативные эффекты, такие как усугубление МР. У пациентов формируется типичный паттерн электромеханической диссинхронии, ранняя септальная активация и запаздывание латерально-заднебазальных сегментов ЛЖ. Такая последовательность меняет кинематику аппарата МК и сосочковых мышц (СМ): одни сегменты выполняют «холостую» работу, другие перегружены, а нормальная синхронная тяга СМ на створки утрачивается. В результате усиливаются силы натяжения/сдерживания клапанных створок за счёт

смещения СМ и геометрии ЛЖ и снижаются силы закрытия, что патофизиологически ведёт к вторичной (функциональной) МР [117].

Особенность «диссинхронной» МР – её выраженная динамичность: при тахикардии, физической нагрузке или росте постнагрузки увеличивается межсегментарная задержка и/или усиливается натяжение СМ, из-за чего МР заметно нарастает. Описаны клинические наблюдения, где даже индуцированная нагрузкой ПБЛНПГ без явной дилатации ЛЖ сопровождалась немедленным гемодинамически значимым усилением МР – прямым подтверждением роли субклапанных сил [84]. Для пациента с ХСНнФВ и ПБЛНПГ функциональная МР это не столько следствие дилатации полостей, сколько комплексный электро-механический феномен, в котором диссинхрония активации приводит к дисбалансу сил закрытия/натяжения СМ, что в свою очередь приведет к ухудшению коаптации [94]. Таким образом можно констатировать тот факт, что МР – это следствие истинной ПБЛНПГ и её наличие является косвенным подтверждением возможности коррекции диссинхронии имплантируемым устройством для СРТ.

Формирующаяся при ХСНнФВ с ПБЛНПГ триада диссинхронии приводит к удлинению изоволюмических фаз, ухудшению атрио-вентрикулярного сопряжения и появлению функциональной МР из-за дисбаланса сил закрытия и натяжения створок. Поскольку СРТ воздействует на первопричину, а именно последовательность и синхронность активации желудочков и сегментов ЛЖ её применение имеет чёткое патофизиологическое обоснование: восстановление согласования таймингов на всех уровнях диссинхронии, что нормализует механо-энергетические отношения и создаёт условия для дальнейшей клинической стабилизации пациентов.

1.2. СРТ – показания и варианты ответа на терапию

Основными показаниями для СРТ являются ФВ ЛЖ ≤ 35 % и продолжительность комплекса QRS ≥ 150 мс при наличии морфологии ПБЛНПГ. СРТ так же показана пациентам с широким QRS-комплексом без морфологии ПБЛНПГ,

хотя эти показания имеют меньший уровень доказательности [5]. У пациентов с ХСНнФВ нарушения межжелудочковой и внутри желудочковой проводимости, в том числе ПБЛНПГ, встречаются примерно в 30 % случаев [144]. Современные национальные и международные рекомендации признают СРТ высокоэффективным методом лечения таких пациентов, поскольку этот метод лечения доказано улучшает сократительную функцию, снижает симптомы и улучшает качество жизни пациентов, а также снижает смертность и частоту госпитализации у пациентов с ХСН [5]. Известно, что ПБЛНПГ является неблагоприятным признаком, ухудшающим прогноз у пациентов с ХСН [144]. Это связывают с формированием межжелудочковой диссинхронии, при которой сокращение правого желудочка происходит раньше, чем систола ЛЖ. В результате систолический стресс, напряжение и потребление кислорода миокардом увеличиваются в поздно активированных областях и снижаются в рано активированных областях. Последующая потеря эффективности сократительной функции приводит к сердечной недостаточности [112]. Представленные в литературных источниках варианты критериев ответа на проводимую СРТ можно классифицировать по нескольким основным категориям:

- клинический ответ – улучшение ФК по NYHA, улучшение качества жизни, уменьшение частоты повторных госпитализаций;
- эхокардиографический ответ – увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КСО ЛЖ, изменение глобального продольного стрейна (GLS);
- электрокардиографический ответ – уменьшение продолжительности QRS-комплекса на 10 и более мс;
- ответ по динамике биомаркеров – изменение концентрации N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), галектина-3, растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2).

Варианты ответа на СРТ оказывают влияние на достижение различных конечных точек – снижение количества госпитализаций, общей и сердечно-сосудистой смерти, снижение аритмического риска [15]. В качестве клинических вариантов ответа на СРТ традиционно рассматриваются улучшение ФК ХСН по

NYHA. В работе T. Nakai и соавт. [115] сравнивались пациенты, рассматриваемые по двум вариантам ответа – клиническому и Эхо-КГ. Пациенты с улучшением ФК по NYHA показали лучшие клинические результаты после имплантации, особенно в отношении госпитализации по поводу ХСН и смерти от сердечно-сосудистых причин. Влияние электрокардиографического ответа рассмотрено в мета-анализе G. Vazoukis и соавт. [48], в котором обнаружено, что уменьшение продолжительности QRS после имплантации СРТ было связано как с улучшением ФК по NYHA, так и снижением КСО ЛЖ.

Продолжительность комплекса QRS, безусловно, является прогностическим критерием, увеличивающим вероятность ответа, однако, ширина комплекса QRS на электрокардиограмме тесно связана с объемными показателями ЛЖ, измеряемыми по данным Эхо-КГ. Каждое увеличение длительности комплекса QRS на 10 мс по данным R.A.Stewart и соавт. связано с увеличением массы миокарда ЛЖ на 8,3 %, конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на 9,2 % и КСО ЛЖ на 7,8 % [133]. Исследуемый N.Yamamoto и соавт. индекс модифицированной длительности QRS (QRSm), определяемый как отношение длительности QRS к КДО ЛЖ, показал значительное повышение вероятности ответа на СРТ у пациентов с «промежуточной» (от 120 до 149 мс) шириной желудочного комплекса на ЭКГ [147].

Золотым стандартом положительного гемодинамического ответа считается увеличение ФВ ЛЖ на ≥ 5 %, либо уменьшение КСО ЛЖ на ≥ 15 процентов и изменение этих показателей имеет доказанное влияние на общую смертность, аритмический риск и смертность от сердечно-сосудистых осложнений [132]. Важно подчеркнуть, что влияние СРТ не ограничивается улучшением сократительной функции ЛЖ и улучшением ФК ХСН. Они включают снижение электрической неоднородности миокарда, что может способствовать снижению риска аритмий. Например, уменьшение КСО ЛЖ и увеличение ФВ ЛЖ ассоциируются не только с лучшими функциональными показателями, но и с уменьшением вероятности развития ЖТ. Так, в работе Н.Н. Илова и соавт. продемонстрировано, что снижение КСО ЛЖ на 15 % и более, а также увеличение ФВ ЛЖ на

5 % и более значительно снижают риск возникновения желудочковых аритмий [19]. Подобные результаты нашли свое подтверждение в исследовании PREDICT-CRT, в котором гемодинамический ответ был ассоциирован с уменьшением общей смертности [132]. Однако следует добавить, что прямую взаимосвязь между изменениями отдельных параметров гемодинамики и снижением риска ЖТ выявить удаётся не всегда. Так в работе В.А. Кузнецова и соавт. [24], целью которой являлась оценка влияния ответа на СРТ по ФК NYHA, ФВ ЛЖ и КСО ЛЖ на общую смертность, была отмечена низкая согласованность между критериями ответа, а по влиянию на общую смертность умеренную обратную корреляцию продемонстрировал Эхо-КГ критерий – величина КСО ЛЖ. Влияние положительной динамики КСО ЛЖ на изменение сердечно-сосудистой смертности подтверждается проведенными исследованиями [132; 139]. Тем не менее, как показали работы А. Van der Heijden и соавт., вероятность ЖТ в течение 5-летнего периода наблюдения хоть и снижалась при суперответе по КСО ЛЖ, но не демонстрировала статистически значимых различий между группами ответивших и неответивших на СРТ [139]. В исследовании М. Linhart и соавт. вопреки представленным выше данным исследователи не доказали влияние СРТ на возникновение пароксизма ЖТ, отмечая, что только наличие миокардиального рубца являлось значимым предиктором [99]. Т. Nakamura и соавт. также декларируется отсутствие взаимосвязи между ответом на СРТ и вероятностью возникновения ЖТ [116].

Дополнительным Эхо-КГ критерием может служить значение GLS. Так, в мета-анализе двенадцати исследований G. Bazoukis и соавт. оценили связь между значениями исходного GLS с ответом на СРТ. Респондеры имели более высокое исходное значение и большее улучшение в динамике [49]. В рамках MADIT-CRT исследовали влияние GLS на вероятность ЖТ у пациентов с имплантированными СРТ [107]. У пациентов с ФВ ЛЖ менее 30 % исходно выявляли более низкие значения GLS, как и в случае с ответом на терапию, связаны с более высокой частотой возникновения ЖТ. Полученные данные подтверждают возможность

использования значений GLS в прогнозировании ответа на СРТ, а также вероятности ЖТ у пациентов с ХСНнФВ.

Эффективность СРТ в снижении риска жизнеугрожающих аритмий определяется не только степенью улучшения сократительной функции, но и её влиянием на электрические свойства миокарда, а также наличием субстрата для ЖТ. При отсутствии гемодинамического ответа на СРТ, напротив, может наблюдаться проаритмогенный эффект, связанный с прогрессирующим увеличением дисперсии реполяризации. Это подтверждается исследованиями, в которых отсутствие обратного ремоделирования ассоциировалось с возрастанием частоты ЖТ. В работе М. Свјііс и соавт. было показано, что обратное ремоделирование снижает электрическую гетерогенность миокарда, в то время как при отсутствии ответа на СРТ наблюдается прогрессивное нарастание дисперсии реполяризации. В опубликованном мета-анализе (8000 пациентов) частота желудочковых аритмий была на 24 % выше у больных с СРТ без ответа, по сравнению с когортой пациентов с ИКД [62].

Таким образом, СРТ демонстрирует способность снижать риск ВСС при наличии выраженного гемодинамического ответа и отсутствии субстрата для ЖТ, но требует тщательного мониторинга, чтобы предотвратить возможные негативные эффекты при его отсутствии. Вероятно, снижение аритмического риска можно рассматривать как благоприятный эффект ответа на СРТ.

1.3. Патофизиология желудочковых тахиаритмий у больных ХСНнФВ

У пациентов с ХСНнФВ устойчивые ЖТ остаются ведущей причиной ВСС. В современных рекомендациях акцентируется необходимость стратификации риска ВСС у ХСНнФВ на основе клинических данных, визуализации, ЭКГ-маркеров и, при показаниях, имплантации ИКД (в режиме самостоятельного устройства или в составе СРТ-ИКД) для первичной/вторичной профилактики ВСС [78]. Вероятность ВСС, реализующейся по механизму ЖТ, определяется со-

четанием структурного субстрата (гипертрофия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и электрофизиологических нарушений (усиление автоматизма, триггерная активность, неоднородность рефрактерности) [13].

Аритмогенез у пациентов с ХСНнФВ сложен и включает в себя взаимодействие нескольких факторов. Одним из них является структурное ремоделирование и проявление зон re-entry (повторного входа). Формируется волокнисто-рубцовый субстрат: в ишемической этиологии – инфарктный рубец с «пограничной зоной» и медленным проведением, при НИКМП – пятнистый интерстициальный и замещающий фиброз. Эти участки образуют функциональные каналы со сниженной скоростью проведения и неоднородным рефрактерным периодом – основу для макро re-entry устойчивой мономорфной ЖТ [65].

На клеточном уровне у пациентов с ХСНнФВ возрастает утечка Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, растёт проаритмогенная задержка реполяризации (поздний Na^{+} -ток, снижение реполяризации K^{+} -токов), усиливаются триггерные механизмы. Это повышает вероятность очаговой активности и запуска re-entry на фоне структурного субстрата [143]. Существенную роль в формировании проаритмогенного субстрата играет ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ) миокарда – соединительнотканной структуры, выполняющей не только опорную, но и регуляторную функцию, обеспечивая накопление, интеграцию и передачу сигнальных воздействий между клеточными элементами сердца. Острая ишемия, выраженное воспаление, сопровождающиеся повреждением кардиомиоцитов, инициируют каскад структурно-функциональных перестроек миокарда. Итогом становится ремоделирование сердца с формированием гипертрофии и/или фиброзным замещением нормального внеклеточного матрикса [145].

Механо-электрическая обратная связь – признанная часть аритмогенеза при ХСН, особенно в условиях диссинхронии. Дилатация ЛЖ, региональная асинхронность и повышение растяжения ЛЖ активируют каналы, чувствительные к растяжению и изменяют трансмембранные токи и дисперсию реполяризации, что в свою очередь облегчает активацию триггеров и стабилизацию re-entry.

ПБЛНПГ в свою очередь сама создаёт пространственно-временную дисперсию активации, что увеличивает неоднородность проведения и механическую дисперсию [72]. Важным аспектом в развитии аритмий также могут быть волокна Пуркинье, которые способны генерировать внеочередные сокращения и ускоренные идиовентрикулярные ритмы, выступая триггером ЖТ и за счет способности к проведению участвовать в поддержании петли re-entry. Современные обзоры по Пуркинье-связанным аритмиям подчёркивают их вклад в электрические бури и ранние постишемические аритмии [119].

ЖТ у пациентов с ХСНнФВ – результат взаимодействия трёх уровней: структурного субстрата (рубец/фиброз, каналы медленного проведения), электрического ремоделирования (Ca^{2+} -дисгомеостаз, изменение ВКМ и ионных токов), механо-электрической дисперсии (растяжение, механическая диссинхрония). При определении типа имплантируемого устройства ключевое значение должен иметь патофизиологический профиль пациента: при наличии выраженного аритмогенного субстрата и значимых маркёров риска целесообразна имплантация СРТ-ИКД, тогда как при их отсутствии предпочтение следует отдавать СРТ-ЭКС.

1.3.1. Выбор устройства для СРТ. Стратификация риска желудочковых тахикардий. Поиск баланса

На сегодняшний день в клинической практике применяются два типа устройств для реализации СРТ: СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД. СРТ-ИКД дополнительно включает функции антиаритмической защиты, позволяя осуществлять высокоэнергетическую дефибрилляцию или АТС при возникновении ВСС, реализующейся через механизм угрожающих жизни ЖТ [12]. Несмотря на кажущуюся очевидность преимуществ СРТ-ИКД с точки зрения профилактики ВСС, выбор между этими устройствами остаётся предметом интенсивных клинических и этических дискуссий, что связано с возможным повышенным риском инфекционных осложнений [46], необоснованной электротерапии, а также необходимостью

более частой замены устройства у пациентов с СРТ-ИКД [46; 64]. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ХСН решение об имплантации того или иного устройства должно учитывать не только потенциальный риск аритмических событий, наличие субстрата для ЖТ, но и индивидуальные характеристики пациента, прогноз выживаемости, качество жизни, а также экономические и социальные факторы [5].

Логично предположить, что при высокой вероятности гемодинамического ответа на СРТ целесообразно имплантировать устройство без функции дефибриллятора, чтобы избежать известных нежелательных событий, ассоциированных с ИКД, и снизить стоимость лечения. Однако данное предположение не всегда подтверждается данными проведенных клинических исследований. Так, результаты анализа шведского регистра, сравнивающего пациентов с СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД, продемонстрировали, что пациенты с СРТ-ИКД имели более низкую 1- и 3-летнюю смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Авторы отмечают, что пациенты, получавшие СРТ-ЭКС, были старше и имели большую ФВ ЛЖ, что могло отчасти повлиять на результаты. Повышенную смертность в группе СРТ-ЭКС авторы связывают с причинами смерти, которые ИКД вероятно предотвратить не смог бы. Эти выводы подтверждаются данными исследования COMPANION, в котором использование СРТ-ИКД снижало риск смерти на 24 %. Подобные результаты наблюдались в исследовании REVERSE, где применение СРТ-ИКД позволило снизить 5-летнюю смертность на 65 % [58; 98]. Вероятное объяснение таких результатов – снижение случаев ВСС в группе СРТ-ИКД. Впрочем, значимым фактором при интерпретации этих данных остаётся этиология сердечной недостаточности. Например, анализ подгрупп из исследования DANISH, включавшего пациентов с ХСНнФВ неишемической этиологии, показал, что использование СРТ-ИКД не снижало смертность от всех причин [92]. В российские клинические рекомендации пока не включены конкретные указания по выбору между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД. Европейские рекомендации предлагают несколько более развернутый подход, указывая, что СРТ-ИКД следует с большей вероятностью рассматривать у молодых пациентов,

а также у пациентов с предполагаемым проаритмогенным субстратом, особенно подтверждённым результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием. Однако подчёркивается, что чётких критериев на данный момент не существует, и выбор устройства рекомендуется осуществлять индивидуально для каждого пациента [78]. Таким образом, принятие решения о выборе вида устройства для СРТ остаётся сложным и требует учёта множества факторов, включая возраст и индивидуальные предпочтения пациента, этиологию СН, вероятный гемодинамический ответ на терапию. Также стоит отметить, что определяющее значение в выборе типа имплантируемого устройства имеет наличие проаритмогенного субстрата, который значительно повышает вероятность ВСС. Соответственно именно риск ЖТ является определяющим в выборе типа устройства СРТ.»

1.4. Стратификация риска желудочковых тахикардий. Прогностические шкалы и их использование у пациентов с СРТ

Ведущей причиной ВСС у больных ХСНнФВ остаются ЖТ. Порог ФВ ЛЖ ≤ 35 % исторически служит отправной точкой для решения о дефибрилляторной защите, однако в изоляции он недостаточно отражает индивидуальный аритмогенный риск. Особенно это важно в группе, направляемой на СРТ, где электрическая диссинхрония, структурный субстрат и механо-электрическая неоднородность по-разному влияют на вероятность ЖТ и ответ на проводимую терапию [13]. Вероятно, интеграция нескольких предикторов ЖТ может повысить эффективность первичной профилактики ВСС и улучшить точность прогностических моделей. Необходимо отметить, что существующие прогностические шкалы с использованием многофакторной модели находятся вне рамок существующих рекомендаций, а также при проведении валидации на отечественной популяции пациентов не обладают достаточной репрезентативностью результатов [5; 20].

1.4.1 Клинические факторы риска желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ

Ишемическая болезнь сердца

ИБС, как клинический предиктор, традиционно рассматривается как фактор риска ВСС [85]. У больных ХСНнФВ ишемическая этиология формирует устойчивый анатомо-электрофизиологический субстрат для re-entry ЖТ [13]. Острые ишемические события приводят к метаболическим и ионным нарушениям в миокарде, что вызывает деполяризацию мембран миоцитов, замедление проводимости и повышение рефрактерности. Эти изменения способствуют триггерной активности и аритмиям [38]. Постинфарктные рубцовые зоны окружены «пограничным» периишемическим миокардом с мозаичной заменой кардиомиоцитов фиброзом, замедлением и анизотропией проведения. Формирующиеся медленные каналы и зоны неустойчивого проведения лежат в основе мономорфных ЖТ позднего постинфарктного периода [12]. Почти в половине случаев ВСС у лиц > 40 лет происходит без известных заболеваний сердца, однако большинство из них при этом имеют недиагностированную ИБС. Снижение заболеваемости ИБС и другими видами сердечной патологии в последние годы привело к уменьшению количества случаев ВСС почти на 40 % [12].

Многофакторные прогностические модели наиболее часто используют фактор наличия ИБС в своих моделях, повышающий вероятность ВСС. Отдельного внимания заслуживает шкала MADIT-ICD benefit score, разработанная в 2020 году на основании данных крупнейших исследований MADIT II, MADIT-CRT, MADIT-RIT и MADIT-RISK, которая является одной из наиболее полных прогностических моделей. Она создана на основе регистра, включающего более 4500 пациентов. Калькулятор, предложенный авторами, учитывает предикторы ЖТ и неаритмической смерти.» К факторам, ассоциированным с развитием ЖТ, относят мужской пол, возраст менее 75 лет, ЧСС выше 75 уд/мин, систолическое

АД ниже 140 мм рт. ст., ФВ ЛЖ ≤ 25 %, а также отягощенный анамнез (эпизоды нестойкой ЖТ, перенесенный ИМ, предсердные аритмии) [150]. В исследовании DANISH-ICD (Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) показана значимость ишемического генеза как маркера риска ЖТ: у пациентов с ХСНнФВ неишемической этиологии имплантация ИКД снижала частоту ВСС, но не приводила к уменьшению общей смертности, что, вероятно, связано с исходно невысокой долей аритмической смерти в данной популяции [92].

В группе пациентов с имплантированными СРТ фактор наличия ИБС также значительно повышает риск ВСС. Мета-анализ, включающий в себя более 120 тысяч пациентов с СРТ, показывает, что имплантация СРТ-ИКД смогла снизить на 20 % смертность от всех причин по сравнению с СРТ-ЭКС, но только у пациентов с ишемической этиологией ХСН [141]. Выбор в сторону СРТ-ИКД при наличии ИБС регламентируется как в отечественных, так и в европейских современных рекомендациях [155; 12]. Следует помнить о том, что СРТ сам по себе обладает аритмогенным эффектом, особенно у пациентов без ответа на терапию, а наличие ИБС лишь усугубляет негативный прогноз. При отсутствии гемодинамического ответа на СРТ, напротив, может наблюдаться проаритмогенный эффект, связанный с прогрессирующим увеличением дисперсии реполяризации. Это подтверждается исследованиями, в которых отсутствие обратного ремоделирования ассоциировалось с возрастанием частоты ЖТ [62]. Таким образом можно констатировать, что в когорте больных с СРТ фактор наличия ИБС обладает мощной предикторной способностью в отношении ВСС.

Фибрилляция предсердий

ФП и ХСНнФВ часто сосуществуют и взаимно отягощают течение друг друга. У больных ХСНнФВ ФП ассоциирована с повышением общей смертности, госпитализаций по поводу декомпенсации и неблагоприятными ритмическими исходами. Вопрос её вклада в риск ВСС обсуждается. В одних работах ФП

связана с повышенным риском ВСС [21], в других с ростом неблагоприятных исходов преимущественно за счёт прогрессии ХСН, без независимой ассоциации с ВСС [124]. Такой разброс подчеркивает необходимость рассматривать ФП через призму патофизиологии, субстрата желудочковых аритмий и особенностей лечения.

Патофизиологически ФП «способствует увеличению частоты и нерегулярности желудочковых сокращений, что снижает рефрактерность миокарда и создаёт условия для развития ЖТ [71]. Кроме того, ФП ассоциирована с наличием фиброза миокарда ЛЖ [67], являющегося субстратом для аритмий».

У пациентов с СРТ ФП приводит к нерегулярной АВ-проводимости и частым желудочковым ответам, что снижает процент бивентрикулярной стимуляции и ослабляет эффект СРТ (меньше обратного ремоделирования, больше остаточной дисперсии и, вероятно, выше риск ВСС). Целевой процент бивентрикулярной стимуляции должен быть 97–98 %, а при его недостижении рекомендованы стратегии усиления контроля частоты желудочковых сокращений, включая АВ-узловую абляцию [68].

В модели MADIT-ICD Benefit Score предсердная аритмия (в т.ч. ФП) входит в список переменных, влияющих на баланс ожидаемой пользы ИКД [150]. в СРТ-специфических шкалах (EAARN, VALID-CRT, Goldenberg) ФП стабильно выступает независимым предиктором общей смертности/неответа [45; 51; 90]. В модели, основанной на крупном регистре больных CRT-D Futility, ФП один из основных предикторов «бесполезности» [102]. Таким образом ФП у больных ХСНнФВ маркер более тяжёлого течения и повышенной электрической нестабильности, что увеличивает вероятность неблагоприятного прогноза. ФП снижает эффективность СРТ, что также может увеличивать риск ВСС.

Неустойчивые желудочковые нарушения ритма в анамнезе

Неустойчивая ЖТ – эпизоды ≥ 3 комплексов QRS с частотой > 100 уд/мин продолжительностью меньше 30 секунд частый спутник ХСНнФВ и маркёр

электрической нестабильности миокарда. В популяции ХСНнФВ неустойчивые ЖТ традиционно рассматривается как индикатор повышенной вероятности устойчивых ЖТ и ВСС, хотя сила и независимость этой ассоциации зависят от этиологии и выраженности структурного субстрата [155]. Вероятно, существует единый аритмогенный субстрат, который проявляется как единичными желудочковыми экстрасистолами, так и эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии [77]. В большинстве случаев механизм связан с усилением автоматической активности или развитием триггерных очагов в отдельных зонах миокарда. Кроме того, преждевременный желудочковый импульс может приходиться на «уязвимый» интервал, когда одна часть потенциального контура re-entry остается рефрактерной, а другая уже восстановила проводимость. Такая неоднородность создает условия для возникновения и поддержания циркуляции возбуждения. В такой ситуации желудочковые экстрасистолы выполняют роль «пускового механизма», реализуя аритмогенный потенциал латентного субстрата.

Ранние и современные обзоры показали связь неустойчивых ЖТ с будущими аритмическими событиями и ВСС у больных со сниженной ФВ ЛЖ, хотя величина эффекта варьирует. Так, в современном мета-анализе S. Kuroda и соавт. показано, что неустойчивые ЖТ имеют прогностическое значение ВСС у пациентов с НИКМП [93], хотя в некоторых работах показано отсутствие значимости у пациентов с ХСНнФВ [154]. У пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) наличие неустойчивой ЖТ в анамнезе является независимым предиктором ВСС [104].

Анализ MADIT-CRT показал, что пациенты с неустойчивой ЖТ имеют больше желудочковой экстрасистолии, ниже процент бивентрикулярной стимуляции, меньшую выраженность обратного ремоделирования и более высокую частоту ЖТ. Это касалось пациентов как с ИКМП, так и с НИКМП, а клиническая декомпенсация чаще отмечалась у НИКМП [110]. Иные результаты демонстрируются в исследовании H. Yokoshiki, которое показало, что наличие неустойчивых ЖТ в анамнезе ассоциировано с повышенным риском смерти от сердечной недостаточности у пациентов, перенесших имплантацию СРТ-ИКД, при этом не

являясь значимым предиктором последующей адекватной терапии ИКД. Авторы делают вывод о том, что наличие неустойчивых ЖТ в анамнезе является признаком более тяжелой сердечной недостаточности, а не субстратом для последующих устойчивых ЖТ даже при наличии СРТ [148]. Всё же во многих прогностических моделях наличие неустойчивых ЖТ в анамнезе входит в число значимых предикторов ВСС, поддерживая тезис о стратификационной важности данного фактора [142].

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) часто встречаемое заболевание у пациентов с ХСНнФВ. Она ассоциируется с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью, значительной долей ВСС и неблагоприятными госпитальными исходами. Современные обзоры и руководства подчеркивают, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), альбуминурия и прогрессирование ХБП выступают независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий, включая аритмии и ВСС [106].

Возникающая при почечной дисфункции электрическая нестабильность миокарда объясняется, главным образом, стимуляцией ренин ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной секреции альдостерона, который способствует раскрытию натриевых каналов в собирательных трубочках. Запускающийся патофизиологический каскад формирует стойкую артериальную гипертензию и вызывает гипертрофию миокарда – анатомический субстрат для возникновения ЖТ [16]. Электролитные нарушения, часто сопутствующие почечной дисфункции, формируют электрофизиологические условия, способствующие реализации аритмогенного потенциала имеющегося субстрата.

ХБП часто сопутствует кандидатам на СРТ и предсказывает менее благоприятные абсолютные исходы: выше общая смертность и частота госпитализаций. При этом сама СРТ остаётся эффективной стратегией уменьшения симптомов у пациентов с умеренной ХБП [76].

Несмотря на худший общий прогноз, ряд исследований демонстрирует относительное преимущество СРТ-ИКД над СРТ-ЭКС у пациентов с умеренной ХБП: ниже риск смерти и госпитализаций и, по поданализам, меньшая вероятность серьёзных аритмических событий по сравнению с СРТ-ЭКС. Так, в работе F. Leuwa и соавт. у больных с умеренной ХБП СРТ-ИКД ассоциировалась с лучшими исходами, тогда как у пациентов с тяжёлой ХБП статистической мощности было меньше [96]. ХБП как независимый предиктор включена во многие прогностические модели [102; 150].

1.4.2. Электрокардиографические факторы риска развития желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ

У больных ХСНнФВ риск ВСС формируется из наличия структурного субстрата, электрической неоднородности и наличия триггеров. Стандартная 12-канальная ЭКГ самый доступный метод электрофизиологической диагностики. Последние годы принесли убедительные данные, что ряд количественных ЭКГ-показателей не просто отражают тяжесть ХСН, а независимо прогнозируют аритмические события и ВСС, дополняя визуализацию и клинику [32].

Одним из ЭКГ-предикторов ВСС является длительность комплекса QRS, которая отражает время распространения волны деполяризации по миокарду желудочков. Её увеличение указывает на замедление проведения из-за структурной или функциональной неоднородности миокарда. В исследовании D. Morin и соавт. показано, что каждые дополнительные 10 мс QRS связаны с ростом риска ВСС на 22 % независимо от наличия БЛНПГ [111]. Подобные результаты получены A. Holkeri и соавт., где в общей популяции QRS > 110 мс ассоциировался с повышением 10-летнего риска ВСС почти в два раза [82]. Учитывая негативные эффекты от расширенного комплекса QRS в современных рекомендациях QRS > 150 мс является показанием к имплантации СРТ, независимо от наличия ПБЛНПГ [5].

Однако типичная ПБЛНПГ это не только широкий QRS, но и иной порядок активации желудочков, где ранняя септальная и запаздывающая латеральная активация ЛЖ, межжелудочковая диссинхрония, «холостая» работа ранних сегментов и перегрузка поздних усиливает электрическую гетерогенность и способствует re-entry, что объясняет связь ПБЛНПГ с худшими исходами и аритмической смертностью у ХСНнФВ. В больших когортах ХСН морфология ПБЛНПГ и наибольшая ширина QRS ассоциировались с неблагоприятными событиями даже после поправок на клинико-эхокардиографические параметры [123]. Пациенты с ПБЛНПГ и ХСНнФВ имеют показания к СРТ, что потенциально может снизить их аритмический риск в случае ответа на терапию [31]. Данный предиктор отражен в прогностических шкалах, как снижающий вероятность ВСС при применении СРТ [21].

Изменение длительности деполяризации или реполяризации приводит к формированию электрической неоднородности миокарда, которая рассматривается как ключевой механизм развития фатальных желудочковых аритмий [23]. О дисперсии рефрактерности в различных зонах миокарда косвенно свидетельствуют изменения скорректированного интервала QT (QTcor) на ЭКГ, как в сторону удлинения, так и укорочения [27]. В проекте ARIC показана тесная связь пролонгации QT с риском внезапной сердечной смерти, при анализе компонентов интервала QT (временные отрезки, соответствующие различным фазам комплекса QRS и волны T) наибольшую прогностическую ценность продемонстрировал интервал от начала комплекса до пика T-волны [121].

Интервал Tpeak-Tend (TpTe) является маркером дисперсии реполяризации между эпикардом и эндокардом. Его удлинение повышает вероятность re-entry и триггерной активности. Мета-анализы и систематические обзоры показывают связь увеличенного TpTe с аритмиями и неблагоприятными исходами, включая ВСС, в популяциях с сердечно-сосудистой патологией и у больных ХСН [56]. Наблюдательные работы указывают на двунаправленную динамику у пациентов после имплантации СРТ. В раннем постимплантационном периоде у части пациентов возможен транзиторный рост TpTe (в том числе при субоптимальных

настройках), тогда как по мере становления эффективной ресинхронизации TrTe имеет тенденцию сокращаться. Устойчиво длинный TrTe после СРТ ассоциирован с большей частотой желудочковых аритмий. Следовательно, TrTe удобный маркер «электрического ответа» и остаточного аритмогенного риска у реципиентов СРТ [56].

В качестве дополнительного электрокардиографического маркера рассматривается угол QRS-T, характеризующий абсолютную величину расхождения между векторами деполяризации и реполяризации желудочков. Выделяют пространственный угол QRS-T, рассчитываемый по данным векторкардиографии, и фронтальный, определяемый на основании стандартной ЭКГ [32]. С практической точки зрения наибольший интерес представляет фронтальный вариант показателя ввиду его доступности и простоты расчёта. В исследовании К. Chua и соавт., выполненном с использованием регистра Oregon Sudden Unexpected Death Study (Oregon SUDS), установлена выраженная связь между увеличением фронтального угла QRS-T и вероятностью ВСС: при величине угла более 97° риск ВСС возрастал в 2,5 раза. Кроме того, значение QRS-T свыше 90° ассоциировалось с повышенной вероятностью ВСС независимо от наличия нарушений внутрижелудочковой проводимости и сохраняло статистическую значимость после поправки на клиничко-анамнестические факторы сердечно-сосудистого риска [60]. «Концепция угла QRS-T как показателя, отражающего глобальную электрическую гетерогенность миокарда, возникла давно, но только в последние годы интерес к нему начал неуклонно расти. К настоящему времени уже не вызывает сомнений, что этот показатель обладает прогностическим значением в отношении как общей смертности, так и развития целого ряда осложнений ССЗ» [3]. Для СРТ этот показатель особенно интересен динамикой, так снижение фронтального угла после имплантации сопоставимо с клиническим ответом на терапию и меньшим риском неблагоприятных исходов [81].

Параметр QRSm, вычисляемый как отношение длительности QRS к КДО ЛЖ имеет предиктивные возможности в отношении пациентов с показаниями к СРТ. «Данный показатель, впервые описанный N. Varma и соавт. [140], имеет

прочное электрофизиологическое обоснование. Известно, что увеличение продолжительности QRS-комплекса на 10 мс коррелирует с увеличением массы миокарда ЛЖ на 8,3 %, КДО ЛЖ – на 9,2 % и конечного систолического объема (КСО) ЛЖ – на 7,8 % [133]. Таким образом, QRSm может отражать наличие выраженного ремоделирования ЛЖ при истинной диссинхронии, что имеет значение при выборе тактики имплантации СРТ» [14].

Фрагментация комплекса QRS (fQRS) на стандартной 12-канальной ЭКГ рассматривается как маркёр неоднородности желудочковой деполяризации, отражающий наличие рубцово-фиброзных изменений и «ломанных» траекторий проведения импульса. В популяциях пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями её присутствие ассоциируется с более высоким риском ЖТ. Обзоры и оригинальные работы подчёркивают, что fQRS выявляется как при «узком» (субклиническая проводниковая гетерогенность), так и при «широком» QRS, коррелирует с признаками миокардиального фиброза/рубца и неблагоприятным течением болезни [33]. Показано, что стратификационная значимость fQRS в отношении ВСС была продемонстрирована в крупных исследованиях и подтверждена в отечественных обзорах, причём прогностический вклад fQRS выходит за рамки одной лишь длительности QRS и ФВ ЛЖ [122]. Практически это позволяет использовать fQRS как дополнительный, легко регистрируемый предиктор аритмических событий у больных ХСНнФВ и как компонент комплексной стратификации риска перед выбором устройства и программированием терапии.

1.4.3. Значение результатов эхокардиографии для прогнозирования вероятности желудочковых тахиаритмий у больных ХСНнФВ

Трансторакальная Эхо-КГ остаётся базовым инструментом оценки структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ХСНнФВ. Исторически ключевым предиктором аритмического риска считалась ФВ ЛЖ, однако одна лишь ФВ ЛЖ слабо отражает наличие и архитектуру аритмогенного субстрата (рубец, диффузный фиброз, региональные нарушения сократимости), из-за чего

её прогностической мощности недостаточно для качественной стратификации риска ВСС внутри группы ХСНнФВ [13]. Практически значимую дополнительную информацию дают геометрия и объёмные показатели ЛЖ/ЛП, миокардиальная масса ЛЖ (ММЛЖ) и признаки локальной дисфункции (гипокинез/акинез/дискинез), а также эхопризнаки рубца – локальное истончение, снижение фракции систолического утолщения, усиление эхоплотности миокарда в зоне перенесённого инфаркта. Эти маркёры коррелируют с наличием гетерогенной проводимости и готовностью к re-entry, тем самым повышая вероятность ЖТ и ВСС [22].

Появление тканевого доплера и двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии позволили перейти от ФВ ЛЖ к количественной оценке деформации и временной неоднородности сокращения. Наибольшую валидизацию в контексте аритмогенного риска получили GLS и механическая дисперсия ЛЖ. В систематическом обзоре и мета-анализе Е.З. Голуховой и соавт. показано, что каждое ухудшение GLS на 1 % ассоциировано с ростом риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий и крупных сердечно-сосудистых событий, а увеличение механической дисперсии ЛЖ на каждые 10 мс независимо предсказывает ЖТ [10]. Подобные выводы поддержаны современными обзорами, где механическая дисперсия ЛЖ позиционируется как «универсальный» маркёр злокачественных ЖТ у больных со структурной патологией сердца, а комбинирование механической дисперсии ЛЖ и GLS со стандартными ЭКГ-параметрами повышает диагностическую ценность [11].

Для пациентов с показаниями к СРТ ультразвуковые предикторы важны как исходная оценка субстрата/триггеров ЖТ. Наблюдательные исследования у пациентов с СРТ-ИКД показывают, что большие исходные размеры ЛЖ связаны с повышенным риском устойчивых ЖТ после имплантации, а значит, крупные объёмы/размеры сами по себе могут маркировать «тяжёлый» субстрат re-entry [73]. Увеличение ЛП нередко сопровождается диастолическую дисфункцию и предрасполагает к ФП – важному модификатору аритмогенного риска и фактора снижения эффективности СРТ [1].

1.4.4. Возможности МРТ в прогнозировании риска вероятности желудочковых тахикардий у больных ХСНнФВ

Ключевую роль в визуализации морфологической основы ЖТ играет методика, основанная на использовании хелатных соединений гадолиния. Суть её заключается в выявлении при МРТ участков миокарда с отсроченным накоплением контрастного вещества – late gadolinium enhancement (LGE). «Визуализацию с LGE выполняют через 10–20 мин после введения контрастного вещества гадолиния, которое не проникает из внеклеточного пространства через мембрану внутрь клетки. В неповрежденном миокарде кардиомиоциты плотно прилегают друг к другу и занимают большую часть объема ткани (~85 %), поэтому распределение молекул гадолиния невелико. Напротив, в условиях хронического повреждения миокарда кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, поэтому интерстициальное пространство, куда может проникать гадолиний, расширяется и его концентрация локально возрастает, что отражается на МРТ-изображениях яркими зонами, имеющими отличия при разных формах патологии» [28]. Согласно данным электрофизиологических исследований, именно в указанных зонах нередко локализуются критические каналы проведения, служащие основой для поддержания механизма re-entry при ЖТ [40]. Прогностическая значимость феномена отсроченного накопления гадолиния подтверждается масштабным мета-анализом Е.З. Голуховой и соавт., обобщившим результаты 9 исследований с участием 2389 пациентов с НИКМП, в этой работе LGE был признан значимым предиктором риска ВСС [9]. Аналогичные выводы были сделаны в зарубежном исследовании под руководством М. Disertori, где проанализировали данные 2850 пациентов из 19 клинических наблюдений (средний период наблюдения – 2,8 года), в этой группе составная аритмическая конечная точка, включавшая эпизоды ВСС, устойчивую ЖТ, фибрилляцию желудочков и срабатывания ИКД, была достигнута у 23,9 % пациентов с наличием LGE, тогда как среди лиц без накопления контраста этот показатель составил лишь 4,9 % ($p < 0,0001$). На основании полученных данных авторы резюмируют, что данную методику

следует рассматривать как высокоэффективный инструмент прогнозирования желудочковых аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью как ишемического, так и неишемического генеза [66].

В практическом плане МРТ не только уточняет прогноз (выделяя пациентов с высоким риском ЖТ для дефибрилляторной защиты), но и помогает планировать тактику, например, избегать имплантации ЛЖ-электрода в рубцовую зону при СРТ [28]. Перестройка миокарда (очаговый и диффузный фиброз) предшествует клинической манифестации ЖТ и ВСС, поэтому контрастная МРТ сердца с отсроченным усилением обоснованно используется для стратификации риска: наличие и топография LGE, а также «пограничные зоны» рубца воспроизводимо ассоциированы с возникновением ЖТ и более высокой вероятностью ВСС у пациентов с ХСНнФВ [28]. Вместе с тем широкое внедрение МРТ ограничивают организационные и экономические факторы: низкая доступность метода, высокая стоимость исследования и программного обеспечения, а также потребность в экспертах высокой квалификации – именно поэтому полноценная экспертная МРТ-диагностика в России чаще сосредоточена в крупных специализированных центрах. Дополнительно на распространение технологий продвинутой постобработки влияют вопросы стандартизации и воспроизводимости, что тоже сдерживает их рутинное применение [26].

1.4.5. Возможности прогнозирования вероятности развития желудочковых тахикардий при помощи биомаркеров крови больных ХСНнФВ

Наряду с ЭКГ и визуализацией, циркулирующие биомаркеры крови фиксируют активные патофизиологические процессы, такие как растяжение стенки, фиброз, воспаление и тем самым добавляют независимую информацию к традиционным предикторам, помогая стратифицировать индивидуальный риск ВСС.

Исторически одними из первых лабораторных маркеров, внедренных в клиническую практику ведения пациентов с ХСН, стали натрийуретические пеп-

тиды. Особое место среди них занимает пептид В-типа, секреция которого кардиомиоцитами желудочков активируется в ответ на повышение объема циркулирующей крови и гемодинамическую перегрузку. Синтез этого пептида происходит в форме прогормона, а его неактивный фрагмент, образующийся в процессе расщепления NT-proBNP выступает в роли основного диагностического анализата. Уровень данного биомаркера прямо пропорционален выраженности миокардиального стресса и степени перегрузки давлением. В когорте пациентов с ХСН-нФВ концентрация NT-proBNP служит не только подтверждением диагноза, но и значимым прогностическим фактором, позволяющим оценить риск неблагоприятных исходов, включая развитие жизнеугрожающих аритмий. В многоцентровых когортах пациентов с ИКД высокие значения NT-proBNP ассоциировались с большей частотой желудочковых аритмий и соответствующих ИКД-терапий, что указывает на связь между выраженностью нейрогуморальной активации и электрической нестабильностью [131; 6]. Однако существующие данные показывают, что высокие уровни NT-proBNP не всегда могут предсказывать возникновение ЖТ [16]. Вероятным объяснением может быть изменчивость количественной величины данного биомаркера во времени. Более стабильным биомаркером, дополняющим NT-proBNP является супрессор туморогенеза – 2 (ST-2). В современной литературе описан механизм кардиопротекции, реализуемый через взаимодействие белка ST-2 с провоспалительным цитокином интерлейкином-33 (IL-33), который выступает в роли его специфического лиганда. Формирование трансмембранного комплекса IL-33/ST-2 на поверхности кардиомиоцитов инициирует ряд защитных реакций. В частности, данный комплекс обеспечивает устойчивость клеток сердца к ишемии, препятствует развитию гипертрофических процессов, индуцируемых ангиотензином II, ограничивает фибротические изменения в миокарде и способствует снижению секреции натрийуретических пептидов [16]. Растворимая форма sST2 высвобождается при механическом напряжении кардиомиоцитов и участвует в IL-33/ST2-осевой регуляции, отражая фиброз и воспаление. Современные исследования показывают, что sST2 – сильный независимый предиктор неблагоприятных исходов при ХСНнФВ [145].

Особенно интересны данные MADIT-CRT. У пациентов с ХСНнФВ и широким QRS исходно повышенный sST2 был связан с более высоким риском ВСС, причём ассоциации сохранялись после поправки на BNP. Серийный рост sST2 сопровождался увеличением риска ЖТ (на каждые 10 % повышения). Эти наблюдения подчёркивают аритмогенную релевантность sST2 у больных, которым показана СРТ [130].

В современных научных представлениях синтез галектина-3 находится под контролем макрофагальной активности. Факторами, запускающими повышение его продукции, выступают такие патологические состояния, как ишемическое или механическое повреждение сердечной мышцы, избыточная стимуляция β -адренорецепторов, а также гиперпродукция альдостерона. Поскольку галектин-3 играет ключевую роль в процессах клеточной пролиферации и ремоделирования, его повышенная концентрация в плазме крови рассматривается как косвенный маркер формирования аритмогенного субстрата в миокарде. Наличие такого субстрата, в свою очередь, создает предпосылки для возникновения ЖТ, угрожающих жизни пациента [44]. «В исследовании CARE-HF показано, что повышение уровня галектина-3 ассоциировано с неблагоприятными исходами – смертью и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН [100]. Авторы отмечают, что не было выявлено связи между уровнем галектина-3 и ответом на СРТ. В то же время Н. Makimoto и соавт. продемонстрировали связь повышенного уровня галектина-3 с повышенным риском возникновения ЖТ [103]. Несмотря на это, существуют ограничения в его применении, включая недостаточную специфичность в отношении фиброза миокарда, отсутствие стандартизированных методов определения и единого порогового значения [153]. Тем не менее, галектин-3 рассматривается как перспективный биомаркер в стратификации риска ЖТ, требующий дальнейшего изучения.» [14].

Таким образом, анализ представленных данных демонстрирует, что СРТ оказывает многоуровневое влияние на электрофизиологические и структурные механизмы аритмогенеза у больных ХСНнФВ. Восстановление синхронности

сокращения желудочков, уменьшение объемных параметров и снижение электрической неоднородности миокарда приводят к снижению вероятности ЖТ у пациентов, ответивших на терапию. Вместе с тем, у части больных, особенно при отсутствии гемодинамического ответа, СРТ способна, напротив, увеличивать электрическую дисперсию и тем самым повышать риск развития ЖТ. Существующие алгоритмы стратификации ВСС, разработанные преимущественно для популяций без СРТ, могут быть неприменимы или недостаточно точны при оценке риска у данной категории пациентов.

Учитывая выявленные закономерности, актуальной задачей является создание и валидация многофакторных прогностических моделей, которые одновременно учитывали бы клинические, электрокардиографические, эхокардиографические и лабораторные параметры. Такие модели должны иметь потенциал в прогнозировании риска ЖТ и ВСС у пациентов с СРТ, учитывая вероятный ответ на терапию, что позволит осуществлять персонифицированный выбор между устройствами СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД, а также оптимизировать тактику ведения пациентов с ХСНнФВ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура исследования

Формирование групп и включение пациентов проводили на клинической базе кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России, г. Астрахань.

Критериями включения являлись: наличие стандартных показаний к имплантации СРТ-ИКД в рамках первичной профилактики ВСС. Критерии отбора: ХСН 2–3 ФК по NYHA, ФВ ЛЖ ≤ 35 % на фоне оптимальной медикаментозной терапии не менее 6 месяцев, ЭКГ-признаки ПБЛНПГ и длительность QRS ≥ 130 мс. При атеросклеротическом поражении коронарных артерий обязательным условием считалась максимально возможная реваскуляризация миокарда.

Критериями невключения служили: наличие диагноза гипертрофической кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии, наследственные каналопатии, показания к клапанной коррекции или реваскуляризации. Дополнительными критериями невключения служили зафиксированные ранее пароксизмы устойчивой ЖТ, фибрилляции желудочков или клиническая смерть.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ. До включения все участники подписывали информированное добровольное согласие.

Всем пациентам, вошедшим в итоговую выборку, выполнялся расширенный диагностический поиск. Помимо стандартного набора процедур, регламентированного протоколами ведения ХСН, проводились speckle-tracking Эхо-КГ и исследование венозной крови на содержание электролитов, СРБ, креатинина и специфических биомаркеров (NT-proBNP, sST-2, галектин-3).

Общее количество участников, включенных в программу послеоперационного мониторинга, составило 174 человека, которые впоследствии были разделены на обучающую ($n = 124$) и тестовую ($n = 50$) группы. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

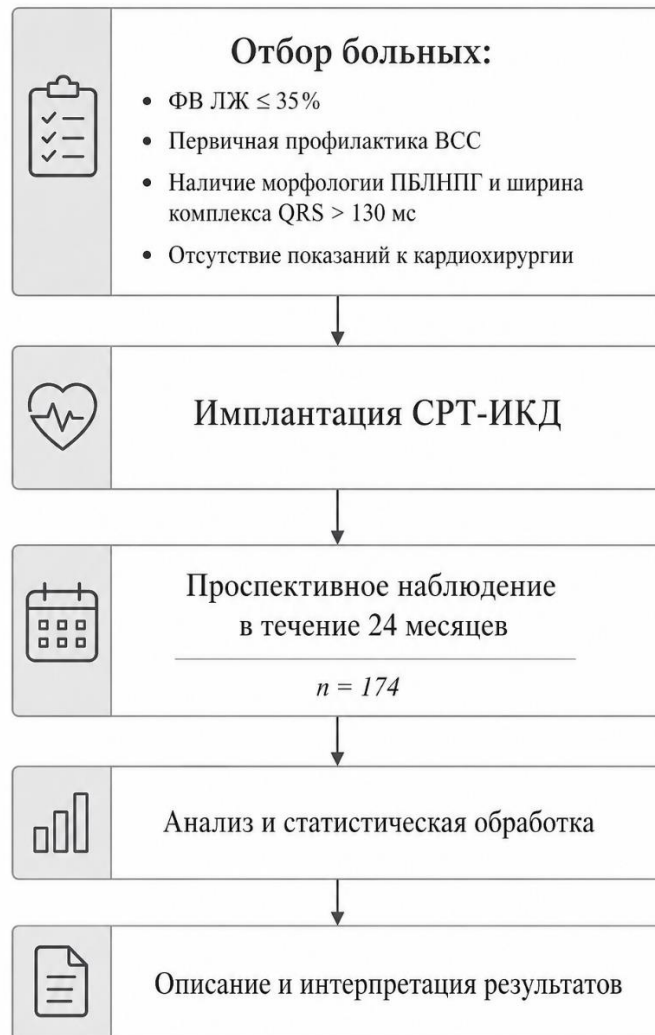


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена имплантация СРТ-ИКД с целью первичной профилактики ВСС. На протяжении последующих 24 месяцев осуществлялось проспективное наблюдение за участниками. Контроль за получаемой терапией и регистрация конечных точек, отражающих течение ХСН, проводились совместно кардиологами по месту жительства и специалистами ФЦССХ (г. Астрахань). Завершающим этапом работы стал статистический анализ собранного клинического материала.

2.2. Клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования

Для всех участников исследования было организовано комплексное клинико-инструментальное обследование. Программа диагностики включала в себя тщательный сбор и анализ анамнеза, оценку результатов физикального осмотра, а также выполнение лабораторных и инструментальных тестов в объеме, регламентированном действующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХСНнФВ [5].

2.2.1. Анамнестические данные

При формировании выборки и последующем анализе учитывался широкий спектр клинико-анамнестических факторов. Регистрировались возраст, пол и антропометрические данные. Подробно изучался сопутствующий патологический фон: наличие ИБС, в том числе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), ФП, артериальной гипертензии (АГ), анемического синдрома, сахарного диабета (СД), ожирения и инсультов в анамнезе. Функциональное состояние почек оценивалось по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ): пороговым значением для диагностики ХБП считалось стойкое (более 3 месяцев) снижение показателя ниже 60 мл/мин/1,73 м². При анализе учитывали данные о предшествующей терапии, включая медикаментозное лечение до имплантации и выполненные ранее вмешательства по реваскуляризации, если с момента операции до включения прошло не менее 3 месяцев. Отдельно оценивали электрофизиологические показатели: фиксировали эпизоды неустойчивой ЖТ (три и более последовательных желудочковых комплекса), зарегистрированные по стандартной ЭКГ или при холтеровском мониторингировании в предоперационном периоде. Ишемический генез ХСН устанавливали на основании совокупности клинических и инструментальных данных. Всем пациентам выполнялась коронароангио-

графия, и диагноз ИБС считался верифицированным при обнаружении гемодинамически значимых (более 30 % стенозирования) изменений коронарного русла, что подтверждалось соответствующими анамнестическими данными.

2.2.2. Показатели электрокардиографии

На предоперационном этапе всем пациентам выполнялась регистрация поверхностной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Запись производилась на аппарате «Schiller Cardiovit AT-101» со стандартными параметрами калибровки (10 мм/мВ) и варьiruемой скоростью протяжки ленты (25 или 50 мм/с). Расшифровка и интерпретация полученных электрокардиограмм осуществлялись двумя независимыми специалистами, которые не располагали клиническими данными об испытуемых (за исключением пола и возраста). Такой подход был призван минимизировать субъективность оценки.

В процессе анализа подлежали оценке следующие параметры:

- характеристики ритма: определение источника (синусовый ритм или фибрилляция предсердий), положение электрической оси сердца;
- нарушения проводимости: верификация ПБЛНПГ в соответствии с критериями, предложенными Strauss, а также стандартные временные интервалы (продолжительность и морфология зубца Р, интервал PQ, ширина комплекса QRS);
- признаки постинфарктных изменений: наличие патологических зубцов Q и снижение амплитуды зубцов R в грудных отведениях (V1-V6), расцениваемые как маркеры рубцового поражения миокарда;
- параметры реполяризации: длительность интервалов QT (в том числе скорректированного – QTcor), интервалы от вершины до окончания зубца T (Q-Tr, Tr-Te);
- гипертрофия миокарда: вольтажные критерии увеличения массы левого желудочка (индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс);

- комбинированные индексы: расчет показателя QRS_m как отношения длительности комплекса QRS в мс к КДО ЛЖ в мл.

2.2.3. Ультразвуковые методики

На предоперационном этапе всем участникам исследования выполнялось трансторакальная Эхо-КГ. Работа проводилась двумя независимыми экспертами на ультразвуковой системе экспертного класса «Philips EPIQ 5». Использовался стандартизированный протокол, включавший комплекс методик: двухмерную Эхо-КГ, М-режим, импульсно-волновой и постоянно-волновой доплер, а также режим цветового доплеровского картирования. Визуализация сердца осуществлялась из стандартных трансторакальных доступов с синхронизацией изображения по зубцам электрокардиограммы для точной идентификации фаз сердечного цикла. Все полученные данные фиксировались на жестком диске аппарата, что позволяло в последующем проводить покадровый ретроспективный анализ.

Программа количественной оценки включала определение следующих параметров:

- морфометрия камер и стенок: линейные размеры левого предсердия (ЛП) в трех плоскостях: передне-задней (ЛПпз), медиально-латеральной (ЛПшир) и верхне-нижней (ЛПдл), а также объем ЛП; размеры правого предсердия (ПП) в двух плоскостях: медиально-латеральной (ППшир) и верхне-нижней (ППдл); толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ); конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ;

- объемные и функциональные показатели: КСО и КДО, объемы ЛЖ; индексированные показатели размеров и объемов ЛЖ (иКСР, иКДР, иКСО, иКДО); ФВ ЛЖ.

Помимо этого, в ходе исследования оценивались форма и структура камер сердца, состояние клапанного аппарата, магистральных сосудов (аорты и легочной артерии), а также исключалось наличие врожденных или приобретенных

аномалий развития. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось на основании систолического градиента давления на трикуспидальном клапане (ТК) и величины давления в правом предсердии (ПП). Последнее определялось косвенно по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе. Значение давления в ПП принималось равным 5 мм рт. ст. при нормальных размерах вены и ее спадении более чем на 50 %, при дилатации вены, но сохраненном коллабировании показатель составлял 10 мм рт. ст., расширение нижней полой вены с коллапсом менее 50 % соответствовало давлению 15 мм рт. ст. Увеличение левого предсердия (ЛППат) констатировали при превышении пороговых значений его линейных размеров: верхне-нижнего (ЛПдл) > 5 см и медиально-латерального (ЛПшир) > 4 см. Критериями дилатации правого предсердия (ППпат) служили значения ППдл $> 4,6$ см и ППшир $> 3,9$ см. Оценка функции атриовентрикулярных и полулунных клапанов проводилась полуколичественным методом. Патологической считалась регургитация любой степени выраженности на аортальном клапане (АРпат), а также регургитация 2-й степени и выше на митральном (МРпат) и трикуспидальном (ТРпат) клапанах. Части пациентов из общей когорты дополнительно выполнялась speckle-tracking эхокардиография для оценки деформации миокарда. Исследование деформации миокарда левого желудочка выполнялось двумя специалистами при условии синусового ритма у пациента. Для точной привязки к фазам сердечного цикла использовалась синхронизация с ЭКГ-сигналом. Все первичные данные, включая кинопетли, сохранялись на встроенный носитель аппарата, что позволяло в последующем выполнять покадровый ретроспективный анализ. На сохраненных двухмерных изображениях, автоматически фиксированных в конечно-систолическую фазу, производилось оконтуривание эндокардиальной границы ЛЖ. В результате автоматического расчета определялся показатель GLS. В целях упрощения интерпретации полученных данных в таблицах и тексте работы приведены абсолютные значения показателя.

2.2.4. Лабораторная диагностика

У всех пациентов венозную кровь брали из локтевой вены утром, строго натощак. Забор выполняли с использованием стерильных вакуумных пробирок «BD Vacutainer®» с активатором свертывания. Далее образцы оставляли при комнатной температуре на 30–45 минут до формирования сгустка, после чего центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Полученную сыворотку отделяли от сгустка, переносили в одноразовые пластиковые пробирки и сразу замораживали, храня при -40°C до выполнения лабораторного анализа.

Определение концентраций электролитов (K, Mg, Na, Ca), креатинина и С-реактивного белка проводили на автоматических платформах «Cobas e 411» и «Cobas c 311» (Roche Diagnostics, Германия) с применением иммунохемилюминесцентной и фотометрической методик. Уровни электролитов выражали в ммоль/л, СРБ – в мг/л. На основании показателей креатинина рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле.

Количественную оценку sST2 выполняли методом твердофазного ИФА по «сэндвич»-схеме с использованием набора «Presage® ST2 Assay Kit» (Critical Diagnostics, США); результаты представляли в нг/мл. Концентрацию галектина-3 определяли конкурентным ИФА с применением тест-системы «Human Galectin-3 ELISA Kit» (RayBiotech Inc., США). Регистрацию оптической плотности и построение калибровочных кривых для всех ИФА осуществляли на микропланшетном ридере «Multiskan FC» (Финляндия). Интерпретация полученных данных проводилась на основе референтных интервалов, предоставленных производителями наборов, а также с использованием критических (пороговых) значений, принятых в клинической практике и справочной литературе.

2.3. Имплантация устройств и последующее программирование

Имплантация систем СРТ-ИКД осуществлялась согласно унифицированным клиническим протоколам. Левожелудочковый электрод (как биполярного,

так и квадрупольного типа) проводился в целевую вену коронарного синуса с применением специализированных систем доставки. Преимущественной локацией для его установки служила боковая ветвь, проекционно соответствующая области наиболее поздней электрической активации миокарда левого желудочка у пациентов с ПБЛНПГ.

Настройка параметров стимуляции производилась поэтапно: непосредственно во время операции, на 4–5-е сутки после вмешательства, через три месяца, а в дальнейшем – ежегодно. Выбор оптимального вектора стимуляции определялся минимальным порогом стимуляции и отсутствием захвата диафрагмального нерва. Межжелудочковый интервал подбирался на основе анализа морфологии и продолжительности стимулированного комплекса QRS. При наличии технической возможности приоритет отдавался задействованию встроенных автоматических алгоритмов оптимизации, предложенных производителем.

Для детекции ЖТ, являвшихся первичной конечной точкой, использовалась двухзонная конфигурация. Первая зона (тахикардии) активировалась при частоте ритма 160 уд/мин и выше, вторая зона (фибрилляции желудочков) – при частоте от 200 уд/мин. В устройстве были задействованы алгоритмы дифференциальной диагностики, позволяющие отличить ЖТ от наджелудочковых. Стратегия программирования была направлена на минимизацию необоснованных срабатываний и предпочтительное использование АТС перед разрядами дефибрилятора.

Период проспективного наблюдения за участниками составил 24 месяца. Плановые визиты для оценки состояния пациентов и считывания данных устройства назначались через 3, 12, 18 и 24 месяца после операции. В ходе каждого визита регистрировались все зафиксированные устройством эпизоды аритмий с указанием зоны детекции, даты события, эффективности работы дискриминационных алгоритмов, а также факта и обоснованности нанесенной терапии (АТС или дефибрилляция).

2.4. Конечная точка исследования

В качестве конечной точки рассматривались следующие события: впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ, зарегистрированный устройством в зоне детекции ЖТ и продолжающийся не менее 30 секунд, либо любой эпизод ЖТ или фибрилляции желудочков, потребовавший активации электротерапии (АТС или дефибрилляции).

2.5. Послеоперационное наблюдение

На протяжении всего периода исследования участники продолжали получать оптимальную фармакотерапию ХСН, назначаемую в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Длительность проспективного наблюдения составила 24 месяца. Выбор данного временного интервала основывался на анализе литературных данных, согласно которым у пациентов с ХСНнФВ, подвергшихся имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, первый эпизод обоснованной электротерапии чаще всего регистрируется в течение первых одного-двух лет после вмешательства [37]. Исходя из этого, двухлетний период был признан нами достаточным для обеспечения адекватного профиля безопасности при отборе кандидатов на имплантацию устройств.

Плановые визиты пациентов в клинику назначались через 3, 12, 18 и 24 месяца после операции. В ходе каждого визита выполнялось считывание данных из памяти имплантированного устройства.

При анализе зарегистрированных событий оценивались параметры частоты ритма, критерии устойчивости тахикардии и работа дискриминационных алгоритмов. В случае соответствия зафиксированного эпизода запрограммированным критериям детекции устройством наносилась соответствующая электротерапия (АТС или дефибрилляция), а подробная информация о событии, вклю-

чая внутрисердечные электрограммы, сохранялась в памяти прибора. Это позволяло впоследствии детально проанализировать каждый эпизод: верифицировать дату возникновения ЖТ, оценить корректность работы дискриминаторов ритма и обоснованность применения терапии.

2.6. Статистическая обработка данных

Определение необходимого числа участников проводилось априорно с использованием программы «GPower 3.1.9.4» на основе анализа мощности для z-теста в рамках модели бинарной логистической регрессии. Параметры расчета задавались следующие: уровень двусторонней статистической значимости (α) принят равным 0,05; допустимая вероятность ошибки второго рода (β) составила 20 %, что обеспечило мощность исследования на уровне 80 %. Распределение предикторов предполагалось биномиальным, модель — сбалансированной ($\pi = 0,5$). Для учета возможного взаимодействия между независимыми факторами вводилась поправка, соответствующая значению $R^2 = 0,1$.

Исходные данные для расчета базировались на оценке влияния одного из ключевых предикторов – наличия ФП. Согласно литературным данным, шансы развития неблагоприятного исхода в группе пациентов с ФП втрое превышали таковые в группе без данной аритмии (ОШ = 3; 95 % доверительный интервал 1,23–7,08; $p = 0,01$) [14]. При заданных исходных параметрах расчет показал, что минимально допустимый объем выборки должен составлять 149 пациентов. С учетом целей исследования, в том числе необходимости разделения данных на обучающую и тестовую выборки, планировалось включить не менее 174 больных.

Статистическую обработку проводили с использованием параметрических и непараметрических подходов. Подготовку массива данных (первичное внесение, проверку и корректировку) выполняли в Microsoft Excel 2010, а основные расчеты осуществляли в IBM SPSS Statistics 23.

Для количественных показателей сначала оценивали тип распределения с применением критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении результаты описывали как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) и сравнивали независимые группы t -критерием Стьюдента. При отклонении от нормальности данные представляли медианой и межквартильным размахом ($Me; Q_1-Q_3$), а различия между группами определяли критерием Манна–Уитни.

Для сравнения качественных (категориальных) признаков использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценка влияния факторов на исход производилась путем вычисления ОШ с расчетом 95 % доверительного интервала. Предиктор считался статистически значимым, если доверительный интервал ОШ не включал единицу. Критический уровень значимости для всех статистических тестов принимался равным $p < 0,05$.

Для оценки вероятности возникновения ЖТ в течение двухлетнего периода наблюдения была построена модель множественной бинарной логистической регрессии. Обработка пропущенных значений в массиве данных выполнялась методом импутации медианными значениями, рассчитанными на основе ближайших наблюдений. Отбор независимых переменных, включаемых в итоговую модель, производился с использованием пошагового алгоритма обратной селекции, основанного на значимости коэффициентов Вальда. Качество построенной модели оценивалось с помощью критерия χ^2 , а доля объясненной дисперсии зависимой переменной определялась по коэффициенту Найджелкерка (R^2). Оценку дискриминационных свойств модели и подбор оптимального порога отнесения к классам выполняли с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC). Для повышения удобства практического применения непрерывные предикторы, включенные в модель, переводили в дихотомические переменные. Для каждого показателя подбирали cut-off, обеспечивающий наиболее сбалансированное соотношение чувствительности и специфичности при прогнозировании исхода, также на основании ROC-анализа. Затем по величинам регрессионных коэффициентов (β) формировали балльную систему стратификации риска: каждый коэффициент делили на минимальный β среди всех предикторов

и полученное значение округляли до целого, принимая его за «вес» соответствующего фактора. Индивидуальный суммарный балл для пациента вычислялся путем сложения баллов по всем включенным в модель признакам. Прогностические характеристики разработанного индекса проверяли на тестовой выборке: строили ROC-кривую с расчетом AUC, чувствительности и специфичности и подбирали оптимальный порог суммарного балла. Визуализацию выполняли средствами IBM SPSS Statistics 26. В таблицах количественные показатели приводили как медиану и межквартильный интервал Me (Q_1 – Q_3), если не указано иное; категориальные переменные представляли в виде абсолютных значений и долей (в %).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ПРОШЕДШИХ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В исследование были включены 174 пациента с имплантированными системами СРТ-ИКД. В сформированной когорте преобладали мужчины (138 пациент, 79,3 %) трудоспособного возраста (57,5 (51–61) лет) – рисунок 2.

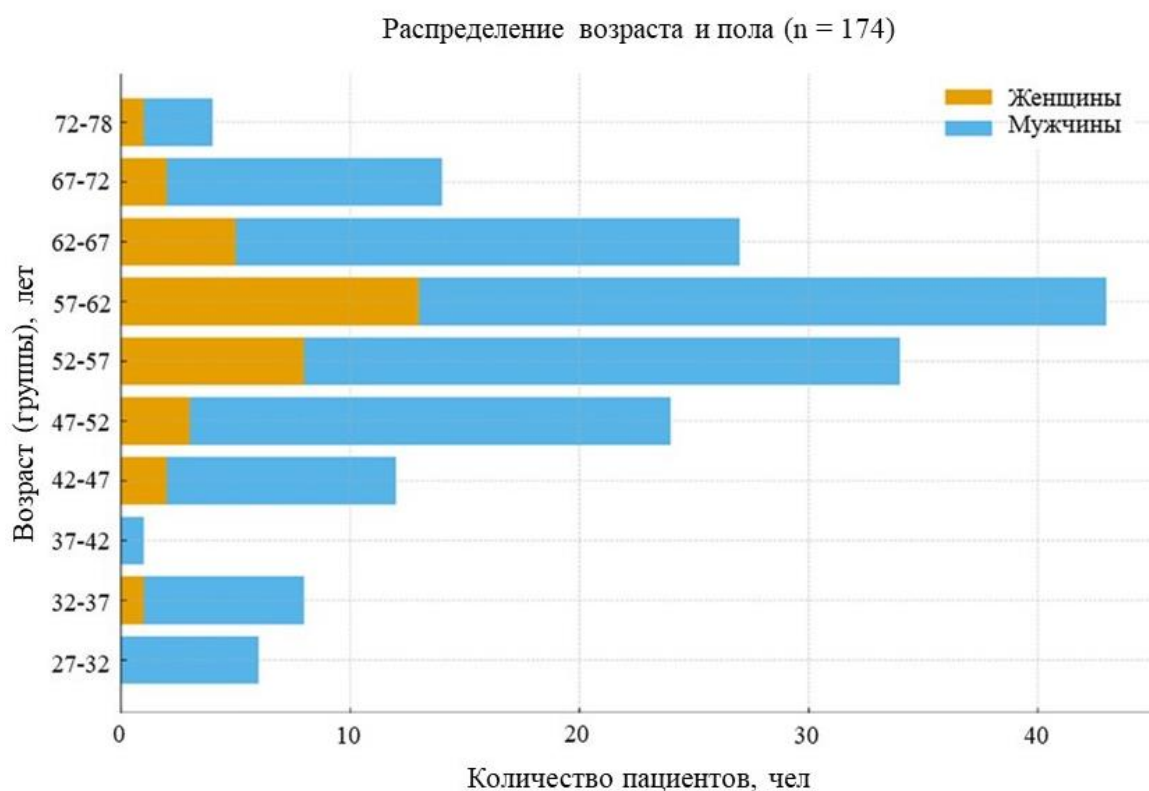


Рисунок 2 – Демографическое распределение участников исследования

Клинико-анамнестические показатели участников исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Клинический показатель	Общая выборка пациентов (n = 174)
Возраст, лет	57,5 (51–61)
Мужской пол, n (%)	138 (79,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5(23,7–31,8)
ИБС, n (%)	63 (36,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	39 (22,4)
Поражение КА, n (%)	93 (53,4)
АГ, n (%)	94 (54)
СД, n (%)	37 (21,3)
Ожирение в анамнезе, n (%)	69 (39,7)
ОНМК, n (%)	9 (5,2)
ХБП, n (%)	67 (38,5)
ФП (любой формы), n (%)	51 (29,3)
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	40 (23)
ФП (постоянная форма), n (%)	11 (6,3)
Неустойчивая ЖТ в анамнезе, n (%)	26 (14,9)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	51 (29,5)
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	25 (14,5)
Пластика левого желудочка, n (%)	4 (2,3)

Представленные в таблице 1 данные позволяют охарактеризовать исходный клинико-anamнестический профиль всей исследуемой когорты пациентов с ХСНнФВ, которым была выполнена имплантация устройств СРТ-ИКД. Медиана возраста пациентов составила 57,5 (51–61) года, что указывает на включение в исследование преимущественно больных среднего и старшего возраста, но без

доминирования лиц глубокой старшей возрастной группы. В общей выборке отмечалось выраженное преобладание мужчин: 138 пациентов, что составило 79,3 % от общего числа наблюдений. Таким образом, сформированная когорта имела отчетливое гендерное смещение в сторону мужского пола, что необходимо учитывать при последующей интерпретации клинических характеристик и результатов прогностического анализа.

Медиана индекса массы тела составила 28,5 (23,7–31,8) кг/м². Данный показатель отражает наличие у значительной части пациентов избыточной массы тела или ожирения. Отдельно ожирение в анамнезе было зарегистрировано у 69 пациентов, что соответствовало 39,7 % общей выборки. Это подчеркивает высокую распространенность метаболических нарушений в исследуемой группе больных ХСНнФВ и характеризует когорту как клинически отягощенную не только по основному сердечно-сосудистому заболеванию, но и по сопутствующему соматическому фону.

Анализ ишемического анамнеза показал, что ИБС была диагностирована у 63 пациентов, что составило 36,2 % общей выборки. Постинфарктный кардиосклероз отмечался у 39 больных, или у 22,4 % включенных пациентов. При этом поражение коронарных артерий было выявлено у 93 пациентов, что соответствовало 53,4 % наблюдений. Следовательно, более чем у половины включенных больных имелись признаки поражения коронарного русла, тогда как клинически установленная ИБС и перенесенный ИМ встречались реже. Такое распределение показателей демонстрирует неоднородность ишемического статуса пациентов и обосновывает необходимость отдельного учета как наличия ИБС, так и других проявлений коронарной патологии при последующем анализе факторов риска желудочковых тахикардий.

Среди сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний наиболее часто регистрировалась артериальная гипертензия, выявленная у 94 пациентов, что составило 54 % от общей когорты. Сахарный диабет был отмечен у 37 пациентов, или у 21,3 %. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе встречалось значительно реже и было зарегистрировано

у 9 больных, что составило 5,2 %. Полученные данные указывают на выраженную распространенность факторов, способных отягощать течение хронической сердечной недостаточности и влиять на общий клинический прогноз пациентов. При этом частота перенесенного инсульта была относительно небольшой по сравнению с распространенностью артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета.

Хроническая болезнь почек была зарегистрирована у 67 пациентов. Наличие почечной дисфункции у существенной части больных имеет значение для общей характеристики когорты, поскольку ХБП относится к клинически важным сопутствующим состояниям у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Нарушения ритма сердца в виде ФП любой формы были выявлены у 51 пациента, что составило 29,3 % общей выборки. При более детальном анализе структуры ФП установлено, что пароксизмальная или персистирующая форма отмечалась у 40 пациентов, или у 23 %, тогда как постоянная форма ФП была зарегистрирована у 11 больных, что соответствовало 6,3 %. Среди пациентов с ФП преобладали непостоянные формы аритмии. Данное обстоятельство имеет значение для дальнейшего анализа, поскольку наличие ФП, а также ее клиническая форма могут отражать различную степень электрической и структурной перестройки миокарда и предсердий.

Неустойчивая ЖТ в анамнезе была зарегистрирована у 26 пациентов, что составило 14,9 % от общей когорты. Учитывая направленность настоящего исследования на прогнозирование первичной манифестации устойчивых ЖТ, данный показатель представляет особый интерес как характеристика исходной электрической нестабильности миокарда. Вместе с тем в таблице 1 он приведен именно как анамнестический параметр, описывающий исходный статус пациентов до наступления конечной точки в периоде дальнейшего проспективного наблюдения.

На этапе включения в исследование 51 пациенту (29,5 % от общей когорты) была выполнена максимально возможная реваскуляризация миокарда, а

25 участникам (14,5 %) проведено хирургическое вмешательство по поводу клапанной патологии.

Всем больным назначалась оптимальная медикаментозная терапия ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями, актуальными на момент включения. В течение всего периода проспективного наблюдения фармакотерапия при необходимости корректировалась с учетом динамики клинического статуса пациентов и появления новых данных о лечении сердечной недостаточности. Приоритетным подходом являлось достижение квадротерапии согласно современным рекомендациям по ведению ХСН [5]. За двухлетний период наблюдения конечная точка (эпизод устойчивой ЖТ, документированный имплантированным устройством) была зарегистрирована у 40 пациентов, что составило 23 % от всей когорты. По завершении исследования все участники были рандомизированы методом случайного отбора в две группы.

Обучающая выборка включала 124 пациента и использовалась для отбора прогностических признаков и построения многофакторных моделей. В тестовую выборку вошли 50 пациентов. Она была предназначена для оценки воспроизводимости и точности прогноза конечных точек. При сравнении групп статистически значимых различий по ключевым клинико-анамнестическим характеристикам и известным факторам риска не выявлено (таблица 2).

Возраст пациентов в обучающей и тестовой выборках был практически идентичным: 58 (52–63) и 58 (51–63) лет соответственно ($p = 0,262$). Мужчины преобладали в обеих группах: 94 (76 %) пациента в обучающей выборке и 44 (88 %) пациента в тестовой выборке ($p = 0,072$).

ИБС была диагностирована у 44 (35,4 %) пациентов обучающей выборки и у 19 (38 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,755$). ИМ в анамнезе отмечался у 26 (20,9 %) и 13 (26 %) больных соответственно ($p = 0,471$). Поражение коронарных артерий также выявлялось с близкой частотой: у 67 (54 %) пациентов обучающей выборки и у 26 (52 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,808$). Полученные данные указывают на отсутствие существенных различий между группами по основным признакам ишемического поражения миокарда.

Таблица 2 – Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов из обучающей и тестовой выборок

Клинический показатель	Обучающая вы- борка пациентов (n = 124)	Тестовая вы- борка (n = 50)	p
Возраст, лет	58 (52–63)	58 (51–63)	0,262
Мужской пол, n (%)	94 (76)	44 (88)	0,072
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (25,6–32,4)	28,7 (25–31,9)	0,008
ИБС, n (%)	44 (35,4)	19 (38)	0,755
ИМ в анамнезе, n (%)	26 (20,9)	13 (26)	0,471
Поражение КА, n (%)	67 (54)	26 (52)	0,808
АГ в анамнезе, n (%)	69 (55,6)	25 (50)	0,499
СД, n (%)	27 (21,7)	10 (20)	0,796
Ожирение в анамнезе, n (%)	55 (44,3)	16(32)	0,146
ОНМК, n (%)	5 (4)	4(8)	0,285
ХБП, n (%)	49 (40,8)	18(36)	0,923
ФП пароксизмальная/персисти- рующая форма), n (%)	31 (25)	9 (18)	0,321
ФП (постоянная форма), n (%)	9 (7,3)	2 (4)	0,424
Неустойчивая ЖТ, n (%)	21 (16,9)	5 (10)	0,246
Реваскуляризация миокарда, n (%)	35 (28,4)	16 (32)	0,643
Коррекция клапанной недоста- точности, n (%)	16 (13)	9 (18)	0,397
Пластика ЛЖ, n (%)	1 (0,8)	3 (6)	0,04

Частота сопутствующих заболеваний также была сопоставимой. Артериальная гипертензия в анамнезе была зарегистрирована у 69 (55,6 %) пациентов обучающей выборки и у 25 (50 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,499$). Сахарный диабет имели 27 (21,7 %) и 10 (20 %) больных соответственно ($p = 0,796$). Ожирение в анамнезе отмечалось у 55 (44,3 %) пациентов обучающей выборки и у 16 (32 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,146$). ОНМК в анамнезе был зарегистрирован у 5 (4 %) и 4 (8 %) пациентов соответственно ($p=0,285$). ХБП выявлялась у 49 (40,8%) больных обучающей выборки и у 18 (36 %) больных тестовой выборки ($p = 0,923$).

Пароксизмальная или персистирующая форма ФП отмечалась у 31 (25 %) пациента обучающей выборки и у 9 (18 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,321$). Постоянная форма ФП была зарегистрирована у 9 (7,3 %) и 2 (4 %) больных соответственно ($p = 0,424$). Неустойчивая ЖТ в анамнезе имела у 21 (16,9 %) пациента обучающей выборки и у 5 (10 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,246$). Таким образом, по частоте исходных нарушений ритма сердца статистически значимых различий между выборками выявлено не было.

При анализе анамнеза ранее выполненных вмешательств установлено, что реваскуляризация миокарда была проведена у 35 (28,4 %) пациентов обучающей выборки и у 16 (32 %) пациентов тестовой выборки ($p = 0,643$). Коррекция клапанной недостаточности отмечалась у 16 (13 %) и 9 (18 %) пациентов соответственно ($p = 0,397$).

В ходе двухлетнего наблюдения у 29 (23,3 %) пациентов была зарегистрирована конечная точка – эпизод устойчивой желудочковой тахикардии, зафиксированный устройством. В ходе двухлетнего наблюдения в обучающей выборке была зарегистрирована аритмическая конечная точка – эпизод устойчивой ЖТ, документированный имплантированным устройством. Динамика накопления случаев ЖТ за период наблюдения представлена на рисунке 3 и в таблице 3.

На момент включения в исследование все 124 пациента обучающей выборки относились к группе риска развития конечной точки. В течение первых 6 месяцев наблюдения было зарегистрировано 5 случаев ЖТ, что составило 4 % от

числа пациентов, подвергшихся риску. К 12 месяцам число больных, остававшихся под наблюдением без регистрации конечной точки, составило 119 (96 %), при этом дополнительно было выявлено 7 случаев ЖТ (5,9 %).

В период от 12 до 18 месяцев наблюдения отмечалось дальнейшее накопление аритмических событий. Число пациентов, подвергшихся риску, составило 112 (90 %), а число зарегистрированных случаев ЖТ – 11 (9,8 %). К 24 месяцам под наблюдением без ранее зарегистрированной конечной точки оставался 101 пациент (81,5 %); в этот интервал было выявлено еще 6 случаев ЖТ (5,9 %). К завершению периода наблюдения число больных без ЖТ составило 95 (76,6 %). Наибольшее число впервые зарегистрированных эпизодов ЖТ пришлось на интервал от 12 до 18 месяцев наблюдения. Кривая Каплана–Майера отражала постепенное увеличение накопленного риска ЖТ в течение всего периода наблюдения без резкого одномоментного прироста в начале исследования. Полученные данные послужили основанием для дальнейшего анализа клинико-анамнестических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных факторов, ассоциированных с возникновением аритмической конечной точки. У большей части (76,6 %) ЖТ зарегистрирована не была (рисунок 3 и таблица 3).

Таблица 3 – Накопленный риск ЖТ за период наблюдения

Сравниваемые параметры Месяцы, мес	0	6	12	18	24
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	124 (100)	124 (100)	119 (96)	112 (90)	101 (81,5)
Число случаев возникновения ЖТ, n (%)	0	5 (4)	7 (5,9)	11 (9,8)	6 (5,9)
Число больных без ЖТ, n (%)	124 (100)	119 (96)	112 (90)	101 (81,5)	95 (76,6)

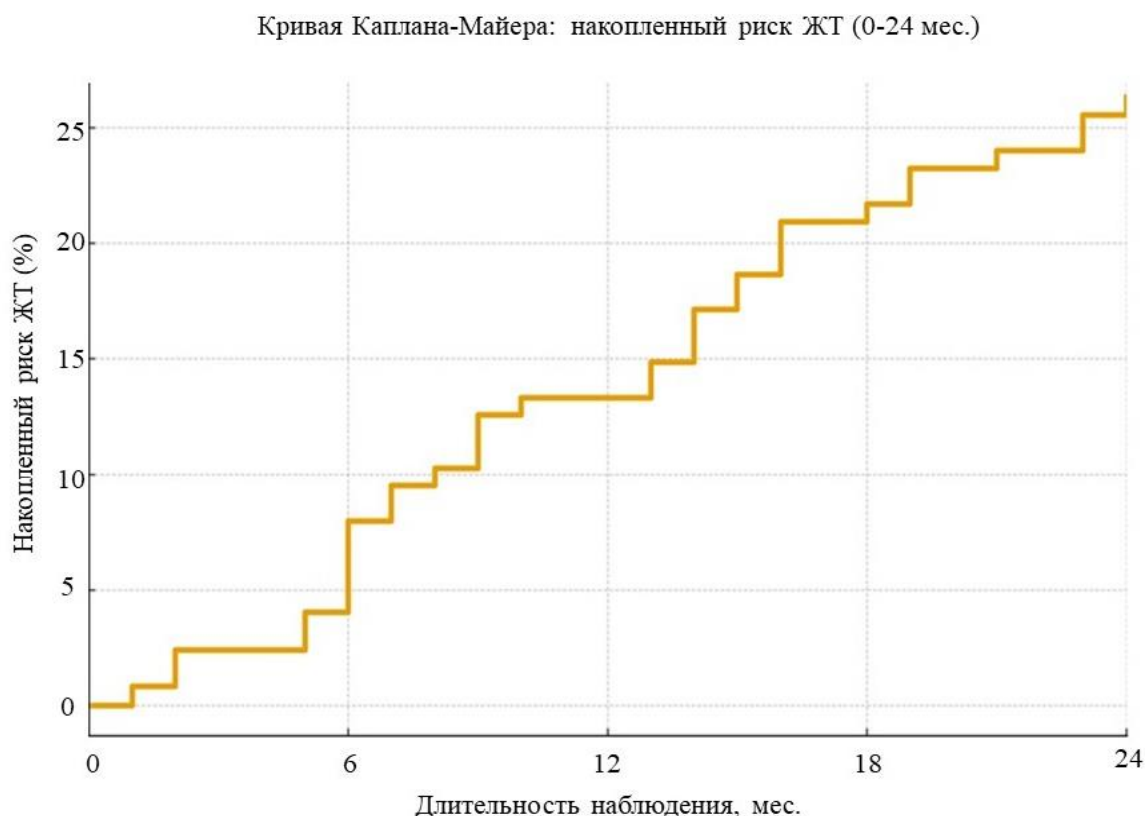


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Майера, отражающая накопленный риск ЖТ за период наблюдения

В зависимости от регистрации аритмической конечной точки пациенты обучающей выборки были разделены на две группы. Первую группу составили 29 больных, у которых в течение периода наблюдения была зарегистрирована устойчивая ЖТ. Во вторую группу вошли 95 пациентов без зарегистрированных эпизодов ЖТ. Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика этих групп представлена в таблице 4.

По результатам проведенного анализа группы не различались по возрасту и полу. Медиана возраста пациентов с ЖТ составила 58 (50,5–63,5) лет, у больных без ЖТ – 58 (53–63) лет ($p = 0,820$). Мужчины преобладали в обеих группах: среди пациентов с ЖТ их было 23 (79,3 %), среди пациентов без ЖТ – 71 (74,7 %) ($p = 0,615$).

Не было выявлено статистически значимых различий и по показателю индекса массы тела. В группе больных с ЖТ его значение составило 29,1 (24,1–

32,8) кг/м², в группе без ЖТ – 29,8 (26–32,4) кг/м² ($p = 0,508$). Ожирение также встречалось с сопоставимой частотой: у 12 (41,3 %) пациентов с ЖТ и у 43 (45,2 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,710$).

При анализе ишемического анамнеза обращало на себя внимание более частое наличие ИБС у пациентов с зарегистрированной ЖТ. В группе с ЖТ ИБС была выявлена у 14 (48,2 %) больных, тогда как среди пациентов без ЖТ – у 30 (31,5 %) больных. Однако полученное различие не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,1$). ИМ в анамнезе также чаще отмечался у пациентов с ЖТ: 9 (31 %) против 17 (17,9 %) больных без ЖТ ($p = 0,128$). При этом поражение коронарных артерий было зарегистрировано практически с одинаковой частотой: у 15 (51,7 %) пациентов с ЖТ и у 52 (54,7 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,776$).

Распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета, мозгового инсульта и ХБП в сравниваемых группах также статистически значимо не различалась. Артериальная гипертензия была выявлена у 18 (62 %) пациентов с ЖТ и у 51 (53,6 %) пациента без ЖТ ($p = 0,426$). Сахарный диабет имели 7 (24,1 %) и 20 (21 %) больных соответственно ($p = 0,725$). ОНМК в анамнезе был зарегистрирован у 1 (3,4 %) пациента с ЖТ и у 4 (4,2 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,855$). ХБП отмечалась у 13 (46,4 %) пациентов с ЖТ и у 36 (39,1 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,491$).

Различия между группами были получены при анализе наличия ФП. ФП любой формы была зарегистрирована у 15 (51,7 %) пациентов с ЖТ и у 25 (26,3 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,01$). Таким образом, у больных с зарегистрированной аритмической конечной точкой ФП встречалась почти в два раза чаще. Пароксизмальная или персистирующая форма ФП также чаще выявлялась у пациентов с ЖТ: 10 (34,5 %) против 21 (22,1 %) пациента без ЖТ, однако это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,178$).

Неустойчивая ЖТ в анамнезе встречалась у 6 (20,7 %) больных с последующей регистрацией устойчивой ЖТ и у 15 (15,7 %) пациентов без достижения конечной точки ($p = 0,538$). Следовательно, наличие неустойчивой ЖТ в

анамнезе в данной выборке не продемонстрировало статистически значимой связи с последующей регистрацией устойчивой ЖТ.

Сведения о ранее выполненных вмешательствах также не показали статистически значимых различий между группами. Реваскуляризация миокарда ранее была выполнена у 11 (39,2 %) пациентов с ЖТ и у 24 (25,2 %) больных без ЖТ ($p = 0,148$). Коррекция клапанной недостаточности отмечалась у 5 (17,8 %) и 11 (11,5 %) пациентов соответственно ($p = 0,385$). Пластика ЛЖ была выполнена только у 1 (1 %) пациента из группы без ЖТ ($p = 0,586$).

В однофакторном анализе наличие ФП любой формы ассоциировалось с повышенной вероятностью регистрации устойчивой ЖТ в течение периода наблюдения (ОШ = 3,0; 95 % ДИ 1,23–7,08; $p = 0,01$). Более выраженная ассоциация была получена для постоянной формы ФП (ОШ = 4,7; 95% ДИ 1,18–19,02; $p = 0,018$), что отражено на рисунке 4. Наличие ИБС характеризовалось только тенденцией к статистической значимости (ОШ = 2,95; 95% ДИ 0,87–4,72; $p = 0,1$).

Таким образом, среди клинико-анамнестических характеристик обучающей выборки наиболее значимым фактором, ассоциированным с достижением аритмической конечной точки, оказалось наличие ФП. Остальные показатели, включая возраст, пол, индекс массы тела, ожирение, ИМ в анамнезе, поражение коронарных артерий, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ХБП, неустойчивую ЖТ в анамнезе и ранее выполненные вмешательства, статистически значимых различий между группами не продемонстрировали.

Таблица 4 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов обучающей выборки в зависимости от регистрации конечной точки

Клинический показатель	Общая выборка (n = 124)	Пациенты с ЖТ (n = 29)	Пациенты без ЖТ (n = 95)	p 3-4
Возраст, лет	58 (52–63)	58 (50,5–63,5)	58 (53–63)	0,820
Мужской пол, n (%)	94 (76)	23 (79,3)	71 (74,7)	0,615
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (25,6–32,4)	29,1 (24,1–32,8)	29,8 (26–32,4)	0,508
ИБС, n (%)	44 (35,4)	14 (48,2)	30 (31,5)	0,1
ИМ в анамнезе, n (%)	26 (20,9)	9 (31)	17 (17,9)	0,128
Поражение КА, n (%)	67 (54)	15 (51,7)	52 (54,7)	0,776
АГ, n (%)	69 (55,6)	18 (62)	51 (53,6)	0,426
СД, n (%)	27 (21,7)	7 (24,1)	20 (21)	0,725
Ожирение, n (%)	55 (44,3)	12(41,3)	43(45,2)	0,71
ОНМК, n (%)	5 (4)	1(3,4)	4(4,2)	0,855
ХБП, n (%)	49 (40,8)	13(46,4)	36 (39,1)	0,491
ФП (любой формы), n (%)	40 (32,2)	15(51,7)	25 (26,3)	0,01
ФП (пароксизмальная/персистирующая), n (%)	31 (25)	10 (34,5)	21 (22,1)	0,178
Неустойчивая ЖТ, n (%)	21 (16,9)	6 (20,7)	15 (15,7)	0,538
Реваскуляризация миокарда, n (%)	35 (28,4)	11 (39,2)	24 (25,2)	0,148
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	16 (13)	5 (17,8)	11 (11,5)	0,385
Пластика ЛЖ, n (%)	1 (0,8)	0	1 (1)	0,586

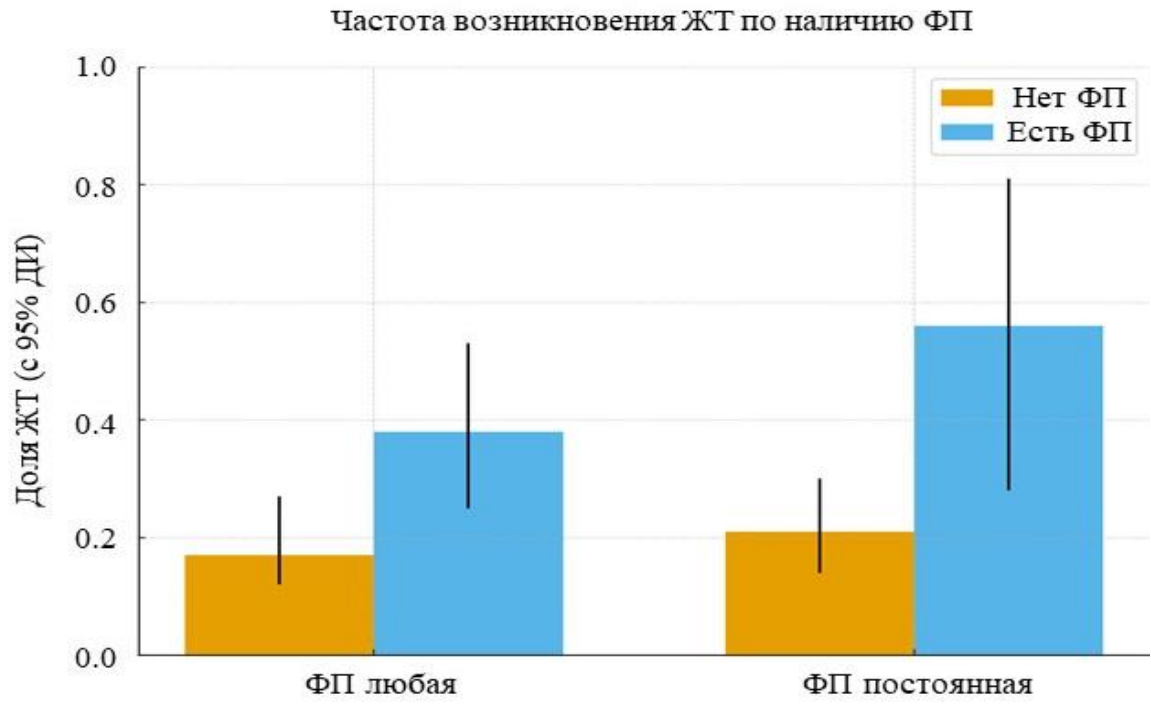


Рисунок 4 – Влияние ФП разной формы на риск ЖТ

ГЛАВА 4. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

В общей когорте больных ХСНнФВ на момент включения в исследование преобладали пациенты с синусовым ритмом. Синусовый ритм был зарегистрирован у 148 (85 %) больных. ФП отмечалась у 51 (29,3 %) пациента. Электрокардиографическая характеристика общей выборки представлена в таблице 5.

У большинства пациентов регистрировались признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. ПБЛНПГ по критериям Strauss была выявлена у 105 (60,3 %) больных, тогда как ПБЛНПГ по критериям Surawicz определялась у 70 (40,2 %) пациентов. Такое различие частоты выявления ПБЛНПГ в зависимости от используемых критериев указывает на неодинаковую диагностическую строгость применяемых подходов к оценке морфологии желудочкового комплекса.

Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ по индексу Соколова-Лайона были зарегистрированы у 29 (16,6 %) пациентов. Продолжительность зубца Р составила 120 (105–120) мс, а увеличение продолжительности зубца Р более 120 мс выявлялось у 31 (17,8 %) больного. Эти данные отражают наличие у части пациентов признаков нарушения внутрипредсердной проводимости.

Медиана продолжительности комплекса QRS в общей выборке составила 162 (150–182) мс. Следовательно, большинство включенных пациентов имели выраженное уширение желудочкового комплекса, соответствующее электрокардиографическим критериям отбора больных на СРТ. Продолжительность QTcor составила 492 (455–508) мс, продолжительность Тр-Те – 100 (90–120) мс. Фронтальный угол составил 156 (126–173). Значение QRSm в общей выборке равнялось 0,63 (0,52–0,79), при этом QRSm > 0,6 был выявлен у 103 (59,2 %) пациентов.

Таким образом, электрокардиографический профиль общей выборки характеризовался высокой частотой ПБЛНПГ по критериям Strauss, выраженным

уширением комплекса QRS, увеличением QTcor и значительной распространенностью $QRSm > 0,6$. Эти особенности соответствуют исходной клинической характеристике больных ХСНнФВ, направленных на имплантацию устройств сердечной ресинхронизирующей терапии.

Таблица 5 – Электрокардиографические показатели общей выборки

Электрокардиографический показатель	Общая выборка пациентов (n = 174)
Синусовый ритм, n (%)	148 (85)
ФП, n (%)	51 (29,3)
ПБЛНПГ по Strauss, n (%)	105 (60,3)
ПБЛНПГ по Surawicz, n (%)	70 (40,2)
Индекс Соколова-Лайона ($Sv1 + Rv5 \geq 35$ мм, $Rv5, v6) > 26$ мм, n (%)	29 (16,6)
Продолжительность P, мс	120 (105–120)
Продолжительность P > 120 мс, n (%)	31 (17,8)
Продолжительность QRS, мс	162 (150-182)
Продолжительность QTcor, мс	492 (455–508)
Продолжительность Tr-Te, мс	100 (90–120)
Фронтальный угол	156 (126–173)
QRSm	0,63 (0,52–0,79)
QRSm > 0,6, n (%)	103 (59,2)

Для оценки возможной связи показателей поверхностной ЭКГ с регистрацией аритмической конечной точки был проведен сравнительный анализ электрокардиографических характеристик в обучающей выборке. Пациенты были

разделены на группу с зарегистрированной ЖТ и группу без ЖТ. Результаты анализа представлены в таблице 6.

Синусовый ритм в группе пациентов с ЖТ был зарегистрирован у 23 (79,3 %) больных, в группе без ЖТ – у 82 (87,2 %) пациентов. Различия между группами по этому показателю статистически значимыми не были ($p=0,291$). ФП встречалась чаще у пациентов с ЖТ: 15 (51,7 %) против 25 (26,3 %) больных без ЖТ ($p = 0,01$). Данный результат соответствует данным клинико-anamнестического анализа и подтверждает значение ФП как одного из факторов, ассоциированных с достижением аритмической конечной точки.

ПБЛНПГ по критериям Strauss была выявлена у 14 (48,2 %) пациентов с ЖТ и у 63 (68,4 %) пациентов без ЖТ. Различия между группами достигли статистической значимости ($p = 0,049$). В однофакторном анализе наличие ПБЛНПГ по Strauss ассоциировалось со снижением вероятности развития ЖТ. ПБЛНПГ по критериям Surawicz, напротив, статистически значимых различий между группами не продемонстрировала: 12 (66,7 %) пациентов с ЖТ и 37 (56,9 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,457$).

Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ по индексу Соколова-Лайона встречались с близкой частотой в обеих группах: у 6 (23,1 %) больных с ЖТ и у 16 (21,6 %) больных без ЖТ ($p = 0,878$). Продолжительность зубца Р также не различалась между группами и составила 110 (101–122) мс у пациентов с ЖТ и 120 (101–120) мс у пациентов без ЖТ ($p = 0,802$). Продолжительность зубца Р более 120 мс была зарегистрирована у 6 (26,1 %) и 19 (22,6 %) пациентов соответственно ($p = 0,728$).

Наиболее выраженные различия были получены при анализе продолжительности комплекса QRS. У пациентов с ЖТ медиана продолжительности QRS составила 150 (120–175) мс, тогда как у пациентов без ЖТ – 170 (152–190) мс. Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,007$). Следовательно, в обучающей выборке большая продолжительность комплекса QRS была связана с меньшей частотой регистрации ЖТ.

Показатели, отражающие реполяризацию миокарда желудочков, статистически значимых различий между группами не продемонстрировали. Продолжительность QTcor составила 482 (447–498) мс у пациентов с ЖТ и 492 (462–507) мс у больных без ЖТ ($p = 0,216$). Продолжительность Тр-Те в обеих группах была сопоставимой: 100 (80–120) и 100 (100–100) мс соответственно ($p = 0,743$). Фронтальный угол также не различался между группами: 156 (97–187) у пациентов с ЖТ и 157 (123–173) у пациентов без ЖТ ($p = 0,855$).

При анализе модифицированного показателя QRSm, описанного N. Varma и соавт. [140], его медиана составила 0,56 (0,49–0,74) у пациентов с ЖТ и 0,65 (0,54–0,80) у пациентов без ЖТ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при оценке QRSm как количественного показателя ($p = 0,101$), при использовании отрезного значения $QRSm > 0,6$, полученного при проведении ROC-анализа, были получены значимые различия между группами. $QRSm > 0,6$ был выявлен у 13 (44,8 %) пациентов с ЖТ и у 64 (68,1 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,024$). В однофакторном анализе наличие $QRSm > 0,6$ ассоциировалось со снижением вероятности регистрации ЖТ.

Среди электрокардиографических показателей обучающей выборки статистически значимую связь с регистрацией ЖТ продемонстрировали наличие ФП, продолжительность комплекса QRS, ПБЛНПГ по критериям Strauss и показатель $QRSm > 0,6$. При этом продолжительность QTcor, Тр-Те, фронтальный угол, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ по индексу Соколова-Лайона и показатели внутрипредсердной проводимости статистически значимой ассоциации с аритмической конечной точкой не показали.

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

Электрокардиографические показатели	Все больные (n = 124)	Пациенты с ЖТ (n = 29)	Пациенты без ЖТ (n = 95)	p 3-4
Синусовый ритм, n (%)	105 (85,4)	23 (79,3)	82 (87,2)	0,291
ФП, n (%)	40 (32,3)	15 (51,7)	25 (26,3)	0,01
ПБЛНПГ по Strauss, n (%)	77 (63,6)	14 (48,2)	63 (68,4)	0,049
ПБЛНПГ по Surawicz, n (%)	49 (39,5)	12 (41,3)	37 (38,9)	0,457
Индекс Соколова-Лайона ($Sv1 + Rv5 \geq 35\text{mm}$, $Rv5, v6 > 26\text{mm}$, n (%))	22 (17,7)	6 (20,7)	16 (16,8)	0,878
Продолжительность P, мс	120 (101–120)	110 (101–122)	120 (101–120)	0,802
Продолжительность P > 120 мс, n (%)	25 (23,4)	6 (26,1)	19 (22,6)	0,728
Продолжительность QRS, мс	164 (150–180)	150 (120–175)	170 (152–190)	0,007
Продолжительность QTcor, мс	492 (455–507)	482 (447–498)	492 (462–507)	0,216
Продолжительность Tr-Te, мс	100 (90–120)	100 (80–120)	100 (100–100)	0,743
Фронтальный угол	156 (120–174)	156 (97–187)	157 (123–173)	0,855
QRSm	0,64 (0,53–0,80)	0,56 (0,49–0,74)	0,65 (0,54–0,80)	0,101
QRSm > 0,6, n (%)	77 (62,3)	13 (44,8)	64 (68,1)	0,024

ГЛАВА 5. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

У обследованных пациентов в общей выборке выявлены признаки выраженного структурно-функционального ремоделирования сердца. Отмечалось увеличение объемов и линейных размеров левого желудочка: КДО ЛЖ – 250 (207–304) мл, КСО ЛЖ – 183 (143–216) мл, КДР ЛЖ – 7,0 (6,4–7,6) см, КСР ЛЖ – 5,8 (5,4–6,6) см. Систолическая функция была существенно снижена: ФВ ЛЖ составила 29 (22–33) %, GLS в абсолютных значениях – 7,3 (9–5,4) %. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка оставалась на уровне примерно 1,0 см, при этом масса миокарда ЛЖ достигала 316,4 (263,5–393,9) г, что может свидетельствовать о наличии гипертрофии миокарда на фоне дилатационного ремоделирования. Также выявлено увеличение размеров предсердий, в том числе объем ЛП составил 96 (79–123) мл. Полученные данные свидетельствуют о выраженной дилатации камер сердца и тяжелом нарушении сократительной функции миокарда (таблица 7).

Представленные в таблице 7 данные в совокупности отражают выраженное ремоделирование как желудочков, так и предсердий. На фоне значительного увеличения объемных и линейных показателей ЛЖ отмечалось существенное снижение его сократительной функции. Одновременно увеличение массы миокарда ЛЖ при относительно сохранённой толщине его стенок указывает на сочетание дилатации полости с ремоделированием миокарда. Изменения не ограничивались левыми отделами сердца: увеличение размеров предсердий также свидетельствует о длительном гемодинамическом воздействии и структурной перестройке камер сердца. Кроме того, у значительной части пациентов регистрировалась клапанная регургитация: патологическая МР выявлена у 51,1 %, АР — у 40,8 %, ТР — у 27,6 % обследованных. Таким образом, эхокардиографическая характеристика общей выборки соответствует выраженному структурно-функциональному ремоделированию сердца у пациентов с ХСНнФВ.

Таблица 7 – Изучаемые эхокардиографические параметры в общей выборке пациентов

Эхокардиографические критерии	Общая выборка пациентов (n = 174)
ФВ ЛЖ по Simpson, %	29 (22–33)
GLS, %	7,3 (9–5,4)
КДО ЛЖ, мл	250 (207–304)
иКДО ЛЖ, мл/м ²	127,8 (108,5–152,3)
КСО ЛЖ, мл	183 (143–216)
иКСО ЛЖ мл/м ²	93,7 (73,8–107,9)
КДР ЛЖ, см	7 (6,4–7,6)
иКДР ЛЖ, см/м ²	3,6 (3,1–3,9)
КСР ЛЖ, см	5,8 (5,4–6,6)
иКСР ЛЖ см/м ²	3 (2,6–3,4)
ТМЖП, см	1 (0,9–1,2)
ТЗСЛЖ, см	1 (1–1,2)
Средняя ТЗСЛЖ, см	1 (0,9–1,2)
ММЛЖ, гр	316,4 (263,5–393,9)
ЛПдл, см	6 (5,5–6,5)
ЛПшир, см	4,7 (4,3–5,2)
ЛПпз, см	4,6 (4,2–5)
Объем ЛП, мл	96 (79–123)
ППдл, см	5,3 (4,7–6)
ППшир, см	4 (3,5–4,6)
АРпат, n (%)	71 (40,8)
МРпат, n (%)	89 (51,1)
ТРпат, n (%)	48 (27,6)

«Согласно однофакторному анализу (таблица 8), наличие МР 2 и более степени статистически значимо снижало вероятность возникновения ЖТ примерно в 2 раза (ОШ = 0,43; 95 % ДИ 0,164–0,973; $p = 0,04$).

Объемные и размерные показатели предсердий также оказали влияние на риск ЖТ. Большие значения объема ЛП ($p = 0,03$), ЛПшир ($p = 0,037$) и ПП ($p = 0,017$) ассоциировались с большей вероятностью возникновения ЖТ.

Показатель иКСР ЛЖ имел статистически значимое влияние: более высокие его значения коррелировали с меньшей вероятностью развития ЖТ ($p = 0,02$). Кроме того, пациенты с более высокими уровнями СДЛА имели меньший риск развития ЖТ ($p = 0,014$).

ФВ ЛЖ также демонстрировала тенденцию к статистической значимости ($p = 0,095$), при этом у пациентов с зарегистрированными эпизодами ЖТ отмечались более высокие её значения. Показатель GLS имел статистическую значимость ($p = 0,014$): у пациентов с эпизодами ЖТ отмечались более низкие абсолютные значения GLS. При проведении ROC-анализа верифицировано отрезное значение больше 6 % в абсолютных значениях, используя который при проведении однофакторного анализа получена статистически значимая зависимость (ОШ = 13,3; 95 % ДИ 1,364–130,3; $p = 0,008$).»

Таблица 8 – Изучаемые эхокардиографические показатели в группах сравнения, сформированных в зависимости от возникновения ЖТ

Эхокардиографические критерии	Все больные (n = 124)	Пациенты с ЖТ (n = 29)	Пациенты без ЖТ (n = 95)	p 3-4
ФВ ЛЖ по Simpson, %	29 (24–33)	30 (26,5–35)	29 (22–33)	0,095
GLS, %	7,3 (8,95–5,4)	4,6 (5,9–3,4)	7,6 (9,2–5,6)	0,014
КДО ЛЖ, мл	249,5 (204–304)	240 (212–290)	257 (203–305,5)	0,913
иКДО ЛЖ, мл/м ²	126 (104–154)	125 (115–157,1)	127,1 (104–152,1)	0,664
КСО ЛЖ, мл	177 (140–214)	170 (147–205)	188 (140–214)	0,694
иКСО ЛЖ мл/м ²	90,1 (73,2–107,3)	82,7 (74–108,6)	90,4 (73,2–106)	0,890
КДР ЛЖ, см	6,9 (6,35–7,5)	6,9 (6,4–7,3)	6,85 (6,3–7,6)	0,974
иКДР ЛЖ, см/м ²	3,5 (3,1–3,9)	3,5 (3,2–3,9)	3,5 (3–3,9)	0,575
КСР ЛЖ, см	5,8 (5,35–6,55)	5,6 (5,5–6,3)	5,8 (5,35–6,6)	0,259
иКСР ЛЖ см/м ²	2,9 (2,6–3,4)	2,8 (2,6–3)	3 (2,6–3,5)	0,020
ТМЖП, см	1 (0,85–1,1)	1 (0,9–1,2)	1 (0,8–1,1)	0,826
ТЗСЛЖ, см	1 (1–1,2)	1,1 (1–1,2)	1 (0,9–1,1)	0,045
Средняя ТЗСЛЖ, см	1 (0,9–1,1)	1,05 (0,95–1,15)	1 (0,9–1,1)	0,296
ММЛЖ, гр	311,7 (270,9– 377,3)	292,9 (246,7– 376,8)	311,7 (275,2–386,9)	0,523
СДЛА, мм рт.ст.	43 (30–50)	30 (26–50)	44 (36–50)	0,014
ЛПдл, см	6 (5,4–6,45)	6,1 (5,3–6,3)	6 (5,45–6,5)	0,314
ЛПшир, см	4,7 (4,3–5,1)	4,7 (4,3–5,2)	4,5 (4,2–4,7)	0,037
ЛПпз, см	4,6 (4,28–5)	4,6 (4,1–4,9)	4,6 (4,35–5,1)	0,277
Объем ЛП, мл	95 (76,5–118)	98 (78–125)	86 (71,5–99)	0,030
ППдл, см	5,3 (4,7–6)	4,95 (4,5–5,8)	5,4 (4,7–6)	0,107
ППшир, см	4 (3,5–4,6)	4,1 (3,7–4,6)	3,55 (3,3–4,35)	0,017
АРпат, n (%)	53 (47,3)	11 (42,3)	42 (48,8)	0,559
МРпат, n (%)	60 (49,2)	9 (32,1)	51 (54,3)	0,040
ТРпат, n (%)	30 (24,4)	5 (17,2)	25 (26,6)	0,305

ГЛАВА 6. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, УКАЗЫВАЮЩИЕ НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

При анализе лабораторных показателей обращало на себя внимание, что уже на этапе включения в исследование пациенты имели высокие значения маркеров, отражающих тяжесть сердечной недостаточности и выраженность ремоделирования миокарда. В общей группе обучающей выборки медиана NT-proBNP составила 2268 (1204–4805) пг/мл, а концентрация sST-2 – 27,1 (17,2–54,8) нг/мл. Эти значения соответствовали клиническому профилю включенных больных ХСНнФВ, направленных на имплантацию устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии.

При последующем сравнении пациентов с зарегистрированной ЖТ и больных без достижения аритмической конечной точки статистически значимых различий по уровню NT-proBNP получено не было. У пациентов с ЖТ медиана данного показателя составила 2100 (1064–4177) пг/мл, тогда как у больных без ЖТ – 2476 (1267–5537) пг/мл ($p = 0,347$). При использовании пороговых значений NT-proBNP более 2000 пг/мл и более 3000 пг/мл различия между группами также не достигали статистической значимости. NT-proBNP более 2000 пг/мл отмечался у 71 (57,1 %) пациентов с ЖТ и у 55 (58,3 %) пациента без ЖТ ($p = 0,809$), а NT-proBNP более 3000 пг/мл – у 12 (41 %) и 37 (38,9 %) пациентов соответственно ($p = 0,935$).

Показатель sST-2 демонстрировал более высокие значения у пациентов с ЖТ, однако статистически значимого различия между группами также выявлено не было. У больных с зарегистрированной ЖТ медиана sST-2 составила 39,2 (21,4–64,5) нг/мл, у пациентов без ЖТ – 26,8 (16,4–45,1) нг/мл ($p = 0,154$). При оценке порогового значения sST-2 более 35 нг/мл данный показатель был выявлен у 16 (55,1 %) пациентов с ЖТ и у 34 (35,7 %) пациентов без ЖТ, однако различие не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,176$).

Наиболее выраженные различия среди изученных биомаркеров были получены для галектина-3. Его концентрация у пациентов с ЖТ составила 13,7 (12,6–14,2) нг/мл, тогда как у больных без ЖТ – 11,8 (11,4–13,2) нг/мл. При сравнении галектина-3 как количественного показателя различие находилось на границе статистической значимости ($p = 0,051$). При этом графическое распределение значений, представленное на рисунке 5, демонстрировало смещение концентраций галектина-3 в сторону более высоких значений у пациентов с зарегистрированной ЖТ.

С учетом полученной тенденции был проведен ROC-анализ, по результатам которого в качестве порогового значения галектина-3 было определено 12 нг/мл. После разделения пациентов по данному порогу различия между группами стали статистически значимыми. Концентрация галектина-3 более 12 нг/мл была выявлена у 23 (79 %) пациентов с ЖТ и у 45 (47,3 %) пациентов без ЖТ ($p = 0,032$). В однофакторном анализе повышение галектина-3 более 12 нг/мл ассоциировалось с увеличением вероятности регистрации ЖТ в 4,5 раза (ОШ = 4,5; 95 % ДИ 1,073–18,865; $p = 0,032$).

Среди исследованных лабораторных показателей именно галектин-3 продемонстрировал наиболее выраженную связь с достижением аритмической конечной точки. NT-proBNP и sST-2 отражали тяжесть исходного состояния пациентов, однако в данной выборке не показали статистически значимой ассоциации с регистрацией ЖТ. Полученные данные позволили рассматривать уровень галектина-3 более 12 нг/мл как один из лабораторных факторов, связанных с повышенной вероятностью возникновения устойчивых желудочковых тахикардий.

Повышение концентрации галектина-3 более 12 нг/мл ассоциировалось с увеличением вероятности возникновения ЖТ в 4,5 раза. Остальные проанализированные биомаркеры (таблица 9) не продемонстрировали статистически значимой связи с достижением конечной точки.

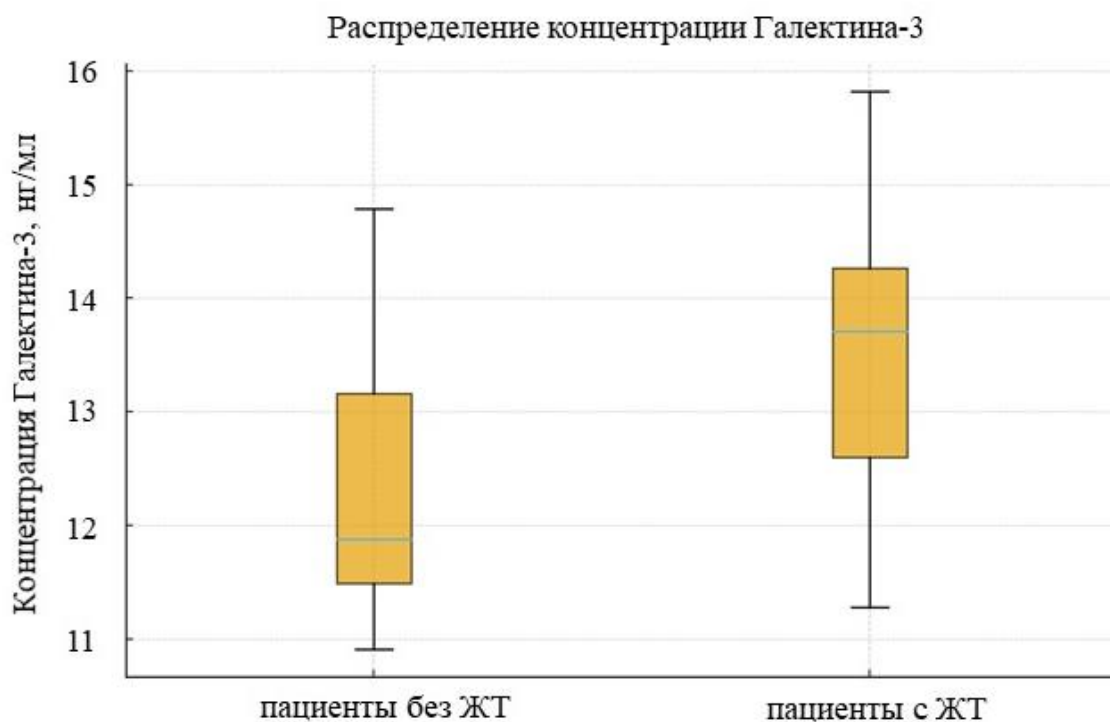


Рисунок 5 – Распределение концентрации Галектина-3 в зависимости от риска ЖТ

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

Исследуемый биомаркер	Все больные (n = 124)	Пациенты с ЖТ (n = 29)	Пациенты без ЖТ (n = 95)	p 3-4
NT-proBNP, пг/мл	2268 (1204–4805)	2100 (1064–4177)	2476 (1267–5537)	0,347
NT-proBNP более 2000 пг/мл n (%)	71 (57,1)	16 (55)	55 (58,3)	0,809
NT-proBNP более 3000 пг/мл n (%)	49 (39,5)	12 (41)	37 (38,9)	0,935
sST-2 нг/мл	27,1 (17,2–54,8)	39,2 (21,4–64,5)	26,8 (16,4–45,1)	0,154
sST-2 более 35 нг/мл n (%)	52 (42)	16 (55,1)	34 (35,7)	0,176
Галектин-3 нг/мл	12,4 (11,5–13,9)	13,7 (12,6–14,2)	11,8 (11,4–13,2)	0,051
Галектин-3 более 12 нг/мл n (%)	71 (57,3)	23 (79)	45 (47,3)	0,032

ГЛАВА 7. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ И АЛГОРИТМА СТРАТИФИКАЦИИ

При однофакторном анализе были выделены 7 номинальных переменных, наиболее тесно связанных с достижением конечной точки (таблица 10). В их число вошли клинические характеристики (наличие ИБС, фибрилляции предсердий), ЭКГ-параметры ($QRSm > 0,6$, наличие ПБЛНПГ по критериям Strauss), эхокардиографические показатели (GLS в абсолютном значении $\leq 6\%$, митральная регургитация ≥ 2 степени) и лабораторный маркер (галектин-3 > 12 нг/мл).

На основе указанных признаков методом бинарной логистической регрессии сформирована модель, предназначенная для оценки двухлетней вероятности развития ЖТ у пациентов с показаниями к СРТ. В итоговую модель критерий ПБЛНПГ по Strauss не был включен, несмотря на значимую ассоциацию в однофакторном анализе. Полученная модель статистически значима ($p = 0,001$). По коэффициенту детерминации Найджелкерка объясняемая доля вариабельности вероятности ЖТ составила 28,6 %. При пороге регрессионной функции 0,228 общая диагностическая эффективность достигала 73,6 %, чувствительность – 86,2 %, специфичность – 69,6 %. Площадь под ROC-кривой для прогноза ЖТ по значению регрессионной функции составила 0,779, что соответствует хорошему качеству модели (рисунок 6).

Среди клинических показателей наиболее устойчивую связь с конечной точкой продемонстрировало наличие ФП. В однофакторном анализе этот показатель увеличивал вероятность регистрации ЖТ в 3 раза, а после включения в многофакторную модель сохранил статистическую значимость и был ассоциирован с увеличением риска ЖТ в 4 раза. Это указывает на то, что ФП в данной когорте не только выступала клиническим маркером более сложного течения ХСНнФВ, но и сохраняла самостоятельное значение при одновременном учете других факторов.

Таблица 10 – Предполагаемые предикторы возникновения ЖТ

Исследуемый показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Клинические предикторы						
Наличие ФП	3	1,23–7,08	0,01	4	1,456–11,1	0,007
Наличие ИБС	2,95	0,867–4,718	0,1	2,8	1,027–7,626	0,067
Электрокардиографические критерии						
QRSm $\geq 0,6$	0,4	0,167–0,993	0,045	0,187	0,064–0,55	0,002
Наличие ПБЛНПГ по Strauss	0,43	0,183–1,00	0,049	0,82	0,279–2,408	0,718
Критерии по данным эхокардиографии						
Абсолютное значение GLS $\leq 6\%$	13,3	1,364–130,3	0,008	2,38	0,84–6,84	0,228
Наличие MP ≥ 2 степени	0,43	0,164–0,973	0,04	0,285	0,104–0,778	0,014
Лабораторные критерии						
Галектин-3 более 12 нг/мл	4,5	1,073–18,865	0,032	2,37	0,84–6,837	0,102

Наличие ИБС также рассматривалось как потенциальный клинический предиктор ЖТ. В однофакторном анализе для этого признака была получена тенденция к статистической значимости, а в многофакторной модели показатель также оставался близким к достоверному уровню. С учетом ишемического генеза ремоделирования миокарда у части пациентов данный фактор был сохранен

в итоговой модели как клинически значимый компонент оценки аритмического риска.

Из электрокардиографических показателей наибольшее значение имел $QRSm \geq 0,6$. В однофакторном анализе этот показатель был ассоциирован со снижением вероятности регистрации ЖТ, а после проведения многофакторного анализа его вклад стал более выраженным и статистически значимым. Это позволило рассматривать $QRSm \geq 0,6$ как один из факторов, влияющих на итоговую стратификацию риска. В то же время ПБЛНПГ по критериям Strauss, несмотря на статистически значимую ассоциацию при однофакторной оценке, не сохранила самостоятельного значения в многофакторной.

Среди эхокардиографических признаков в модель-кандидат были включены абсолютное значение $GLS \leq 6 \%$ и наличие митральной регургитации ≥ 2 степени. При однофакторном анализе $GLS \leq 6 \%$ был связан с повышением вероятности ЖТ, однако в многофакторной модели его вклад не достиг статистической значимости. В то же время наличие митральной регургитации ≥ 2 степени сохранило значимую обратную ассоциацию с конечной точкой, что было учтено при последующем преобразовании регрессионных коэффициентов в балльную шкалу.

На основе регрессионных коэффициентов были определены веса предикторов с учетом направления их влияния (прямая или обратная ассоциация). Затем каждому фактору присвоили балльное значение, а суммарный балл использовали как интегральный прогностический показатель (таблица 11). По данным ROC-анализа порогом принят суммарный результат ≥ 1 балла; при значении 1 и более риск развития ЖТ расценивали как высокий. При таком пороге модель позволяла прогнозировать двухлетнюю вероятность ЖТ у пациентов с ХСНнФВ с чувствительностью 86,2 % и специфичностью 67,4 % ($AUC = 0,807 \pm 0,047$; 95 % ДИ 0,715–0,898; $p = 0,0001$) (рисунок 7).

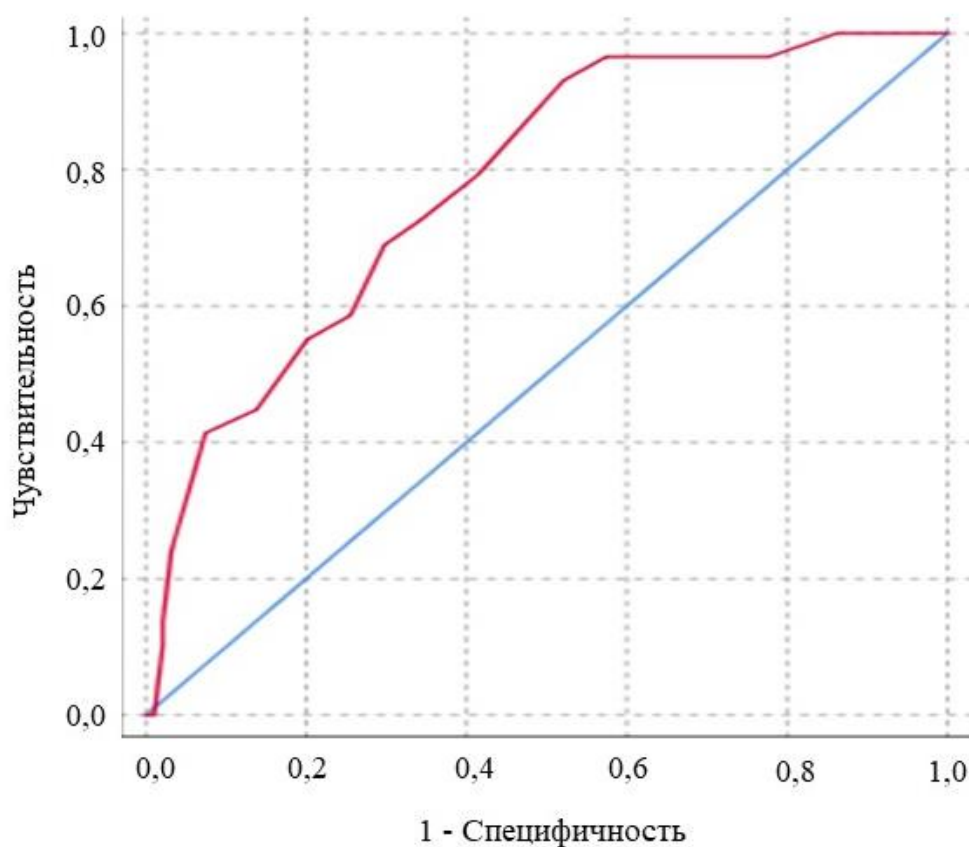


Рисунок 6 – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью ЖТ и значением регрессионной функции

Таблица 11 – Результаты бинарной логистической регрессии для прогнозирования возникновения ЖТ с преобразованием полученных β -коэффициентов в баллы

Предикторы	β -коэффициент	Баллы
Наличие ФП	1,438	3
Наличие ИБС	1,029	2
Абсолютное значение $GLS \leq 6$ %	0,863	2
Галектин-3 более 12 нг/мл	0,874	2
Наличие МР ≥ 2 степени	-1,257	-3
QRSm $\geq 0,6$	-1,676	-4

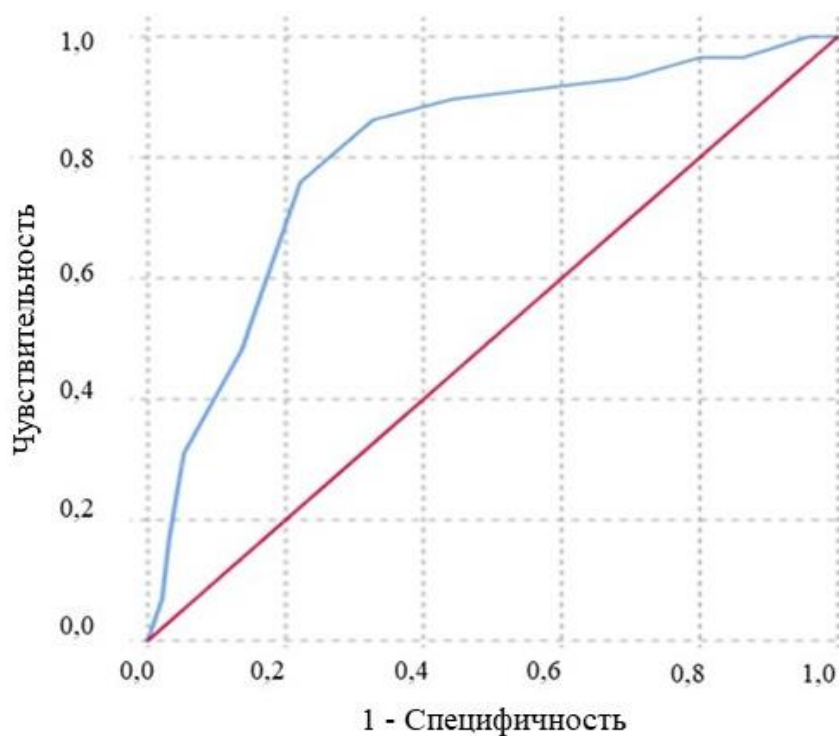


Рисунок 7 – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью ЖТ и значением баллов

Для упрощения практического применения полученной модели регрессионные коэффициенты были преобразованы в баллы. Такой подход позволяет перейти от расчета регрессионной функции к более удобной для клинического использования шкале, основанной на суммировании отдельных признаков. При этом направление влияния каждого предиктора было сохранено: факторы, ассоциированные с увеличением вероятности ЖТ, получили положительные баллы, а признаки, связанные со снижением вероятности конечной точки, – отрицательные.

Наибольший положительный вклад в итоговую сумму баллов вносило наличие ФП, которому было присвоено 3 балла. Наличие ИБС, абсолютное значение $GLS \leq 6\%$ и галектин-3 более 12 нг/мл оценивались по 2 балла каждый. Таким образом, при сочетании нескольких неблагоприятных признаков суммарный балл увеличивался, что отражало нарастание индивидуального риска ЖТ.

Обратное направление ассоциации было учтено для митральной регургитации ≥ 2 степени и $QRSm \geq 0,6$. Наличие митральной регургитации ≥ 2 степени соответствовало -3 баллам, а $QRSm \geq 0,6$ – -4 баллам. Включение отрицательных значений позволило сохранить не только силу, но и направление влияния предикторов, выявленное при построении модели.

Применение полученных баллов на тестовой выборке продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании двухлетнего риска ЖТ с чувствительностью 72,8 % и специфичностью 61,5 % ($AUC = 0,703 \pm 0,087$ с 95 % ДИ 0,533–0,873; $p = 0,042$) (рисунок 8). Учитывая то, что определение концентрации галектина-3 не входит в стандарты обследования больных с ХСН, мы также проверили нашу модель на тестовой выборке не учитывая баллы от значений галектина-3. Модель продемонстрировала хорошее качество с чувствительностью 63,6 % и специфичностью 71,8 % ($AUC = 0,712 \pm 0,088$ с 95 % ДИ 0,540–0,884; $p = 0,033$) (рисунок 9). Таким образом добавление значений галектина-3 увеличивает чувствительность модели, что является более важным критерием для выбора типа устройства, но полученные нами результаты подтверждают возможность использования модели без них, что важно для практического здравоохранения.

Алгоритм стратификации аритмического риска на основании индивидуальной оценки вероятности первичной манифестации устойчивых желудочковых тахиаритмий у пациентов с ХСНнФВ представлен на рисунке 10.

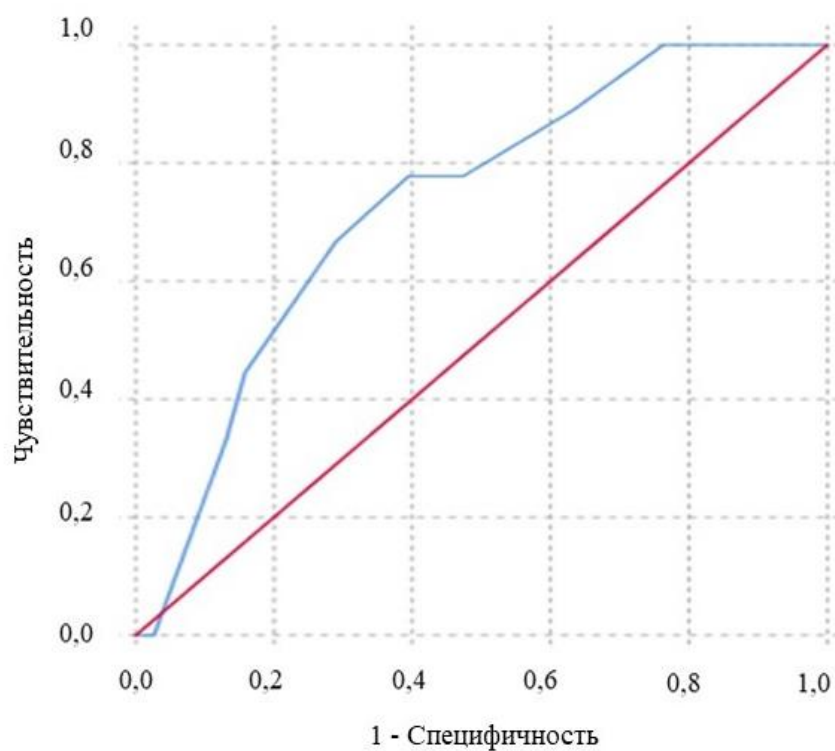


Рисунок 8 – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью ЖТ и значением баллов на тестовой выборке пациентов

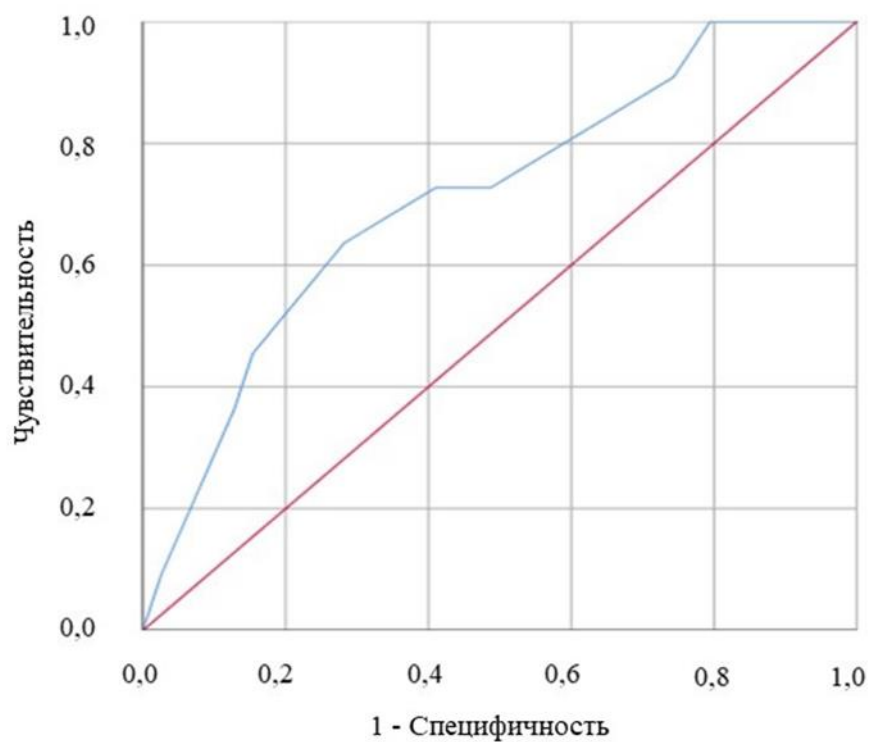


Рисунок 9 – ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между двухлетней вероятностью ЖТ и значением баллов на тестовой выборке пациентов, без учета значений концентрации галектина-3

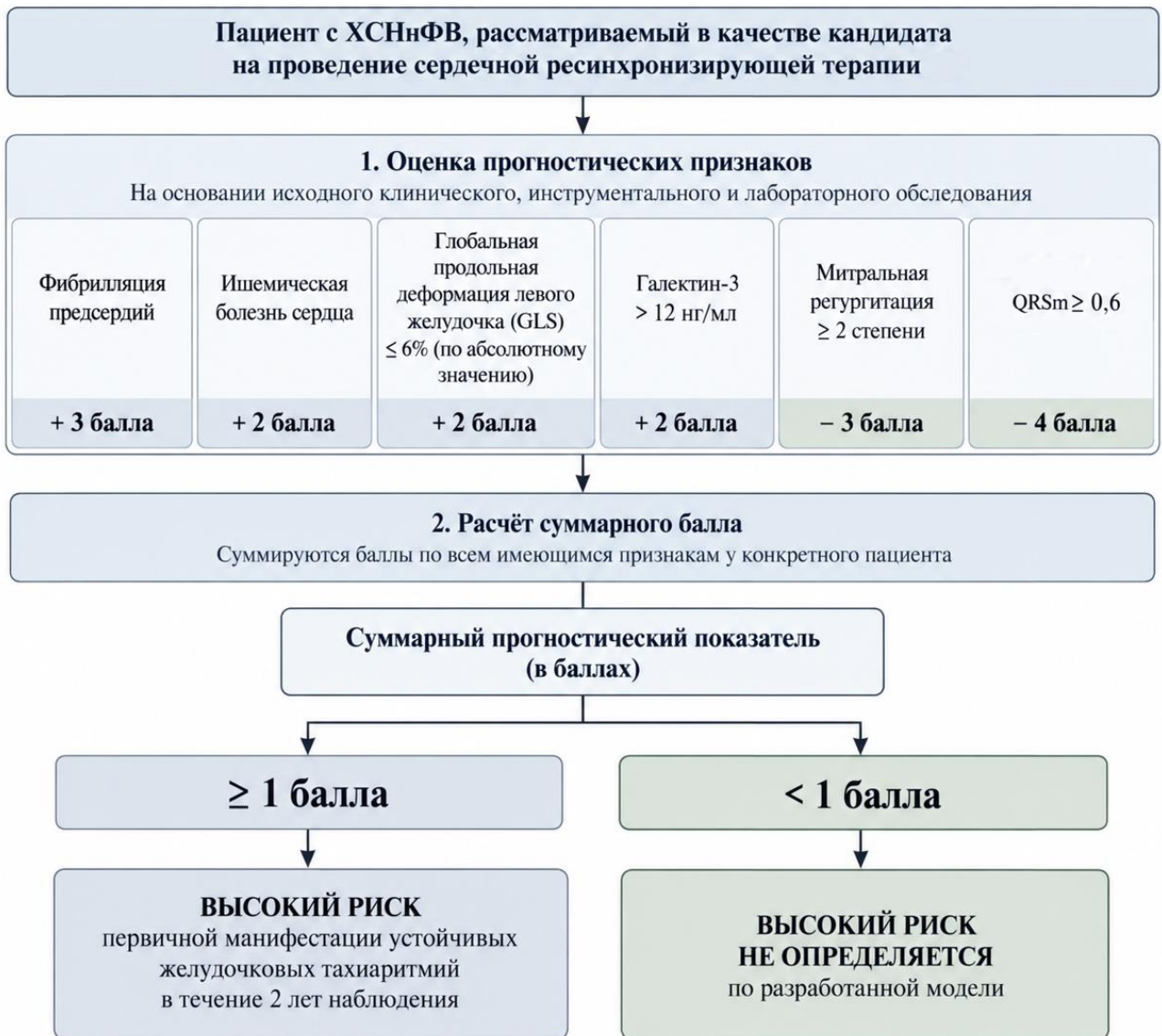


Рисунок 10 – Алгоритм стратификации первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ХСНнФВ, рассматриваемых на получение сердечной ресинхронизирующей терапии

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на значительный прогресс в фармакотерапии и развитии интервенционных подходов, у пациентов с ХСНнФВ сохраняется существенная доля летальности, связанная с ВСС, реализующихся преимущественно через ЖТ. Даже на фоне современной терапии аритмический риск остаётся клинически значимым и гетерогенным и составляет до 30–50 % всех летальных исходов у пациентов с ХСНнФВ [2].

Одной из ключевых проблем современной аритмологии остаётся несовершенство действующих систем стратификации риска ВСС. Большинство существующих подходов ориентированы преимущественно на значение ФВ ЛЖ ≤ 35 % и не учитывают комплекс факторов, формирующих аритмогенный риск. Более того, алгоритмы первичной профилактики ВСС при помощи ИКД, разработанные на основе серии исследований MADIT и SCD-HeFT [150; 113], хоть и включали пациентов с имплантированным СРТ-ИКД, однако обособленный анализ данной подгруппы проводился только в исследовании MADIT-CRT [83].

В течение двух лет наблюдения основная конечная точка в нашем исследовании была зафиксирована у 29 пациентов (23 %), что сопоставимо с результатами, представленными в опубликованных исследованиях [74]. Так, в исследовании Р. Comraguissi и соавт. из включенных в исследование 568 пациентов устойчивые ЖТ зарегистрированы у 122 (21 %) [61]. В знаковых исследованиях MADIT, в которые были включены 4506 пациентов, ЖТ возникли примерно у 24 %, что согласуется с нашими данными [120]. Учитывая то, что редукция аритмического риска вероятно является одним из возможных эффектов СРТ, в нашем исследовании ключевым критерием оценки выступал именно риск ВСС, поскольку именно он определяет выбор между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД.

СРТ доказанно улучшает симптомы и выживаемость у больных с выраженной электромеханической диссинхронией, однако её влияние на вероятность развития ЖТ неоднозначно. Так, у «респондеров» и «суперреспондеров» на СРТ частота желудочковых аритмий снижается, что показано в систематическом обзоре

и мета-анализе М. Учуун и соавт. [152]. В то же время отмечено, что при отсутствии обратного ремоделирования и сохранении электрической неоднородности миокарда возможно нарастание аритмической уязвимости.

Целью нашего исследования стало – разработать многофакторную модель прогнозирования первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, для решения проблемы индивидуализированной стратификации аритмического риска. Для достижения цели исследования были обозначены шесть задач.

В соответствии с первой задачей исследования были изучены клиничко-анамнестические особенности пациентов и определено их значение в формировании риска первичной манифестации устойчивых ЖТ.

К клиническим факторам, включённым в модель, относятся наличие ФП и ИБС. Наличие ФП любой формы было независимым прогностическим фактором (ОШ = 3; 95 % ДИ 1,23–7,08; $p = 0,01$), ИБС же по результатам однофакторного анализа показало значимость близкую к статистически значимой (ОШ = 2,95; 95 % ДИ 0,87–4,72; $p = 0,1$). При проведении многофакторного анализа оба клинических фактора были включены в финальную прогностическую модель.

ИБС – ключевой клинический детерминант аритмогенного риска у больных ХСНнФВ. Постинфарктный рубец формирует гетерогенную проводимость и «пограничные зоны», создавая условия для re-entry и устойчивых ЖТ. Эта связь подтверждена как патофизиологическими моделями, так и клиническими данными, где ИБС остаётся наиболее частой причиной летальных желудочковых аритмий и ВСС [38].

В когортах пациентов с СРТ-ИКД ишемическая этиология последовательно связывается с более высокой частотой адекватных терапий устройства (АТС/шоки) по сравнению с НИКМП. Так, в ретроспективных и регистровых анализах ИКМП ассоциировалась с повышенным риском дефибрилляторных

срабатываний и худшей выживаемостью [50]. Другие работы, сравнивающие пациентов с ИКМП и НИКМП с имплантированными СРТ-ИКД также определенно указывают на то, что ишемическая этиология ассоциируется с большей потребностью в тахи-терапиях и неблагоприятными исходами [105]. Для пациентов с СРТ показано, что ответ на терапию может ассоциироваться со снижением вероятности возникновения ЖТ, но у пациентов с тяжелым рубцовым субстратом эффект ограничен и события продолжают возникать, что опосредованно объясняет обнаруженную нами значимость фактора ИБС в прогнозировании ЖТ [152].

В сумме, данные литературы согласуются с нашим многофакторным анализом: ИБС остаётся предиктором ЖТ у пациентов с имплантированным СРТ-ИКД, что отражает устойчивость аритмогенного субстрата к одной лишь коррекции диссинхронии. По клиническому показателю – наличие ИМ в анамнезе группы с ЖТ и без не показали значимого различия ($p = 0,128$). Объяснением может быть недостаточная диагностическая ценность диагноза перенесенного ИМ. Многие пациенты с ИБС вероятно также имели его в анамнезе, однако у них отсутствовало клиническое подтверждение ввиду недостаточной диагностики в прошлом. При этом значимость показали другие факторы, косвенно подтверждающие наличие субстрата для ЖТ.

Наличие ИБС существенно влияет на клинико-эхокардиографический ответ на СРТ. Механизмы включают формирование фиксированных рубцовых зон, нарушение электрической проводимости в местах инфаркта и ограниченный потенциал обратного ремоделирования миокарда. В сравнительных исследованиях пациенты с НИКМП демонстрировали более выраженное обратное ремоделирование ЛЖ и больший рост ФВ и снижение объёмов ЛЖ после СРТ, чем пациенты с ишемическим генезом сердечной недостаточности [135].

Эти наблюдения следует учитывать при интерпретации результатов нашего исследования. Наличие ИБС среди пациентов могло обусловить более низкую вероятность выраженного ответа на СРТ, а, следовательно, и более слабое снижение риска ЖТ после процедуры.

В нашем исследовании у пациентов с ФП статистически значимо чаще регистрировались эпизоды устойчивых ЖТ. В нашем исследовании показатель постоянной ФП имел сильное влияние на достижение конечной точки и увеличивал риск ЖТ в 4 раза (ОШ = 4,7; 95 % ДИ 1,18–19,02; $p = 0,018$). Ассоциация сохранялась также при проведении многофакторного анализа, что указывает на независимый вклад ФП в формирование аритмогенного риска у реципиентов СРТ-ИКД. Однако в многофакторную модель включен был показатель наличия ФП любого типа, вероятно ввиду относительно небольшого количества пациентов с постоянной ФП. Вероятным механизмом выступает снижение эффективности ресинхронизации (уменьшение процента бивентрикулярной стимуляции), а также усиление электрической и механической неоднородности миокарда при нерегулярной желудочковой реакции ФП.

У пациентов с устройствами СРТ ФП часто ассоциируется с низким целевым процентом бивентрикулярной стимуляции и худшими исходами. В исследовании М. Уоп и соавт. с детекцией ФП по данным устройств наличие ФП сопровождалось снижением доли стимуляции и увеличением риска неблагоприятных событий [149]. Авторы подчёркивают необходимость целенаправленного поддержания очень высокого процента бивентрикулярной стимуляции у таких пациентов. Обзор по ведению пациентов с СРТ и сопутствующими аритмиями указывает, что иррегулярность ритма и потеря АВ-синхронии при ФП ухудшают как механическую эффективность, так и электрическую стабильность миокарда, повышая вероятность ЖТ, особенно у нереспондеров СРТ. В ряде прогностических инструментов для популяции СРТ само наличие ФП входит в число неблагоприятных факторов: так, VALID-CRT включает переменную наличия ФП среди ключевых предикторов долгосрочных исходов [51], а в EAARN-score ФП показала независимую связь с летальностью после СРТ [90].

Доказательством негативного влияния нерегулярного ритма, а вследствие этого и снижение процента бивентрикулярной стимуляции является также мета-анализ Y. Waranugraha и соавт., в котором показано, что абляция АВ-узла у пациентов с постоянной ФП и ХСНнФВ на фоне СРТ значимо увеличивает процент

стимуляции и ассоциируется с лучшими результатами по ключевым клиническим конечным точкам. Современные обзоры подтверждают: стратегия «*rate-and-ablate*» (АВ-абляция с последующей постоянной стимуляцией) может восстановить эффективность ресинхронизации и выровнять исходы с когортой синусового ритма, если достигается почти непрерывная бивентрикулярная стимуляция [87]. В более ранних, но методологически значимых исследованиях также показано улучшение симптомов и прогноза при добавлении АВ-абляции к СРТ у больных с ФП [57].

Помимо снижения процента стимуляции и как следствие эффективности СРТ «ФП способствует увеличению частоты и нерегулярности желудочковых сокращений, что снижает рефрактерность миокарда и создаёт условия для развития ЖТ [71]. Кроме того, ФП ассоциирована с наличием фиброза миокарда ЛЖ [67]», что увеличивает вероятность ЖТ.

Далее для решения второй задачи исследования была оценена прогностическая значимость показателей поверхностной электрокардиографии у пациентов с ХСНнФВ, получающих ресинхронизирующую терапию, в отношении возникновения желудочковых тахикардий.

В анализируемой когорте реципиентов СРТ-ИКД статистически значимую связь с развитием устойчивых ЖТ показали два ЭКГ-показателя: значение $QRS_{sm} > 0,6$, который вошёл в финальную многофакторную модель и ПБЛНПГ по Strauss, значимость которого имела в однофакторном анализе. Другие ЭКГ-параметры, такие как длительность QRS, интервал Тр-Те и фронтальный угол QRS-T, в нашей выборке не продемонстрировали независимой ассоциации с ЖТ.

В нашем исследовании более высокие значения индекса QRS_{sm} были ассоциированы с меньшей вероятностью ВСС, что, вероятно, отражает диссинхронный фенотип с большим потенциалом ответа на СРТ и последующей редукцией аритмогенной уязвимости, а не прямое «защитное» влияние самого показателя.

Строгие критерии Strauss для «истинной» ПБЛНПГ давно связываются с лучшим ответом на СРТ и снижением неблагоприятных исходов [24]. В нашем анализе критерии Strauss были значимы в однофакторном разрезе, но проиграли

в многофакторной модели QRSm – вероятно, из-за коллинеарности: оба параметра описывают деполяризационную задержку в ЛЖ, но модифицированная метрика более чувствительна, так как опирается и на объемные показатели ЛЖ по Эхо-КТ, тем самым имея лучшую прогностическую информацию, чем у фактора ПБЛНПГ.

Хотя длительность QRS исторически ключевой критерий отбора на СРТ, её прогностическая ценность не линейна. Показано, что связь между длительностью QRS и ответом на СРТ имеет плато в диапазоне 150–170 мс, с последующим ослаблением [139]. Таким образом влияние длительности QRS на ответ СРТ, а в последующем и на риск ЖТ может быть неоднородным. Несмотря на то, что большая длительность QRS в целом является негативным прогностическим фактором для ВСС [138], в когорте пациентов с СРТ это вероятно не будет иметь эффекта, ввиду её изменяемости после имплантации.

Интервал Tr-Te, ассоциированный с неоднородностью реполяризации предсказывает неблагоприятные исходы у пациентов с ХСН [56]. Однако в нашем исследовании он не показал статистической значимости, как и другие показатели реполяризации (фронтальный угол, продолжительность QT_{cor}, продолжительность QT). Фронтальный угол QRS-T отражает несоосность деполяризации/реполяризации и показал прогностическую ценность в отношении ответа на СРТ и исходов в ряде работ, например, ассоциация постимплантационного угла $< 135^\circ$ с ответом на СРТ [81]. В обзоре Е.В. Блиновой и соавт. также указано на хорошую прогностическую ценность фронтального угла на риски ВСС [3]. Вероятным объяснением отсутствия влияния на риск ЖТ данных показателей может быть модифицирующий эффект СРТ. Вероятно, данные показатели могут помочь при их расчете уже после имплантации устройства, но дизайн нашего исследования подразумевал предоперационную оценку.

Третьей задачей являлась оценка вклада структурно-функциональных параметров сердца по данным трансторакальной эхокардиографии в прогнозирование устойчивых желудочковых тахикардий.

В однофакторном анализе эхокардиографические признаки, ассоциированные с риском устойчивых ЖТ, имели разное влияние на достижение конечной точки. Наличие $MP \geq 2$ степени статистически значимо снижало вероятность ЖТ (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,164–0,973; $p = 0,04$). Напротив, больший объём ЛП ($p = 0,03$), больший медио-латеральный размер ЛП ($p = 0,037$) и больший размер ПП ($p = 0,017$) ассоциировались с большей вероятностью ЖТ. Обратная связь отмечена для иКСР ($p = 0,02$) и СДЛА ($p = 0,014$): большие значения этих показателей коррелировали с меньшим риском ЖТ. ФВ ЛЖ демонстрировала лишь тенденцию ($p = 0,095$), причём у пациентов с эпизодами ЖТ ФВ ЛЖ была несколько выше. Показатель $GLS \leq 6\%$ в абсолютных значениях также имел значимость ($p = 0,008$), большие исходные значения имели пациенты без ЖТ. В финальную многофакторную модель из Эхо-КГ-переменных вошёл фактор ≥ 2 степени и значение $GLS \leq 6\%$ в абсолютных значениях.

Согласно полученным данным, наличие $MP \geq 2$ степени снижало вероятность развития ЖТ почти в 2 раза (ОШ = 0,43; 95 % ДИ 0,164–0,973; $p = 0,04$). Такой на первый взгляд парадоксальный результат соответствует концепции функциональной МР как маркера диссинхронного фенотипа, потенциально лучше отвечающего на СРТ. Показано, что выраженная МР у пациентов с ХСН-нФВ является следствием изменения геометрии ЛЖ и диссинхронии папиллярных мышц, а также выступает косвенным подтверждением истинной диссинхронии и её редукция после СРТ связана с обратным ремоделированием миокарда и снижением электрической нестабильности [109].

Увеличение объёма/размеров ЛП и ПП отражает хроническую диастолическую перегрузку, повышение давлений наполнения, фиброз предсердий и формирование вторичной предсердной кардиомиопатии. Это ассоциируется с неблагоприятными исходами и высокой частотой предсердных аритмий в ХСН, но не обязательно напрямую кодирует риск ЖТ [4]. В нашем исследовании объёмные показатели предсердий не вошли в многофакторную модель по причине того, что следствием вероятнее всего будет являться развитие ФП, которое является более сильным прогностическим фактором.

«Несмотря на широкое признание сниженной ФВ ЛЖ как одного из важнейших факторов риска ВСС [155], в нашем исследовании данный показатель не продемонстрировал статистически значимого влияния. Это может быть объяснено тем, что у всех пациентов была выполнена имплантация СРТ ИКД, а значит, фракция выброса в нашем исследовании – потенциально модифицируемый параметр». У респондеров/супер-респондеров СРТ частота ЖТ снижается, однако само по себе исходное значение ФВ слабо дифференцирует риск ре-энтри аритмий в дальнейшем, так как вероятно критична не величина ФВ ЛЖ, а факт и величина ответа на терапию [152].

По аналогии с ФВ ЛЖ показатель иКСР также является потенциально корригируемым при проведении СРТ. Более крупный иКСР ЛЖ может отражать не столько необратимую дилатацию, сколько обратимый диссинхронный паттерн, характерный для пациентов с сохранённым потенциалом ответа на СРТ. В таких случаях ресинхронизация приводит к снижению межсегментарной задержки сокращения и электрической неоднородности, что уменьшает аритмогенный риск. Однако в литературе имеются и другие данные, так, в исследовании D. Friedman и соавт., показатель КСР ЛЖ ≥ 61 мм являлся сильным предиктором ЖТ [73]. В нашей работе показатель КСР ЛЖ не оказал значимого влияния на достижение конечной точки, а показатель иКСР ЛЖ вероятно мог оказаться недостаточно чувствительным ввиду методологии расчета.

Для значения СДЛА прямых и устойчивых ассоциаций именно с ЖТ в популяции СРТ в литературе немного. Чаще показана дисфункция ПЖ с общей смертностью/декомпенсациями, а не с ЖТ. Например, повышение лёгочного давления и дисфункция ПЖ у больных ХСН связаны с худшим прогнозом в целом, но не валидированы как специфические предикторы ЖТ [59]. Поэтому наши результаты логично трактовать как косвенный фактор, имеющий коллинеарность с предсердными размерами и именно поэтому СДЛА не сохранило независимость в многофакторной модели.

В нашей когорте более «плохие» значения GLS (в абсолютном выражении ≤ 6 %) ассоциировались со значимо более высоким риском устойчивых ЖТ ($p =$

0,008), тогда как у пациентов без ЖТ исходный GLS был больше по модулю (то есть более «отрицательный», отражая лучшую продольную сократимость). Это соответствует патофизиологической логике: чем выраженнее снижение продольной функции (менее отрицательный GLS), тем выше вероятна электрическая и механическая неоднородность, поддерживающая аритмогенез. Наши данные хорошо согласуются с исследованиями в популяциях с имплантированными ИКД устройствами, где GLS демонстрировал независимую связь с аритмическими событиями. В работе M. Nikoo у пациентов с ИКД при ХСН с ФВ ≤ 40 % больные с аритмиями имели существенно «хуже» GLS ($-6,97 \pm 3,06$ %) по сравнению с теми, у кого аритмий не было ($-11,82 \pm 4,25$ %; $p < 0,001$) [118]. Авторы показали превосходство GLS над ФВ ЛЖ в дискриминации риска желудочковых аритмий. Похожие результаты получены в других исследованиях, где ухудшение GLS было независимо связано с первой ИКД-терапией и последующими аритмическими событиями [80].

Для когорты CPT систематические обзоры, подтверждающие, что исходный GLS и его динамика после имплантации связаны с эхокардиографическим ответом и клиническими исходами, при этом «крайне плохой» GLS на старте указывает на выраженную дисфункцию и более высокий риск неблагоприятных событий, включая аритмии [42]. Наша граница ≤ 6 % по модулю укладывается в коридор «высокого риска», близкий к уровням, при которых в исследованиях отмечали кратный рост событий [89]. «Подобные данные представлены в субанализе исследования MADIT-CRT, где низкие значения GLS увеличивали риск ЖТ у пациентов с ФВ 30 %, однако такая взаимосвязь не прослеживалась при ФВ > 30 % [107]. Снижение GLS отражает ухудшение продольной сократимости миокарда, что может быть связано с фиброзом, ишемией и ремоделированием миокарда, создающими субстрат для аритмий, кроме того, снижение GLS может указывать на повышенную механическую дисперсию, что также ассоциируется с повышенным риском аритмий [86]. Важным ограничением использования показателя GLS является отсутствие единых отрезных значений, варьирующихся в различных публикациях от 6 до 10 % [118]».

Большинство валидированных шкал для СРТ (EAARN, VALID-CRT и др.) не включают GLS. Систематические обзоры указывают, что параметры деформации практически не интегрированы в рутинные модели, несмотря на растущие данные об их прогностической ценности [53]. На этом фоне наш результат подчёркивает потенциал включения GLS в многофакторные модели для прогноза ЖТ кандидатов на СРТ-ИКД в сочетании с другими показателями.

Четвертой задачей исследования стало исследование роли лабораторных показателей ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности (NT-proBNP, sST-2 и галектина-3) в формировании аритмогенного риска.

В нашей когорте независимую связь с риском устойчивых ЖТ показал галектин-3. Его значения более 12 нг/мл включены в финальную прогностическую модель. Другие анализируемые биомаркеры, такие как NT-proBNP и sST2 значимости в финальной многофакторной модели не сохранили.

Биомаркеры дополняют клинико-инструментальную стратификацию аритмогенного риска, отражая процессы фиброза, воспаления и нейрогуморальной активации. Галектин-3 – это β -галактозидсвязывающий лектин, играющий ключевую роль в развитии фиброза и воспаления сердца, печени, почек и легких. Галектин-3 способствует инициации и усилению острого воспалительного ответа, привлекая макрофаги к местам повреждения, и поддерживает состояние хронического воспаления посредством активации провоспалительных путей. Это может привести к фиброзу, являющемуся следствием неразрешенного воспаления и нарушения восстановления тканей [54]. У пациентов с ИКД, циркулирующий галектин-3 независимо предсказывает последующие аритмические события, вне зависимости от анамнеза аритмий [103]. В когортах с ИКМП более высокие уровни галектина-3 ассоциированы с вероятностью ЖТ и последующей ИКД-терапией [70]. Данные отечественных регистров поддерживают прогностическую роль галектина-3: повышение > 12 нг/мл ассоциировалось увеличенным риском манифестации ЖТ у реципиентов ИКД [16]. Для популяции с СРТ показано, что более высокий галектин-3 связан с худшим ремоделированием и долгосрочными исходами после СРТ [39]. В исследовании CARE-HF показано, что

повышение уровня галектина-3 ассоциировано с неблагоприятными исходами – смертью и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН, хотя авторы отмечают, что не было выявлено связи между уровнем галектина-3 и ответом на СРТ [100]. Несмотря на это существуют и ограничения в его применении, включая недостаточную специфичность в отношении фиброза миокарда, отсутствие стандартизированных методов определения и единого порогового значения [153].

Концентрация NT-proBNP в крови, как правило, отражает выраженность гемодинамического стресса миокарда желудочков [7]. Данные NT-proBNP по связи с ЖТ неоднородны. Существующие исследования показывают независимую ассоциацию с манифестацией ЖТ и терапиями ИКД [95]. Анализ исследования SMASH, в который были включены 490 пациентов высокого аритмического риска подтверждает корреляцию между высоким уровнем концентрации NT-proBNP и риском ЖТ [131]. Однако стоит отметить, что в данное исследование включались и пациенты с вторичной профилактикой ВСС, авторы отмечают, что у этой когорты связь между концентрацией и риском ЖТ оказалась сильнее. В исследовании PROFIT, включающем 250 пациентов значения NT-proBNP более 405 нг/мл были ассоциированы со срабатываниями ИКД, но данный биомаркер оказался предиктором лишь в отношении сердечной смерти и декомпенсации ХСН, но не являлся предиктором ЖТ [91]. В современном исследовании Y. Deng и соавт. отмечают связь между значениями данного биомаркера и риском летальности и декомпенсации ХСН, не будучи независимым предиктором ЖТ [63]. Сложность в интерпретации данных результатов на наше исследование заключается в том, что в них анализируются пациенты с ИКД. Пациенты же с СРТ имеют возможность улучшить сократимость сердца и соответственно уменьшить значение биомаркера перегрузки миокарда. Так, при анализе исследования MADIT-CRT отмечено, что пациенты с более высоким уровнем NT-proBNP имели повышенный риск ЖТ. Также отмечено, что через 1 год после имплантации устройства уровни NT-proBNP были значительно ниже среди пациентов, получавших лечение с помощью СРТ-ИКД, по сравнению с теми, кому был установлен только ИКД ($p = 0,014$). Пациенты с СРТ-ИКД, у которых наблюдалось

большее снижение уровня NT-proBNP, испытывали значительно меньший риск последующей ЖТ. Эти данные показывают, что показатели данного биомаркера изменчивы и могут изменяться при ответе на СРТ, что вероятно могло ограничить его применение в нашей когорте. Также стоит отметить возможные факторы, которые могли повлиять на уровень биомаркера в крови (возраст, ожирение, ФП, МР и т.д.) [7].

Растворимый супрессор туморогенности 2-го типа относится к семейству рецепторов интерлейкина-1 и представлен двумя изоформами: мембранной (ST2), экспрессируемой на клетках-мишенях, и циркулирующей в плазме (sST2) [7]. Мембранный ST2 взаимодействует с интерлейкином-33 (IL-33), образуя на поверхности кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST2, который проявляет кардиопротективные свойства: повышает устойчивость клеток к гипоксии, ослабляет гипертрофический ответ на ангиотензин II, ограничивает фиброз и уменьшает стимуляцию синтеза натрийуретических пептидов [125]. Увеличение концентрации sST2 выше 35 нг/мл рассматривают как маркер напряжения или частичного истощения оси IL-33/ST2, при котором процессы патологического ремоделирования начинают преобладать над компенсаторно-репаративными механизмами. [88]. Отличие sST-2 от натрийуретических пептидов заключается в его меньшей вариабельности и зависимости от других факторов. Субанализ MADIT-CRT показал, что повышение уровня sST-2 явилось независимым предиктором сердечной смерти и развития ЖТ [130]. Значение sST-2 > 35 нг/мл в работе Н.Н. Илова и соавт. увеличивало риск ЖТ примерно в три раза [16]. Такие же обнадеживающие результаты получены в работе J. Lurón и соавт., где показано, что sST-2 был единственным независимым предиктором ВСС в течение 5 лет [101]. С другой стороны, авторы исследования HF-ACTION хоть и отмечают значимость биомаркеров галектина-3 и sST-2 в прогнозировании ВСС, но лишь в дополнение к более сильному предиктору NT-proBNP [35]. Ограничения использования sST-2 в качестве предиктора ВСС описаны в исследовании P.A. Scott и соавт., в котором показана прогностическая роль биомаркеров NT-proBNP и sST-2 в отноше-

нии общей смертности, но не ВСС [127]. Подобные результаты получены в небольшом исследовании S. Stojkovic и соавт. [134]. Несмотря на то, что sST2 признан мощным предиктором общей смертности при ХСН, данные ряда исследований демонстрируют его ограниченную или отсутствующую прогностическую ценность в отношении именно аритмических исходов. Это согласуется с нашими результатами и может отражать более общий характер патофизиологической информации, заключённой в уровне sST2 (глобальное ремоделирование и прогрессирование ХСН), тогда как формирование аритмогенного субстрата, вероятно, лучше характеризуют другие маркёры фиброза и воспаления, включая галектин-3. Статистически значимой ассоциации с риском ЖТ в нашей когорте выявлено не было, и показатель sST-2 не вошёл в финальную модель ($p = 0,154$).

Пятой и шестой задачей нашего исследования стало разработать на основании совокупного анализа многофакторную прогностическую модель и провести внутреннюю валидацию, а также разработать алгоритм стратификации аритмического риска на основании индивидуальной оценки вероятности первичной манифестации устойчивых желудочковых тахиаритмий у пациентов с ХСНнФВ.

В финальную логистическую модель вошли параметры, которые сохраняли независимую ассоциацию с риском ЖТ после многофакторной корректировки, включая концентрацию галектина-3, выраженное снижение GLS, ЭКГ показатель электрической неоднородности, а также значимую МР. Такое сочетание предикторов отражает фиброзно-воспалительное ремоделирование, механическую и электрическую диссинхронию и объемную перегрузку, то есть ключевые элементы аритмогенного субстрата у больных, уже получающих ресинхронизирующую терапию, а также потенциально корригируемые изменения, что в свою очередь повлияет на риск ВСС. Качество прогноза полученной модели соответствует уровню, который сопоставим или превосходит дискриминационную способность большинства доступных моделей для предсказания адекватных шоков ИКД, разработанных в популяциях без обязательной СРТ, где с-статистика для аритмических исходов, как правило, лишь немного превышает 0,60. При этом

все используемые предикторы доступны в рамках стандартного обследования кандидатов на имплантацию СРТ-ИКД и не требуют применения дорогостоящих или ограниченно доступных методов визуализации, за исключением галектина-3. Учитывая это мы также проверили нашу модель на тестовой выборке не учитывая баллы от значений галектина-3. Модель продемонстрировала хорошее качество, однако имела меньшую чувствительность. Таким образом добавление значений галектина-3 увеличивает чувствительность модели, что является важным критерием для выбора типа устройства, но полученные нами результаты подтверждают возможность использования модели без них, что важно для практического здравоохранения. Практически модель может использоваться как инструмент предварительной стратификации риска уже на этапе отбора кандидатов на имплантацию устройства. Пациенты с высоким прогнозируемым риском ЖТ потенциально получают наибольшую выгоду от дефибрилляторной функции (СРТ-ИКД), тогда как при низком риске и при наличии конкурирующих рисков внезапной смерти может быть оправдана стратегия выбора СРТ-ЭКС при условии соблюдения действующих клинических рекомендаций и индивидуальной клинической оценки.

В эпоху оптимальной медикаментозной терапии ХСН вклад ВСС в структуру общей летальности постепенно снижается, тогда как возрастает доля смерти от прогрессирования ХСН и конкурирующих причин. Простая стратификация риска по фракции выброса левого желудочка и функциональному классу NYHA в этих условиях оказывается недостаточной. Значительная часть пациентов с имплантированными устройствами никогда не получает ни одной адекватной терапии, тогда как у другой частистораживающихся больных риск жизнеугрожающих желудочковых аритмий недооценивается. Это стимулировало развитие многофакторных моделей, призванных точнее прогнозировать внезапную смерть и выделять пациентов, которые действительно выигрывают от имплантации ИКД [136; 129].

Одним из ключевых шагов в этом направлении стало создание Seattle Proportional Risk Model. В отличие от классических моделей, оценивающих абсолютный риск смерти, Seattle Proportional Risk Model рассчитывает долю ВСС в структуре общей летальности у больных с ХСНнФВ. В исходной работе R. Shadman и соавт. модель была разработана на крупной когорте пациентов и включала набор клинико-лабораторных предикторов, ассоциированных с более высоким удельным весом внезапной смерти, таких как более молодой возраст, выраженное снижение ФВ ЛЖ, мужской пол, относительно сохраненная функция почек и сывороточного натрия [128]. В последующем было показано, что по мере увеличения пропорционального риска внезапной смерти по этой модели эффективность ИКД в снижении общей смертности возрастает, тогда как при низкой доле внезапных исходов устройство практически не влияет на прогноз [52].

Дальнейшее развитие получила идея комбинированного использования Seattle Proportional Risk Model с Seattle Heart Failure Model. Seattle Heart Failure Model оценивает общий риск смерти при ХСН и была впоследствии адаптирована для прогноза как ВСС, так и смерти от прогрессирования ХСН [129]. В последующих анализах показано, что максимальная польза от профилактической имплантации ИКД наблюдается у больных с умеренно высоким абсолютным риском по Seattle Heart Failure Model и одновременно высокой долей внезапной смерти по Seattle Proportional Risk Model. Наоборот, при низкой доле внезапных событий даже высокий общий риск не сопровождается выраженным выигрышем от ИКД [52].

Параллельно развивались более простые балльные шкалы, основанные на данных крупных исследований первичной профилактики, прежде всего MADIT II. I. Goldenberg и соавт. предложили шкалу, включающую возраст, функциональный класс NYHA, ширину комплекса QRS, наличие фибрилляции предсердий и показатели функции почек [79]. Было показано, что пациенты с низким и промежуточным риском по этой шкале получают выраженный выигрыш от ИКД в плане долгосрочной выживаемости, тогда как у больных с высоким риском

множество конкурирующих неблагоприятных факторов нивелирует пользу устройства. Высокий риск по шкале ассоциируется с доминированием внезапных причин смерти и отсутствием долгосрочного эффекта дефибриллятора [47].

На базе тех же принципов были предложены и другие клинические шкалы для оценки ранней смертности после имплантации ИКД или СРТ-ИКД, которые используют рутинные параметры, такие как возраст, ФВ ЛЖ, функция почек, наличие ФП. Они позволяют выделять пациентов с высоким риском смерти в ближайшие 1–3 года, когда вероятность смерти от прогрессирующей ХСН и сопутствующей патологии существенно превосходит вероятность предотвращаемой внезапной смерти [137].

Следующий шаг связан с созданием моделей, которые изначально строились в конкурирующих рискованных рамках и оценивали по отдельности риск общей смертности и риск адекватной терапии ИКД. Типичным примером является голландское исследование DO-IT. Т. Verstraelen и соавт. разработали и внешне валидировали две модели у пациентов, которым имплантировали ИКД для первичной профилактики: одна модель предсказывала вероятность адекватного шока, другая – вероятность смерти [142]. Важно, что дискриминационная способность для общей смертности была существенно выше, чем для адекватного шока. Это подчеркивает фундаментальную сложность прогнозирования именно ЖТ по стандартным клинико-лабораторным данным и показывает, что большинство классических предикторов ХСН лучше описывают риск смерти от прогрессирования заболевания, чем риск жизнеугрожающих аритмий.

В популяции пациентов, получающих СРТ, ситуация еще более сложна. Сама СРТ способна изменять и механическую, и электрическую однородность миокарда, влияя как на риск внезапной смерти, так и на структуру летальности. В последние годы предложено множество прогностических моделей, предназначенных именно для больных с СРТ, однако их основная цель – прогноз общей выживаемости или ответа на терапию, а не риск ЖТ. В систематическом обзоре А. Bogos и соавт. было идентифицировано 48 различных моделей для пациентов

с СРТ, различающихся по набору предикторов и конечных точек. При этом значительная гетерогенность моделей и отсутствие широкого внедрения в клиническую практику отражают тот факт, что ни одна из них пока не получила статуса универсального инструмента для повседневного использования [53]. К числу наиболее известных относятся шкалы EAARN, VALID-CRT, HF-CRT, AL-FINE, SEMMELWEIS-CRT и другие, которые используют комбинации клинических, эхокардиографических и лабораторных параметров для прогноза общей смертности, госпитализаций и обратного ремоделирования. Однако большинство этих моделей не ставит задачей прямое прогнозирование устойчивых ЖТ, а ориентировано на интегральный прогноз исходов у реципиентов СРТ.

Отдельную группу составляют работы, в которых попытались оценить именно дополнительную пользу дефибрилляторной функции у пациентов с СРТ. D. Weber и соавт. построили конкурирующие модели для когорты больных с СРТ-ИКД, отдельно прогнозируя вероятность первой адекватной терапии устройства и вероятность смерти до наступления такого события [146]. На основе этих моделей был сформирован упрощенный скоринг, позволяющий выделить подгруппу пациентов с низкой вероятностью адекватной терапии и высокой вероятностью смерти без нее, то есть больных с низкой ожидаемой выгодой от дефибрилляторной функции. По данным авторов, доля таких пациентов была существенной, что теоретически открывает возможность более селективного выбора между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД.

Другим направлением стала экстраполяция уже существующих шкал, разработанных для общей популяции ИКД, на пациентов с СРТ. S. Вагга и соавт. оценили применимость шкалы «The Goldenberg risk score» в когорте реципиентов СРТ и показали, что у пациентов с высоким риском по этой шкале общая смертность была столь высока, что добавление дефибрилляторной функции не приводило к существенному улучшению выживаемости по сравнению с СРТ-ЭКС, тогда как у больных с низким риском СРТ-ИКД обеспечивал выраженный выигрыш [45]. В более недавнем исследовании E. Merkel и соавт. аналогичный

подход был использован для пациентов с НКМП, получающих СРТ, и был сделан сходный вывод: выживаемостная польза от дефибриллятора сосредоточена в группе относительно низкого общего риска, тогда как у больных с множественными коморбидностями она минимальна [108].

Несмотря на очевидную концептуальную привлекательность этих моделей, их применение при реальном выборе между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД имеет несколько принципиальных ограничений. Во-первых, значительная часть скорингов была разработана в когортах, не получавших СРТ, или включала смешанные группы с однокамерными, двухкамерными ИКД и СРТ-ИКД, что делает перенос результатов на чистую популяцию реципиентов СРТ методологически некорректным. Во-вторых, большинство моделей ориентировано преимущественно на прогноз общей смертности или комбинированных исходов, а их дискриминационная способность в отношении адекватных шоков и тем более истинной внезапной сердечной смерти обычно заметно ниже. В-третьих, в существующие модели редко включаются параметры, непосредственно характеризующие электрическую и механическую неоднородность миокарда, такие как показатели продольного стрейна или расчетные показатели ЭКГ, хотя именно они по данным ряда исследований связаны с аритмогенным субстратом у пациентов с СРТ [114]. Кроме того, действующие шкалы практически не учитывают роль современных биомаркеров фиброза и ремоделирования миокарда. В большинстве моделей используются натрийуретические пептиды, креатинин, гемоглобин и простые воспалительные показатели, тогда как такие маркеры, как галектин-3 и sST-2, хотя и имеют убедительное патофизиологическое обоснование, остаются недостаточно интегрированными в прогностические системы, особенно в контексте риска ЖТ. Это создает очевидную нишу для моделей, которые объединяют клинические, электрофизиологические, эхокардиографические и биомаркеры структурного ремоделирования и ориентированы именно на риск ЖТ у реципиентов СРТ-ИКД.

Разработанная в настоящем исследовании прогностическая система как раз адресует указанные пробелы. В отличие от большинства опубликованных моделей она создана на однородной когорте пациентов с ХСНнФВ, которым имплантированы устройства для СРТ с функцией дефибрилляции в целях первичной профилактики ВСС. Конечной точкой служила первая устойчивая желудочковая тахикардия или эпизод, потребовавший терапии устройства, в течение двухлетнего периода наблюдения, что позволяет фокусироваться именно на аритмических событиях, а не на общей смертности.

Важным преимуществом разработанной шкалы с практической точки зрения является более широкая доступность систем СРТ-ЭКС на территории Российской Федерации. Данный вид высокотехнологичной медицинской помощи включен в базовую программу обязательного медицинского страхования. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 27 декабря 2024 г. № 1940, регламентирующим объемы бесплатного оказания медицинской помощи на 2025–2027 годы, стоимость имплантации системы СРТ-ЭКС составляет порядка 530 000 рублей, тогда как затраты на установку СРТ-ИКД оцениваются приблизительно в 1 300 000 рублей. Столь существенная разница в финансировании позволяет предположить наличие экономического эффекта при внедрении предложенного подхода. Более обоснованный отбор пациентов для имплантации СРТ-ИКД и, как следствие, сокращение числа подобных вмешательств в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения могут способствовать оптимизации расходов и более рациональному использованию имеющихся устройств. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, одноцентровый дизайн и относительно небольшое число аритмических событий ограничивают устойчивость оценок и повышают риск переобучения модели. Во-вторых, предикторы были получены на основе доимплантационных параметров, тогда как СРТ способна модифицировать как механическую, так и электрическую неоднородность миокарда; следовательно, динамические показатели (например, изменение GLS или изменение доли бивентрикулярной стимуляции) потенциально

могли бы повысить точность прогноза, но в рамках выбранного дизайна не анализировались. В-третьих, использование ROC-порогов и перевод непрерывных переменных в бинарные упрощает практическое применение, но может приводить к потере информации и снижению переносимости порогов на другие когорты. Наконец, внутренняя валидация на тестовой выборке подтверждает воспроизводимость в рамках исходной когорты, однако для окончательной клинической применимости необходима внешняя валидация в независимых популяциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многофакторные прогностические системы уже стали важным инструментом для уточнения показаний к имплантации ИКД в общей популяции больных с ХСНнФВ. Однако их прямой перенос на этап выбора между СРТ-ЭКС и СРТ-ИКД ограничен различиями в дизайне исследований, гетерогенностью конечных точек и недостаточным учетом специфики ресинхронизирующей терапии. Предложенная в нашем исследовании модель, ориентированная на прогноз устойчивых ЖТ у реципиентов СРТ-ИКД и интегрирующая клинические, электрокардиографические, эхокардиографические и биохимические предикторы, имеет потенциал стать основой для более точного отбора пациентов, которым действительно необходима дефибрилляторная функция. В перспективе ее сочетание с уже существующими системами оценки абсолютного и пропорционального риска ВСС может обеспечить переход от шаблонного выбора устройства к индивидуализированной стратегии, когда решение об имплантации СРТ-ИКД принимается с учетом не только фракции выброса и длительности QRS, но и вероятности конкретных аритмических исходов в заданном горизонте наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, наличие фибрилляции предсердий в анамнезе является независимым предиктором возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ОШ = 4,0; 95 % ДИ 1,456–11,1; $p = 0,007$). Ишемическая болезнь сердца ассоциирована с тенденцией к повышению аритмогенного риска (ОШ = 2,8; 95 % ДИ 1,027–7,626; $p = 0,067$).

2. Доказано, что электрокардиографические параметры обладают самостоятельной прогностической значимостью в отношении возникновения устойчивых желудочковых тахикардий. Значение показателя $QRSm \geq 0,6$ ассоциировано со снижением риска аритмических событий и является независимым компонентом многофакторной модели (ОШ = 0,187; 95 % ДИ 0,064–0,55; $p = 0,002$). Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса по критериям Strauss не продемонстрировало независимой прогностической значимости ($p = 0,718$).

3. По данным трансторакальной эхокардиографии выявлено, что абсолютное значение глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка ≤ 6 % в однофакторном анализе ассоциировано с высоким риском возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ОШ = 13,3; 95 % ДИ 1,364–130,3; $p = 0,008$). Наличие митральной регургитации более 2 степени в многофакторном анализе ассоциировано с изменением аритмогенного риска (ОШ = 0,285; 95 % ДИ 0,104–0,778; $p = 0,014$).

4. Доказано, что повышение концентрации галектина-3 в крови более 12 нг/мл ассоциировано с увеличением вероятности возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ОШ = 4,5; 95 % ДИ 1,073–18,865; $p = 0,032$).

5. На основании совокупного анализа клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных показателей разработана много-

факторная прогностическая модель первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий, обладающая высокой диагностической эффективностью ($AUC = 0,807 \pm 0,047$; 95 % ДИ 0,715–0,898; $p < 0,001$). Внутренняя валидация разработанной модели на тестовой выборке подтвердила её воспроизводимость и прогностическую состоятельность ($AUC = 0,703 \pm 0,087$; $p = 0,042$; чувствительность – 72,8 %, специфичность – 61,5 %).

6. Разработанный алгоритм стратификации аритмического риска позволяет осуществлять индивидуализированную оценку вероятности первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с ХСНнФВ перед имплантацией устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать в клиническую практику у пациентов с ХСНнФВ, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию, проводить комплексную стратификацию аритмического риска с использованием клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных показателей.

2. Рекомендовать для индивидуальной оценки вероятности первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий применять разработанную многофакторную прогностическую модель с расчётом прогностического коэффициента и последующей интерпретацией полученных значений в динамике наблюдения.

3. Рекомендовать использование предложенного алгоритма стратификации риска. Значение суммарного прогностического показателя ≥ 1 балла следует рассматривать как критерий отнесения пациента к группе высокого риска первичной манифестации устойчивых желудочковых тахикардий в течение двухлетнего периода наблюдения.

АГ – артериальная гипертензия

АРпат – патологическая регургитация на аортальном клапане

АТС – антитахикардитическая стимуляция

АВ – атриовентрикулярная

ВКМ – внеклеточный матрикс сердца

ВСС – внезапная сердечная смерть

ЖТ – желудочковые тахикардии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

ИМ – инфаркт миокарда

иКДО – индексированный конечно-диастолический объём

иКДР – индексированный конечно-диастолический размер

иКСО – индексированный конечно-систолический объём

иКСР – индексированный конечно-систолический размер

КА – коронарные артерии

КДО – конечно-диастолический объём

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объём

КСР – конечно-систолический размер

ЛП – левое предсердие

ЛПдл – верхне-нижний размер левого предсердия

ЛПпат – увеличение левого предсердия

ЛПпз – передне-задний размер левого предсердия

ЛПшир – медиально-латеральный размер левого предсердия

МК – митральный клапан

ММЛЖ – миокардиальная масса левого желудочка

МР – митральная регургитация

МРпат – патологическая регургитация на митральном клапане

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИКМП – неишемическая дилатационная кардиомиопатия

ОШ – отношение шансов

ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ППпат – увеличение правого предсердия

ППдл – верхне-нижний размер правого предсердия

ППшир – медиально-латеральный размер правого предсердия

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ – сосочковые мышцы

СРБ – С-реактивный белок

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

СРТ-ИКД – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора

СРТ-ЭКС – сердечная ресинхронизирующая терапия без функции дефибриллятора

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТК – трикуспидальный клапан

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТРпат – патологическая регургитация на трикуспидальном клапане

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

AUC – площадь под кривой (area under the curve)

fQRS – фрагментация комплекса QRS (fragmented QRS)

GLS – глобальный продольный стрейн (global longitudinal strain)

IL-33 – интерлейкин-33

LGE – отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement)

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона

QRSm – модифицированная длительность комплекса QRS

sST-2 – растворимый супрессор туморогенеза-2

ST-2 – супрессор туморогенеза-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев, А. В. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А. В. Ардашев, Ю. Н. Беленков, М. Ч. Матюкевич [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 91–98.
2. Бокерия, О. Л. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть / О. Л. Бокерия, О. Н. Кислицина // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 144–154.
3. Блинова, Е. В. Диагностическое и прогностическое значение угла QRS-T / Е. В. Блинова, Т. А. Сахнова, Е. С. Юрасова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 9. – С. 85–93.
4. Вайханская, Т. Г. Предсердная кардиомиопатия – новая концепция с давней историей / Т. Г. Вайханская, Т. В. Курушко, Ю. А. Персидских [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 143–158.
5. Галявич, А. С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29 № 11. – С. 251–349.
6. 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.
7. Гаспарян, А. Ж. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью / А. Ж. Гаспарян, Н. Б. Шлевков, А. А. Скворцов // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 101–108.

8. Гасимова, Н. З. Многоконтактное картирование в лечении различных нарушений ритма сердца / Н. З. Гасимова, В. В. Шабанов, Н. В. Сафонов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2024. – Т.31, № 1. – С. 110–122.
9. Голухова, Е. З. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, С. А. Александрова, Б. Ш. Бердибеков // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 189–197.
10. Голухова, Е. З. Прогностическая роль продольной деформации и механической дисперсии левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией: систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, Д. В. Мрикаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3S. – С. 79–90.
11. 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.
12. Лебедев, Д. С. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. М. Неминуший [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 128–189.
13. Зорин, Д. А. Баланс между клинической эффективностью и экономической целесообразностью: выбор устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии / Д. А. Зорин, А. А. Нечепуренко, А. А. Демидов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2025. – Т. 32, № 3. – С. 55–63.
14. Зорин, Д. А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: путь к персонализированному выбору устройства. Результаты двухлетнего проспективного исследования / Д. А. Зорин, Н. Н. Илов, И. Р. Каримов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2025. – Т. 32, № 2. – С. 52–61.

15. Илов, Н. Н. Ассоциации показателей деформации миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистого риска у больных с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором / Н. Н. Илов, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2024. – Т. 32, № 1. – С. 39–46.
16. Илов, Н. Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахиаритмий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы / Н. Н. Илов, А. А. Нечепуренко, Р. Н. Шварц // Вестник аритмологии. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 58–69.
17. Илов, Н. Н. Выбор эхокардиографического показателя для оценки разных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии / Н. Н. Илов, Д. Р. Стомпель, О. В. Пальникова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 19–25.
18. Илов, Н.Н. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора / Н. Н. Илов, О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 9. – С. 89–97.
19. Илов, Н. Н. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахиаритмий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования / Н. Н. Илов, О. В. Пальникова, Д. Р. Стомпель [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 32–40.
20. Илов, Н. Н. Имплантировать дефибриллятор или нет? Возможности использования калькулятора MADIT-ICD Benefit Score в клинической практике / Н. Н. Илов, С. А. Бойцов, А. А. Нечепуренко // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 2. – С. 27–33.
21. Илов, Н. Н. Стратификация риска возникновения желудочковых тахиаритмий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Результаты одноцентрового проспективного исследования / Н. Н. Илов, О. В. Пальникова, Д. Р. Стомпель [и др.] // Вестник Аритмологии. – 2024. – Т. 31, № 4. – С. 47–58.

22. Илов, Н. Н. Эхокардиографические характеристики больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса разного происхождения / Н. Н. Илов, Д. Р. Стомпель, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 6–12.
23. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревитшвили, Е. В. Шляхто, С. В. Попов [и др.]. – 2017. – С. 1–702.
24. Кузнецов, В. А. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности / В. А. Кузнецов, Л. М. Малишевский, В. В. Тодосийчук [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 78–85.
25. Лебедева, В. К. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: принятие решения об отключении у пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью / В. К. Лебедева, Д. С. Лебедев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 9. – С. 40–45.
26. Максимова, А. С. Радиомический анализ магнитно-резонансных изображений сердца: обзор литературы / А. С. Максимова, В. Ю. Усов, Т. А. Шелковникова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 3. – С. 13–22.
27. Нестерец, А.М. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы / А. М. Нестерец, В. Н. Максимов // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 133–143.
28. Олейников, В. Э. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях / В. Э. Олейников, Е. В. Аверьянова, А. В. Вдовкин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, №7. – С. 32–38.
29. Поляков, Д. С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования

ЭПОХА–ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.

30. Постол, А. С. Факторы, определившие положительный ответ на ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диссинхронией сердца. Опыт одного центра / А. С. Постол, Н. М. Неминуший, Г. Н. Антипов [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 7. – С. 31–39.

31. Резник, Е. В. Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога / Е. В. Резник, С. Ю. Солтис, Д. В. Устюжанин [и др.] // Кардиосоматика – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 13–29.

32. Степанов, Д. А. ЭКГ-стратификация риска внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих желудочковых аритмий / Д. А. Степанов, А. А. Татарина // Вестник аритмологии. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 77–91.

33. Федулаев, Ю. Н. Фрагментация QRS-комплексов – перспективы использования в клинической практике / Ю. Н. Федулаев, И. В. Макарова, Т. В. Пинчук [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 279–286.

34. Чумарная, Т. В. Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении / Т. В. Чумарная, Т. А. Любимцева, В. К. Лебедева // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 60–69.

35. Ahmad, T. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely [et al.] // JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 260–268.

36. Akhtar, Z. Progress in Cardiac Resynchronisation Therapy and Optimisation / Z. Akhtar, A. Murtaza, B. B. Bakhai [et al.] // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2023. – Vol. 10, № 10. – P. 428.

37. Amara, N. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac

- death / N. Amara, R. T. Taha, M. Al-Khatib [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 65–72.
38. Amoni, M. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy—New Avenues for Mechanism-Guided Treatment / M. Amoni, G. G. Briceno, A. Tafuro [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2629.
39. Andre, C. Galectin-3 predicts response and outcomes after cardiac resynchronization therapy / C. Andre, M. P. Szymanski, J. P. Cleland [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 299.
40. Andreu, D. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation / D. Andreu, A. Ortiz-Perez, J. Boussy [et al.] // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 938–945.
41. Tang, A. S. L. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure / A. S. L. Tang, G. A. Wells, M. Talajic [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 25. – P. 2385–2395.
42. Appadurai, V. Global longitudinal strain as a prognostic marker in cardiac resynchronization therapy: A systematic review / V. Appadurai, R. Patel, S. Kalra [et al.] // *IJC Heart Vasc.* – 2021. – Vol. 35. – P. 1-15.
43. Moss, A. J. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events / A. J. Moss, W. J. Hall, D. S. Cannom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 14. – P. 1329–1338.
44. Barman, H. A. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction / H. A. Barman, O. Celik, A. Yildirim [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2019. – Vol. 24, № 6.
45. Barra, S. Applicability of a risk score for prediction of the long-term benefit of the implantable cardioverter defibrillator in patients receiving cardiac resynchronization therapy / S. Barra, K. Providencia, A. Boveda [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 1187–1193.

46. Barra, S. Device complications with addition of defibrillation to cardiac resynchronisation therapy for primary prevention / S. Barra, K. Providencia, P. Narayanan [et al.] // *Heart*. – 2018. – Vol. 104, № 18. – P. 1529–1535.
47. Barsheshet, A. Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator / A. Barsheshet, W. Zareba, M. Goldenberg [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 23. – P. 2075–2079.
48. Bazoukis, G. Association of QRS narrowing with response to cardiac resynchronization therapy – a systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Bazoukis, A. Letsas, D. Tse [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 25, № 5. – P. 745–756.
49. Bazoukis, G. Global longitudinal strain predicts responders after cardiac resynchronization therapy – a systematic review and meta-analysis / G. Bazoukis, A. Letsas, F. G. Pappas [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 827–836.
50. Beiert, T. Increased mortality and ICD therapies in ischemic versus non-ischemic dilated cardiomyopathy patients with cardiac resynchronization having survived until first device replacement / T. Beiert, A. K. Shalaby, M. Hohmann [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 845.
51. Bertaglia, E. The VALID-CRT risk score reliably predicts response and outcome of cardiac resynchronization therapy in a real-world population / E. Bertaglia, M. Zecchin, G. Proclemer [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 919.
52. Bilchick, K. C. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Model Predict Benefit from Implantable Cardioverter Defibrillators / K. C. Bilchick, G. Wang, S. Cheng [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, № 21. – P. 2606.
53. Boros, A. M. Risk scores in cardiac resynchronization therapy – A review of the literature / A. M. Boros, A. Perge, B. Merkely [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 9.
54. Bouffette, S. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases / S. Bouffette, I. Botez, F. De Ceuninck // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2023. – Vol. 44, № 8. – P. 519–531.

55. Bozkurt, B. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America / B. Bozkurt, G. Fonarow, S. Goldberg [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2023. – Vol. 29, № 10. – P. 1412.
56. Braun, C. C. A Longer Tpeak-Tend Interval Is Associated with a Higher Risk of Death: A Meta-Analysis / C. C. Braun, J. K. Hnatkova, M. Malik [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 992.
57. Brignole, M. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS / M. Brignole, A. Pentimalli, G. Palmisano [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 45. – P. 3999–4008.
58. Bristow, M. R. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure / M. R. Bristow, L. A. Saxon, J. Boehmer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 21. – P. 2140–2150.
59. Campbell, P. Right ventricular function, pulmonary pressure estimation, and clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy / P. Campbell, S. Takeuchi, D. Francis [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 435–442.
60. Chua, K. C. M. Wide QRS-T Angle on the 12-Lead ECG as a Predictor of Sudden Death Beyond the LV Ejection Fraction / K. C. M. Chua, S. Shenthara, J. P. Cleland [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 833–839.
61. Compagnucci, P. Implantable defibrillator-detected heart failure status predicts ventricular tachyarrhythmias / P. Compagnucci, F. Guerra, M. Falanga [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2023. – Vol. 34, № 5. – P. 1257–1267.
62. Cvijić, M. Repolarization heterogeneity in patients with cardiac resynchronization therapy and its relation to ventricular tachyarrhythmias / M. Cvijić, M. Jokic, B. Vrtovec [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 1784–1790.
63. Deng, Y. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Heart Failure Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator / Y. Deng, X. Gu, Y. Hua [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9.
64. Devesa Neto, V. Systematic review and meta-analysis comparing cardiac resynchronization therapy with versus without defibrillation in patients with non-ischemic

- cardiomyopathy / V. Devesa Neto, F. Guerra, P. Compagnucci [et al.] // *Europace*. – 2024. – Vol. 26, № 1.
65. Di Cori, A. Approaching Ventricular Tachycardia Ablation in 2024: An Update on Mapping and Ablation Strategies, Timing, and Future Directions / A. Di Cori, G. Arena, L. Segreti [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13, № 17. – P. 5017.
66. Disertori, M. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis / M. Disertori, G. Rigoni, R. Pace [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 1046–1055.
67. Dzeshka, M. S. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications / M. S. Dzeshka, G. Y. Lip, V. Snezhitskiy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 8. – P. 943–959.
68. Elliott, M. K. Atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy / M. K. Elliott, P. R. Roberts, S. Harding [et al.] // *Heart Rhythm* O2. – 2021. – Vol. 2, № 6. – P. 784.
69. Erdmann, E. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure / E. Erdmann, L. Leclercq, C. Gras [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – P. 1539–1549.
70. Erdogan O. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3 / O. Erdogan, H. Gul, B. Yildirim [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2021. – Vol. 40, № 11. – P. 829–835.
71. Fawzy, A. M. Atrial Fibrillation and the Risk of Ventricular Arrhythmias and Cardiac Arrest: A Nationwide Population-Based Study / A. M. Fawzy, J. Mentias, M. Elgendy [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12, № 3.
72. Fowler, E. D. Editorial: Stretch and the heart: mechanoelectrical coupling and arrhythmias / E. D. Fowler, J. E. Azarov, F. Brette // *Front. Physiol.* – 2023. – Vol. 14.
73. Friedman, D. J. Predictors of Sustained Ventricular Arrhythmias in Cardiac Resynchronization Therapy / D. J. Friedman, J. P. Singh, K. L. Curtis [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 762.

74. Frodi, D. M. Incidence and risk factors for first and recurrent ICD shock therapy in patients with an implantable cardioverter defibrillator / D. M. Frodi, M. Engdahl, J. Carlson [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2025. – Vol. 68, № 1. – P. 125–139.
75. Fung, J. W.-H. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block / J. W.-H. Fung, H. F. Chan, C. Yip [et al.] // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, № 1. – P. 17.
76. Garg, N. Cardiac resynchronization therapy in CKD: A systematic review / N. Garg, J. Thomas, M. Jackson [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 1293–1303.
77. Ghannam M. Risk stratification in patients with frequent premature ventricular complexes in the absence of known heart disease / M. Ghannam, M. Cochet, P. Jais [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 423–430.
78. Glikson, M. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy / M. Glikson, J. A. Hernandez-Madrid, D. M. Nielsen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – P. 1–94.
79. Goldenberg I. Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction / I. Goldenberg, W. Zareba, A. J. Moss [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 288–296.
80. 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, P. Compagnucci, M. Falanga [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 1–9.
81. Gündüz, R. Predictive value of frontal QRS-T angle after cardiac resynchronization therapy / R. Gündüz, S. Usalp // *J. Electrocardiol.* – 2021. – Vol. 68. – P. 24–29.
82. Holkeri, A. Predicting sudden cardiac death in a general population using an electrocardiographic risk score / A. Holkeri, T. Eranti, L. Kenttä [et al.] // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, № 6. – P. 427–433.

83. Ido, G. QRS Morphology and the Risk of Ventricular Tachyarrhythmia in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients / G. Ido, F. Guerra, P. Compagnucci [et al.] // JACC Clin. Electrophysiol. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 16–26.
84. Ingraham, B. S. Exercise-Induced Left Bundle Branch Block Resulting in Severe Mitral Regurgitation / B. S. Ingraham, P. Chareonthaitawee, Y. N. V. Reddy // JACC Case Rep. – 2021. – Vol. 3, № 10. – P. 1287.
85. Jaiswal, V. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: A meta-analysis / V. Jaiswal, A. Patel, M. Agarwal [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2024. – Vol. 49, № 2.
86. Jang, S. Y. Application of Global Longitudinal Strain as a Parameter of Left Ventricular Systolic Function in Echocardiography / S. Y. Jang // Clin. Ultrasound. – 2023. – Vol. 8, № 2. – P. 53–58.
87. Joza, J. Atrioventricular node ablation for atrial fibrillation in the era of conduction system pacing / J. Joza, M. M. Takagi, M. Abdelrahman [et al.] // Eur. Heart J. – 2024. – Vol. 45, № 46. – P. 4887–4901.
88. Kakkar, R. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker / R. Kakkar, R. T. Lee // Nat. Rev. Drug Discov. – 2008. – Vol. 7, № 10. – P. 827–840.
89. Kažukauskienė, I. Left ventricular global longitudinal strain predicts elevated cardiac pressures and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy / I. Kažukauskienė, A. Laucevičius, J. Celutkienė [et al.] // Cardiovasc. Ultrasound. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 21.
90. Khatib, M. EAARN score, a predictive score for mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy based on pre-implantation risk factors / M. Khatib, A. Tolosana, E. Trucco [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 802–809.
91. Klein, G. Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study / G. Klein, H. M. Luderitz, B. H. Zabel [et al.] // Europace. – 2006. – Vol. 8, № 8. – P. 618–624.

92. Køber, L. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure / L. Køber, W. S. Jackson, J. J. J. van der Meer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1221–1230.
93. Kuroda, S. The significance of non-sustained ventricular tachycardia on life-threatening ventricular arrhythmia events in patients with non-ischemic cardiomyopathy in the contemporary era: A systematic review and meta-analysis / S. Kuroda, T. Nakano, K. Fukuda [et al.] // *J. Cardiol.* – 2024. – Vol. 84, № 3. – P. 177–179.
94. Lazăr-Höcher, A. I. A Comparative Analysis of Apical Rocking and Septal Flash: Two Views of the Same Systole? / A. I. Lazăr-Höcher, C. Stiermaier, M. Pöss [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13, № 11. – P. 3109.
95. Levine, Y. C. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias / Y. C. Levine, K. Rosenberg, D. A. Mela [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11, № 7. – P. 1109–1116.
96. Leyva, F. Renal function and the long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation / F. Leyva, M. Zegard, P. Qiu [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 595.
97. Li, J. An electrographic AV optimization for the maximum integrative atrioventricular and ventricular resynchronization in CRT / J. Li, H. Gu, Y. Zhang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9.
98. Linde, C. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms / C. Linde, W. T. Abraham, M. R. Gold [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 23.
99. Linhart, M. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy / M. Linhart, J. Lewicka, M. M. Schmidt [et al.] // *Europace.* – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1391–1400.
100. Lopez-Andrès, N. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF trial / N. Lopez-Andrès, J. Rossignol, F. Zannad [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 74–81.

101. Lupón, J. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score / J. Lupón, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 293. – P. 148–152.
102. Maille, B. Predicting outcome after cardiac resynchronisation therapy defibrillator implantation: the cardiac resynchronisation therapy defibrillator Futility score / B. Maille, C. P. Hudry, N. Hermida [et al.] // *Heart.* – 2022. – Vol. 108, № 15. – P. 1186–1193.
103. Makimoto, H. Clinical Impact of Circulating Galectin-3 on Ventricular Arrhythmias and Heart Failure Hospitalization Independent of Prior Ventricular Arrhythmic Events in Patients with Implantable Cardioverter-defibrillators / H. Makimoto, T. Nakajima, Y. Shizuta [et al.] // *Intern. Med.* – 2022. – Vol. 61, № 7. – P. 969–977.
104. Makimoto, H. Clinical significance of precedent asymptomatic non-sustained ventricular tachycardias on subsequent ICD interventions and heart failure hospitalization in primary prevention ICD patients / H. Makimoto, Y. Shizuta, T. Nakajima [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 1–9.
105. Malik, J. Tachycardia Therapy Outcomes of Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy on Cardiac Resynchronization Therapy: A Propensity Score-matched Analysis / J. Malik, M. R. Aziz, S. S. Khan [et al.] // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 83.
106. Marx-Schütt, K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease / K. Marx-Schütt, T. Brand, G. Heine [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2025. – Vol. 46, № 23. – P. 2148–2160.
107. Medvedofsky, D. Predictive value of global longitudinal strain by left ventricular ejection fraction / D. Medvedofsky, J. Koifman, A. Jarrett [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 10, № 3. – P. 1937–1947.
108. Merkel, E. D. Predicting the survival benefit of cardiac resynchronization therapy with defibrillator function for non-ischemic heart failure: Role of the Goldenberg risk score / E. D. Merkel, F. A. Stevenson, M. Zabel [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 9.

109. Michalski, B. Relationship of Mechanical Dyssynchrony and LV Remodeling With Improvement of Mitral Regurgitation After CRT / B. Michalski, P. Szymanski, M. Kukulski [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 212–220.
110. Mittal, S. The impact of nonsustained ventricular tachycardia on reverse remodeling, heart failure, and treated ventricular tachyarrhythmias in MADIT-CRT / S. Mittal, A. J. Moss, W. J. Hall [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 1082–1087.
111. Morin, D. P. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study / D. P. Morin, P. Okin, B. Devereux [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 23. – P. 2908–2914.
112. Moustafa, A. T. Conduction system pacing on track to replace CRT? Review of conduction system pacing / A. T. Moustafa, A. S. L. Tang, H. R. Khan // – 2023. – P. 1–12.
113. Mozaffarian, D. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model / D. Mozaffarian, E. J. Anker, K. H. Anand [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 4. – P. 392–398.
114. Mullens, W. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care / W. Mullens, H. Auricchio, L. Martens [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2349–2369.
115. Nakai, T. Cardiac resynchronization therapy: Current status and near-future prospects / T. Nakai, Y. Ikeya, R. Kogawa // J. Cardiol. – 2022. – Vol. 79, № 3. – P. 352–357.
116. Nakamura, T. Ventricular arrhythmia events in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator for primary prevention / T. Nakamura, K. Matsumoto, Y. Kato [et al.] // J. Arrhythm. – 2022. – Vol. 38, № 6. – P. 1056–1062.
117. Neema, P. K. The Mechanisms and Pathophysiology of Mitral Regurgitation: A Narrative Review / P. K. Neema, N. Panidapu // Ann. Card. Anaesth. – 2025. – Vol. 28, № 2. – P. 109.

118. Nikoo, M. H. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure / M. H. Nikoo, A. Kafi, M. Jorat [et al.] // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2956–2961.
119. Nogami, A. Purkinje-Related Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation: Solved and Unsolved Questions / A. Nogami, K. Komatsu, H. Sekiguchi [et al.] // JACC Clin. Electrophysiol. – 2023. – Vol. 9, № 10. – P. 2172–2196.
120. Ojo, A. Comparison of Frequency of Ventricular Tachyarrhythmia in Men-Versus-Women in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillator for Primary Prevention / A. Ojo, R. N. Fogoros, M. Abuissa [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2022. – Vol. 176. – P. 43–50.
121. O’Neal, W. T. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / W. T. O’Neal, A. Soliman, E. Z. Soliman [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2017. – Vol. 10, № 10.
122. Parmon, E. V. QRS complex fragmentation – an important marker of abnormal depolarization / E. V. Parmon, A. D. Ermoshkin, E. V. Shlyakhto [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 148, № 8. – P. 90–95.
123. Poole, J. E. QRS Duration or QRS Morphology: What Really Matters in Cardiac Resynchronization Therapy? / J. E. Poole, J. P. Singh, U. Birgersdotter-Green // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, № 9. – P. 1104–1117.
124. Saksena, S. Atrial Fibrillation can adversely impact Heart Failure with Preserved Ejection Fraction by its association with Heart Failure Progression and Mortality: A Post-Hoc Propensity Score-Matched Analysis of the TOPCAT Americas Trial / S. Saksena, M. Sleeper, B. Pitt [et al.] // EP Europace. – 2023. – Vol. 25, № 5. – P. 1–14.
125. Sanada, S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 6. – P. 1538–1549.
126. Schrage, B. Cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with heart failure / B. Schrage, M. Uijl, K. Benson [et al.] // EP Europace. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 48–57.

127. Scott, P. A. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the role of biomarkers / P. A. Scott, M. S. Morgan, J. Carroll [et al.] // EP Europace. – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 1419–1427.
128. Shadman, R. A novel method to predict the proportional risk of sudden cardiac death in heart failure: Derivation of the Seattle Proportional Risk Model / R. Shadman, N. D. Anderson, W. G. Stevenson [et al.] // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 2069–2077.
129. Shen, L. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE / L. Shen, J. Jhund, K. Bengtsson [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2021. – Vol. 110, № 8. – P. 1334–1349.
130. 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, S. Z. Goldstein, S. E. Solomon [et al.] // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2016. – Vol. 9, № 5–6. – P. 421–428.
131. Sourour, N. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of ventricular arrhythmias: Data from the SMASH study / N. Sourour, P. Defaye, A. Sadoul [et al.] // Clin. Cardiol. – 2023. – Vol. 46, № 8. – P. 989–996.
132. Stankovic, I. The association of volumetric response and long-term survival after cardiac resynchronization therapy / I. Stankovic, A. Daraban, B. Belmans [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 18, № 10. – P. 1109–1117.
133. Stewart, R. A. Relationship between QRS duration and left ventricular mass and volume in patients at high cardiovascular risk / R. A. Stewart, C. Held, H. Hadziosmanovic [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97, № 21. – P. 1766–1770.
134. Stojkovic, S. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2 / S. Stojkovic, C. Kaider, M. Koller [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 2422–2429.
135. Sudesh, S. Cardiac Resynchronization Therapy in Ischemic Versus Nonischemic Cardiomyopathy: Patient-Level Meta-Analysis of 7 Randomized Clinical Trials / S.

Sudesh, M. Vaduganathan, J. L. Januzzi [et al.] // JACC Heart Fail. – 2024. – Vol. 12, № 11. – P. 1915–1924.

136. Tan, A. Y. Separating the forest from the trees: New tools for a personalized sudden cardiac death risk stratification / A. Y. Tan, K. A. Ellenbogen // J. Am. Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 20. – P. e018957.

137. Theuns, D. A. M. J. Predicting Early Mortality Among Implantable Defibrillator Patients Treated With Cardiac Resynchronization Therapy / D. A. M. J. Theuns, L. Rivero-Ayerza, M. P. Jordaens [et al.] // J. Card. Fail. – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 812–818.

138. Tikkanen, J. T. Risk of sudden cardiac death associated with QRS, QTc, and JTc intervals in the general population / J. T. Tikkanen, A. M. Jula, K. Kenttä [et al.] // Heart Rhythm. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 1297–1303.

139. van der Heijden, A. C. Super-responders to cardiac resynchronization therapy remain at risk for ventricular arrhythmias and benefit from defibrillator treatment / A. C. van der Heijden, K. Höke, J. A. J. Borleffs [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1104–1111.

140. Varma, N. Sex-Specific Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Effect of Left Ventricular Size and QRS Duration in Left Bundle Branch Block / N. Varma, C. O'Donnell, A. Bassiouny [et al.] // JACC Clin. Electrophysiol. – 2017. – Vol. 3, № 8. – P. 844–853.

141. Veres, B. Time-trend treatment effect of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator on mortality: a systematic review and meta-analysis / B. Veres, A. Gulyás, P. Zima [et al.] // Europace. – 2023. – Vol. 25, № 10.

142. Verstraelen, T. E. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death / T. E. Verstraelen, K. Zeppenfeld, M. J. Schalij [et al.] // EP Europace. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 887–897.

143. Waddell, H. M. M. Clustering properties of the cardiac ryanodine receptor in health and heart failure / H. M. M. Waddell, C. H. T. Kong, S. B. Cannell [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2023. – Vol. 185. – P. 38–49.

144. Wallentin, L. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure / L. Wallentin, K. Hallberg, A. Lund [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – P. 2449–2455.
145. Wang, Z. Serum Soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients With Acute Heart Failure / Z. Wang, Y. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 812654.
146. Weber, D. Predicting defibrillator benefit in patients with cardiac resynchronization therapy: A competing risk study / D. Weber, F. Willems, K. Lukac [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2019. – Vol. 16, № 7. – P. 1057–1064.
147. Yamamoto, N. Clinical utility of QRS duration normalized to left ventricular volume for predicting cardiac resynchronization therapy efficacy in patients with “mid-range” QRS duration / N. Yamamoto, T. Yamashita, K. Sagara [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2024. – Vol. 21, № 6. – P. 855–862.
148. Yokoshiki, H. Prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients receiving cardiac resynchronization therapy for primary prevention / H. Yokoshiki, T. Mitsuyama, H. Watanabe [et al.] // *J. Arrhythm.* – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 139.
149. Yoon, M. Clinical Implications of Device-Detected Atrial Fibrillation in Cardiac Resynchronization Therapy / M. Yoon, J. S. Kim, H. J. Park [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2023. – Vol. 53, № 7. – P. 483–496.
150. Younis, A. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score / A. Younis, S. Kutayfa, A. J. Moss [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 17. – P. 1676–1684.
151. Ypenburg, C. Effect of Total Scar Burden on Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging on Response to Cardiac Resynchronization Therapy / C. Ypenburg, J. J. Bax, M. J. Schalij [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 5. – P. 657–660.
152. Yuyun, M. F. Risk of ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy responders and super-responders: a systematic review and meta-analysis / M. F. Yuyun, J. K. Erqou, M. H. Majid [et al.] // *Europace.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1262–1274.

153. Zaborska, B. The Role of Galectin-3 in Heart Failure – The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential – Where Do We Stand? / B. Zaborska, M. Sygitowicz, K. Wroblewska [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 17.
154. Zecchin, M. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? / M. Zecchin, G. Merlo, E. Pivetta [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 290–299.
155. Zeppenfeld, K. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, V. Tfelt-Hansen, J. de Riva [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43, № 40. – P. 3997–4126.