

Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора

Илов Н.Н.^{1,2}, Петрова О.В.^{1,2}, Твердохлебова Д.К.², Йотио К.Д.Э.¹, Нечепуренко А.А.², Бойцов С.А.³

¹ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; ²ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России. Астрахань; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесение электротерапии (анти-тахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное клиническое исследование было включено 319 больных (83% мужчин) в возрасте 57 (51-63) лет с ФВ ЛЖ=29 (24-33)% на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН, госпитализированных для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Перед процедурой определяли концентрацию биомаркеров крови — электролитов крови, С-реактивного белка, креатинина, растворимого стимулирующего фактора роста (sST-2), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3. На основании концентрации креатинина крови рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Больные подверглись двухлетнему проспективному наблюдению для регистрации конечной точки — впервые возникшего клинически значимого пароксизма ЖТ, детектированного имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором.

Результаты. Изучаемая аритмическая конечная точка возникла у 84 (26,3%) больных. В ходе проведенного многофакторного анализа выявлено три биомаркера крови, концентрация которых ассоциировалась с вероятностью первой манифестации ЖТ. Было обнаружено, что при sST-2 > 35 нг/мл такой риск повышался в ~3 раза — отношение шансов (ОШ)=2,86; 95% доверительный интер-

вал (ДИ): 1,23-6,64 ($p=0,013$). Сопоставимое прогностическое значение имел уровень галектина-3 > 12 нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ($p=0,032$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода был ниже в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ($p=0,034$).

Заключение. Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, биомаркеры крови, прогнозирование, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/07-2023

Рецензия получена 29/08-2023

Принята к публикации 10/09-2023



Для цитирования: Илов Н.Н., Петрова О.В., Твердохлебова Д.К., Йотио К.Д.Э., Нечепуренко А.А., Бойцов С.А. Значение определения биомаркеров крови при отборе больных хронической сердечной недостаточностью на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation

Ilov N. N.^{1,2}, Petrova O. V.^{1,2}, Tverdokhlebova D. K.², Yotio K. D. E.¹, Nechepurenko A. A.², Boytsov S. A.³

¹Astrakhan State Medical University. Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery. Astrakhan; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of blood biomarker concentrations, to study their prognostic role in the occurrence of sus-

tained ventricular tachyarrhythmia (VT) or VT episodes requiring electrotherapy in patients with heart failure (HF) and left ventricular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

[Илов Н.Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Петрова О.В. — д.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-3544-2266, Твердохлебова Д.К. — врач клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-6754-6348, Йотио К.Д.Э. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009-0009-2412-2639, Нечепуренко А.А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ without prior syncope or sustained ventricular arrhythmias.

Material and methods. This single-center prospective clinical study included 319 patients (men, 83%) aged 57 (51-63) years with LVEF of 29 (24-33)% receiving optimal therapy for HF, hospitalized for cardioverter-defibrillator implantation for the purpose of primary prevention of sudden cardiac death. Before the procedure, the concentration of blood biomarkers (blood electrolytes, C-reactive protein, creatinine, Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3) was determined. Based on blood creatinine concentration, glomerular filtration rate was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Patients underwent a two-year prospective follow-up to record the end point of newly occurring clinically significant VT episodes detected by an implantable cardioverter-defibrillator.

Results. The studied arrhythmic endpoint occurred in 84 (26,3%) patients. The multivariate analysis revealed three blood biomarkers, the concentration of which was associated with the first manifestation of VT. With sST-2 > 35 ng/ml, this risk increased by ~ 3 times (odds ratio (OR)=2,86; 95% confidence interval (CI): 1,23-6,64 ($p=0,013$)). Galectin-3 level > 12 ng/ml had a comparable prognostic value (OR=2,64; 95% CI: 1,06-6,53 ($p=0,032$)). In case of an increase in NT-proBNP > 2000 pg/ml, the risk of the same outcome was 2,2 times lower (OR=0,46; 95% CI: 0,22-0,95 ($p=0,034$)).

Conclusion. Pre-implantation laboratory screening of NT-proBNP, sST-2 and galectin-3 concentrations can help in personalized

assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ referred for interventional primary prevention of sudden cardiac death.

Keywords: heart failure, ventricular tachyarrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator, blood biomarkers, prognosis, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

Ilov N.N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Petrova O.V. ORCID: 0000-0003-3544-2266, Tverdokhlebova D.K. ORCID: 0000-0001-6754-6348, Yotio K.D. E. ORCID: 0009-0009-2412-2639, Nechepurenko A.A. ORCID: 0000-0001-5722-9883, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

Received: 24/07-2023

Revision Received: 29/08-2023

Accepted: 10/09-2023

For citation: Ilov N.N., Petrova O.V., Tverdokhlebova D.K., Yotio K.D. E., Nechepurenko A.A., Boytsov S.A. Importance of blood biomarker determination in the selection of patients with heart failure for cardioverter-defibrillator implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3681. doi:10.15829/1728-8800-2023-3681. EDN WJRXGL

BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, АUC — area under curve (площадь под кривой), ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST-2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый супрессор туморогенеза-2).

Введение

Несмотря на активное развитие медицинских технологий, результатом чего стало появление новых классов препаратов для медикаментозной терапии и ранее не известных методик интервенционного лечения, проблема диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) не теряет своей актуальности и сохраняет высокий интерес со стороны многих исследователей. Стоит признать, что вопреки прилагаемым усилиям, в этой области остаются неразрешенными ряд задач, в частности, стратификации рисков больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) [1]. Известно, что часть больных ХСНнФВ погибает по причине возникающих устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ) [2]. Единственным эффективным средством профилактики такого исхода является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [3]. Между тем, объем оказания этой высокотехнологичной помощи ограничен высоким экономическим бременем [4]. Исходами несовершенной стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) становятся имплантации ИКД больным, которые умирают от острой декомпенсации ХСН в течение ближайшего года [5], и смерть по причине ВСС больных из листа ожидания на эту процедуру. Для оптимизации отбора больных

на имплантацию ИКД предлагается использовать клинические данные [5], электрофизиологические показатели [6], результаты кардиовизуализационных методик [7]. Актуальным и востребованным направлением считается и анализ циркулирующих в крови биомаркеров, концентрации которых могут предоставить ценную информацию об анатомо-функциональных перестройках внеклеточного матрикса сердца, обладающих проаритмогенным потенциалом [8].

Цель работы — провести сравнительный анализ концентраций биомаркеров крови, изучить их прогностическую роль в возникновении устойчивых пароксизмов ЖТ, либо пароксизмов ЖТ, потребовавших нанесения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии) у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ без синкопальных состояний либо устойчивых желудочковых нарушений ритма в анамнезе.

Материал и методы

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ находятся в группе высокого риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС), причиной которой, как правило, становятся желудочковые тахикардии.
- Единственным эффективным средством первичной профилактики ВСС является установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.
- Не более трети больных после имплантации получают оправданную электротерапию имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, в остальных случаях целесообразность процедуры подвергается сомнению.

Что добавляют результаты исследования?

- Доимплантационный лабораторный скрининг концентраций N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.
- Риск первичной манифестации желудочковых тахикардий у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ повышается при уровнях sST-2 > 35 нг/мл и галектина-3 > 12 нг/мл. В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода оказывается ниже.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with heart failure (CHF) and a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ are at high risk of sudden cardiac death (SCD), which is usually caused by ventricular tachyarrhythmias.
- The only effective tool for primary prevention of SCD is cardioverter-defibrillator implantation.
- No more than a third of patients after implantation receive justified electrotherapy with an implantable cardioverter-defibrillator; in other cases, the reasonability of the procedure is questioned.

What might this study add?

- Preimplantation laboratory screening of concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble suppressor of tumorigenicity 2 (sST2) and galectin-3 may help in personalized assessment of arrhythmic risk in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ referred for interventional primary prevention of SCD.
- The risk of primary manifestation of ventricular tachyarrhythmias in patients with HF and LVEF $\leq 35\%$ increases with levels of sST-2 > 35 ng/ml and galectin-3 > 12 ng/ml. If the NT-proBNP concentration increases > 2000 pg/ml, the risk of the same outcome is lower.

clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [9]: ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА — New-York Heart Association) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН IV ФК, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

В исследование не включали пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, верифицированными наследственными каналопатиями, наличием показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/невключения в исследование были включены 319 пациентов, которым в период 2012-2020 гг в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При выраженных нарушениях внутрисердечной

проводимости имплантировали ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д) — 190 (60%) пациентов, остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД (рисунок 1).

Определение концентрации биомаркеров крови

Для определения концентрации биомаркеров проводили взятие крови натощак из локтевой вены методом венопункции в специальную стерильную вакуумную систему "BD Vacutainer®" с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30-45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об./мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при -40°C . Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Cobas e 411" ("Roche Diagnostics", Германия) и анализаторе "Cobas c 311" ("Roche Diagnostics", Германия).

Включенным в исследование больным определяли уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Концентрацию электролитов выражали в ммоль/л, СРБ — в мг/л. Определяли уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).



Рис. 1 Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

Части больных определяли концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимого супрессора туморогенеза-2 (sST-2) и галектина-3. Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор "Presage® ST2 Assay Kit" (Critical Diagnostics, США), основанный на "сэндвич" иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "Human Galectin-3 ELISA Kit" (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера "Multiskan FC" (Финляндия).

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов и справочной литературе.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН и наблюдались в течение 2 лет кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12, 18, 24 мес.). Во время визитов в клинику проводили оценку клинического статуса, тестирование ИКД. Протокол программирования ИКД, наблюдения и регистрации конечных точек описан авторами ранее [10].

Регистрировали конечную точку: впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в "мониторной" зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антиахикардитической стимуляции или шоковой терапии).

Статистический анализ. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS

Statistics 26. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывались значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторных прогностических моделей для определения 2-летней вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ на основании исследуемых эхокардиологических показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор независимых переменных проводился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указы-

вающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показателем R^2 Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и нахождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты

В ходе 2-летнего наблюдения исследуемая конечная точка была зарегистрирована у 84 (26,3%) больных в среднем через 20,7 (0,4) мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 19,9-21,4 мес.). Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик (таблица 1).

Сформированные в зависимости от достижения исследуемой конечной точки группы различались по концентрации NT-proBNP и sST-2. Различия по уровню галектина-3 носили характер тенденции ($p=0,066$) (таблица 2).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечно недостаточности у больных ХСНнФВ на основании исследуемых биомаркеров.

Лучшая прогностическая модель была представлена следующим уравнением (1):

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \text{ и} \\ z = 2,152 + 0,0001 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 0,026 \times X_{\text{sST-2}} - 0,015 \times X_{\text{гал}}, \quad (1)$$

где p — вероятность возникновения ЖТ, $X_{\text{NT-proBNP}}$ — концентрация NT-proBNP в крови, $X_{\text{sST-2}}$ — концентрация sST-2 в крови, $X_{\text{гал}}$ — концентрация галектина-3 в крови, e — математическая константа, равная $\sim 2,71828$.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 30,9% факторов, определяющих вероятность возникновения ЖТ в течение двух лет после имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,750 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,636-0,864.

После корректировки порога классификации на основании результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 65% (чувствительность — 66%, специфичность — 65%).

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p < 0,05$) дополнительно был проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при sST-2 > 35 нг/мл риск первой

манифестации ЖТ в течение периода наблюдения повышался в ~ 3 раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 ($p=0,013$). Сопоставимое прогностическое значение имел и уровень галектина-3 > 12 нг/мл — ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,06-6,53 ($p=0,032$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл риск того же исхода был менее чем в 2,2 раза — ОШ=0,46; 95% ДИ: 0,22-0,95 ($p=0,034$).

Возникновение конечной точки в группах с повышенным уровнем этих биомаркеров регистрировалось раньше: в среднем через 18,7 (0,8) мес. (95% ДИ: 19,8-22,8 мес.) в группе sST-2 > 35 нг/мл и через 19,1 (0,9) мес. (95% ДИ: 17,4-20,8 мес.) при повышении галектина-3 > 12 нг/мл.

Обсуждение

Проблему несовершенства действующей системы стратификации риска ВСС, основанной только на величине ФВ ЛЖ, подчеркивают результаты ряда проведенных исследований. В исследовании DANISH (A DANish Randomized, Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) было выявлено, что имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ишемической болезнью сердца, не ассоциируется со снижением риска смерти у пациентов, получающих современное лечение ХСН [11]. В итоге далеко не всегда ИКД имплантируются тем пациентам, которые особенно остро в них нуждаются. В проведенном авторами оригинальном исследовании было показано, что биомаркеры крови способны предоставлять информацию, помогающую выявить среди больных с ХСНнФВ пациентов с крайне высоким риском возникновения ЖТ, нуждающимся в первую очередь в проведении имплантации ИКД.

Разный риск манифестации ЖТ, по всей видимости, объясняется гетерогенностью аритмического субстрата (анатомического/электрофизиологического) и проаритмогенных триггеров (ишемия, электролитные расстройства, вегетативный статус и пр.) у больных ХСНнФВ. Именно с наличием такой патофизиологической неоднородности связывают возможный прогностический потенциал биомаркеров крови.

Известно, что ST-2 способен связываться с медиатором воспаления интерлейкином-33 (IL-33) (лиганд ST-2 рецептора), образуя на мембране кардиомиоцитов комплекс IL-33/ST-2, обладающий способностью защищать сердечные клетки в условиях гипоксии, противостоять факторам их гипертрофии под действием ангиотензина II, уменьшать выраженность фиброза кардиомиоцитов и снижать выработку натрийуретических пептидов [12]. Повышение уровня растворимой формы этого биомаркера — sST-2 > 35 нг/мл свидетельствует о на-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
1	2	3	4	5
Возраст, лет Ме (Q1-Q3)	57 (51-63)	57 (52-63)	56 (50-65)	0,869
Мужской пол, n (%)	265 (83)	192 (82)	73 (87)	0,275
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,7-32,3)	28,4 (24,6-32,8)	0,695
ИБС, n (%)	160 (50)	111 (47)	49 (58)	0,081
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	82 (35)	36 (43)	0,203
ДКМП, n (%)	159 (50)	124 (53)	35 (42)	0,093
ХСН III ФК, n (%)	233 (74)	168 (72)	65 (77)	0,347
ХСН IV ФК, n (%)	22 (7)	17 (7)	5 (6)	0,678
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	126 (54)	54 (64)	0,091
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	43 (18)	18 (21)	0,531
Ожирение в анамнезе	119 (37)	90 (38)	29 (35)	0,539
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (7)	4 (5)	0,507
ХБП, n (%)	139 (46)	101 (45)	38 (49)	0,580
Анемия, n (%)	21 (8)	18 (10)	3 (4)	0,178
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	66 (28)	24 (29)	0,932
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	17 (7)	9 (11)	0,328
ЖТнеуст, n (%)	43 (14)	29 (12)	14 (17)	0,319
САД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (120-130)	0,389
ДАД, мм рт.ст., Ме (Q1-Q3)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (70-85)	0,513
ЧСС, уд./мин, Ме (Q1-Q3)	78 (68-88)	77 (68-85)	80 (71-92)	0,091
ФВ ЛЖ, Simpson, %	29 (24-33)	29 (24-32)	30 (26-35)	0,113
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	94 (40)	40 (50)	0,118
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	50 (21)	12 (15)	0,223
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	20 (9)	9 (11)	0,464
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	235 (100)	84 (100)	—
иАПФ/АРА II, n (%)	218 (68)	164 (70)	54 (64)	0,352
АРНИ, n (%)	111 (35)	83 (35)	28 (33)	0,743
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	211 (90)	72 (86)	0,311
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	232 (99)	79 (94)	0,019
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	34 (15)	18 (21)	0,697
Соталол, n (%)	38 (12)	27 (12)	11 (13)	0,912
Амиодарон, n (%)	85 (27)	63 (27)	22 (26)	0,912
ИКД				
СРТ-Д, n (%)	190 (60)	144 (61)	46 (55)	0,296
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	91 (39)	38 (45)	0,312

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецепторам ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖТнеуст — неустойчивые пробежки ЖТ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — индекс массы тела, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СРТ-Д — ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

пряжении либо частичном истощении системы II-33/ST-2, ассоциированным с прогрессированием патологического ремоделирования миокарда в ответ на различные повреждающие факторы [13, 14].

Такое же отрезное значение концентрации sST-2 оказалось значимым и в представленном исследовании: вероятность возникновения ЖТ в течение ближайших двух лет после имплантации ИКД воз-

Таблица 2

Исследуемые биомаркеры в группах сравнения

Исследуемый биомаркер, Ме (Q1-Q3)	Все больные (n=319)	Больные без ЖТ (n=235)	Больные с ЖТ (n=84)	p 3-4
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,2-2,3)	0,339
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,792
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,6 (4,2-4,7)	0,149
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	138 (135-141)	140 (135-142)	0,315
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-12)	7 (4-9)	0,529
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,5 (11,6-13,8)	13,2 (12,5-14,0)	0,046
sST-2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	27,1 (16,7-48,8)	39,4 (22,8-65,3)	0,021
NT-proBNP, пг/мл	2683 (1403-5044)	2780 (1610-6022)	2100 (1034-3772)	0,001
СКФ (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	67 (58-77)	67 (58-76)	68 (60-82)	0,241

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, sST-2 — растворимый супрессор опухоленеза-2, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

растала в ~3 раза — ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,23-6,64 (p=0,013).

Согласно современным данным, уровень галектина-3 регулируется макрофагами, а триггерами, инициирующим его повышение, считаются растяжение и/или повреждение миокарда, а также повышение активности β -адренорецепторов и уровня альдостерона крови [15]. Учитывая доказанное участие галектина-3 в пролиферативных процессах, повышение концентрации этого биомаркера в крови часто связывают с наличием в миокарде аритмогенного субстрата, способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [16]. Сделанные нами выводы о возможности использования информации о концентрации галектина-3 в крови для прогноза ЖТ совпадают с рядом доступных для ознакомления работ как отечественных [17], так и зарубежных авторов [18]. Стоит отметить и наличие противоположной позиции экспертов, ставящих под сомнение наличие у биомаркера такого прогностического потенциала [19].

Пожалуй, самым неоднозначным результатом настоящей работы стало выявление высокой частоты впервые возникших ЖТ при концентрации NT-proBNP до 2000 пг/мл и 2-кратное снижение риска ЖТ при повышении биомаркера выше данной отрезной точки.

В литературе часто высказывается мнение, согласно которому высокие концентрации натрийуретических пептидов могут свидетельствовать об усилении активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [20]. В работе Levine YC, et al. повышение уровней натрийуретических пептидов оказалось важным предиктором возникновения ЖТ, независимо от ФК ХСН и величины ФВ ЛЖ [21]. В противоположность этому, при анализе данных проспективного регистра PROSe-ICD (The Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators) было выяв-

лено, что повышение концентраций биомаркеров воспаления, нейрогуморальной активации и миокардиального повреждения (включая NT-proBNP) указывало на риск смерти и не было ассоциировано с обоснованной электротерапией ИКД [22]. В 2023г был опубликован крупный метаанализ, включивший данные 5117 больных ХСН из 9 ранее проведенных клинических исследований [23]. Согласно сформулированным выводам, высокие уровни NT-proBNP ассоциировались с нанесением обоснованной электротерапии ИКД — ОШ=1,71; 95% ДИ: 1,18-2,48 (p<0,001). Стоит заметить, что большинство рассматриваемых исследований были проведены в период 2010-2014гг, поэтому правомочность переноса результатов на современную популяцию больных ХСН может вызывать сомнения. Интерес вызывают оригинальные исследования, опубликованные в последние годы. Так, в работе Sroubek J, et al. (2020) медиана и интерквартильный размах концентрации NT-proBNP всех больных составили 825 (406-2084) пг/мл [24], что значительно отличается от показателей наших пациентов — 2683 (1403-5044) пг/мл. Verstraelen TE, et al. (2021), подвергнув проспективному наблюдению большую когорту больных ХСН (1441 больных в обучающей и 1450 пациентов в валидационной выборке), не обнаружили прогностического потенциала NT-proBNP в отношении обоснованной шоковой терапии ИКД [25]. Наконец, Deng Yu, et al. (2022) пришли к выводу, что больные ХСН и высокими концентрациями NT-proBNP могут получить меньше пользы от имплантации ИКД, и это исследователи объяснили низкой вероятностью возникновения ВСС и высоким риском смерти от всех причин [26]. Исходя из представленных мнений, возможным объяснением наших результатов может стать гипотеза, согласно которой концентрация NT-proBNP в разных отрезных диапазонах может быть связана с риском развития разных клинически значимых событий, например, ЖТ и сердечно-сосудистой смерти. Такой подход, вероятно, позво-

лил бы разъяснить гетерогенность результатов разных исследователей, однако его обоснование требует накопления дополнительных данных, связанных со стратификацией рисков больных с ХСН и ФВ.

Ограничение исследования. К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер и длительный период набора больных. Идентификация эпизодов ЖТ была обусловлена величиной интервала детекции, запрограммированной в ИКД, что ограничивало диагностику аритмий с более низкой частотой сердечных сокращений.

Заключение

Использование современных статистических методов, отвечающих поставленным целям исследо-

вания, позволило получить прогностическую модель хорошего качества (AUC $0,750 \pm 0,058$). Рассчитанный коэффициент детерминации Найджелкерка (30,9%) указывает на необходимость совершенствования модели путем добавления новых потенциальных предикторов ЖТ, в т.ч. клинических факторов и результатов инструментальной диагностики. Доимплантационный скрининг концентраций NT-proBNP, sST-2 и га-лектин-3 может помочь в проведении персонализированной оценки аритмического риска у больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, направляемых на интервенционную первичную профилактику ВСС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
2. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? Eur Heart J. 2020;41:1757-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz553.
3. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминушый Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
4. Bessonova TO, Gorkavenko FV, Shchurov DG, et al. Cost-effectiveness and budget impact analyses of using implantable cardioverter-defibrillators in the Russian Federation. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoe-epidemiology. 2022;15(1):5-22. (In Russ.) Бессонова Т.О., Горкавенко Ф.В., Щуров Д.Г. и др. Клинико-экономический анализ и оценка влияния на бюджет применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармако-экономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(1):5-22. doi:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.130.
5. Smirnova EA, Sedykh EV. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2021;9:289-300. (In Russ.) Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021;9:289-300. doi:10.23888/hmj20192289-300.
6. Solovyeva EA, Blagova OV, Sedov VP, et al. Indications for implantation and efficiency of cardioverter-defibrillators in patients with dilated cardiomyopathy. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(2):54-62. (In Russ.) Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П. и др. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(2):54-62. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-2-54-62.
7. Matusik P, Bryll A, Matusik P, Popiela T. Ischemic and non-ischemic patterns of late gadolinium enhancement in heart failure with reduced ejection fraction. Cardiol J. 2021;28:67-76. doi:10.5603/CJ.a2020.0009.
8. Ilov NN, Nечepurenko AA, Shvartz RN. Predictive potential of blood biomarkers for subsequent ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: review. J Arrhythmology. 2022;29:58-69. (In Russ.) Илов Н.Н., Нечепуренко А.А., Шварц Р.Н. Возможности использования биомаркеров крови для прогнозирования вероятности возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка: обзор литературы. Вестник аритмологии. 2022;29(2):58-69. doi:10.35336/VA-2022-2-06.
9. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). M.: "MedPraktika-M". 2018. 247 p. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) М.: "Медпрактика-М". 2018. 247 с. ISBN: 978-5-98803-397-4.
10. Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. Rational Pharmacotherapy Cardiology. 2022;18(3):251-60. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А. и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):251-60. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-01.
11. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. Circulation. 2017;136:215-31. doi:10.1161/circulationaha.116.027134.

12. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117:1538-49. doi:10.1172/JCI30634.
13. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-6. doi:10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
14. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:827-40. doi:10.1038/nrd2660.
15. Nguyen M-N, Su Y, Vizi D, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. *Sci Rep*. 2018;8:8213. doi:10.1038/s41598-018-26115-y.
16. Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24. doi:10.1111/anec.12671.
17. Atabekov TA, Batalov RE, Sazonova SI, et al. Role of stimulating growth factor 2 and galectin-3 in predicting the ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2676. (In Russ.) Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И. и др. Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической кардиомиопатией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2676. doi:10.15829/1728-8800-2021-2676.
18. Akbulut T, Saylik F, Sipal A. The association of galectin-3 level with ventricular arrhythmias and left ventricular strain in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator. *Acta Cardiol*. 2021;1-7. doi:10.1080/00015385.2021.1968155.
19. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, et al. Predictors of total mortality and serious arrhythmic events in non-ischemic heart failure patients: The role of galectin-3. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117:531-41. doi:10.36660/abc.20200353.
20. Tada H, Ito S, Shinbo G, et al. Significance and Utility of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Patients with Idiopathic Ventricular Arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1395-403. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x.
21. Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11:1109-16. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.024.
22. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, et al. Protein Biomarkers Identify Patients Unlikely to Benefit From Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7:1084-91. doi:10.1161/CIRCEP.113.001705.
23. Prameswari HS, Putra ICS, Kamarullah W, et al. Role of N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a predictor of poor outcomes in patients with HFrEF receiving primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Open Heart*. 2023;10:e002225. doi:10.1136/openhrt-2022-002225.
24. Sroubek J, Matos J, Locke A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a specific predictor of appropriate device therapies in patients with primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2021;18:71-8. doi:10.1016/j.hrthm.2020.08.014.
25. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur*. 2021;23:887-97. doi:10.1093/europace/euab012.
26. Deng Y, Cheng S-J, Hua W, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Heart Failure Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.823076.