

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>

<https://elibrary.ru/crzmwe>

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^{1,2}, А.А.Нечепуренко², Р.Н.Шварц^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Бакинская ул., д. 121; ²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4; ³ЧУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, Астрахань, ул. Кубанская, д. 5М.

Действующая однофакторная шкала прогноза риска желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, по мнению большинства экспертов, не отвечает требованиям современной медицины и должна быть модифицирована. Такая позиция направляет усилия исследователей на поиск дополнительных прогностических факторов, к которым можно отнести биомаркеры крови, отражающие состояние кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса сердца, а также позволяющие оценить эндогенные и экзогенные влияния, оказываемые на эти структуры. Такие сведения могут оказаться важными для определения вероятности наличия в миокарде проаритмогенного субстрата и электрофизиологических условий, необходимых для реализации его потенциала.

Представленные в данном обзоре данные позволяют сделать вывод о том, что концентрации биомаркеров крови могут предоставить дополнительную информацию для оценки персонализированного аритмического риска, что должно помочь избежать клинической недооценки риска внезапной сердечной смерти и стать определяющим в принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; биомаркеры крови; желудочковые тахикардии; внезапная сердечная смерть.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Финансирование: отсутствует

Рукопись получена: 14.12.2021 **Исправленная версия получена:** 25.02.2022 **Принята к публикации:** 09.03.2022

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

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, Р.Н.Шварц - ORCID ID 0000-0003-1294-9646

Для цитирования: Илов НН, Нечепуренко АА, Шварц РН. 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. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>. <https://elibrary.ru/crzmwe>.

PREDICTIVE POTENTIAL OF BLOOD BIOMARKERS FOR SUBSEQUENT VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: REVIEW

N.N.Ilov^{1,2}, A.A.Nechepurenko², R.N.Shvartz^{1,3}

¹Astrakhan State Medical University, Russia, 121 Bakinskaya str; ²Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Roscha str; ³Private healthcare institution «Medical Care Facility», Russia, Astrakhan, 5M Kubanskaya str.

The current single-factor prognostic scale for the risk of ventricular tachyarrhythmia in patients with chronic heart failure and reduced left ventricle ejection fraction is considered by most experts to be inconsistent with modern medicine and should be modified. This position directs the efforts of researchers to search for additional prognostic factors, such as serum biomarkers. The last may reflect the state of cardiomyocytes and extracellular cardiac matrix, as well as endogenous and exogenous impacts to these structures. Such information may be important in determining the probability of the presence of myocardial pro-arrhythmic substrate and the electrophysiological conditions necessary to realize its potential.

The data presented in this review suggest that concentrations of serum biomarkers may provide additional information for the estimation of personalized arrhythmic risk, which should help to avoid the clinical underestimation of the risk of sudden cardiac death and be a determining factor in the decision to implant a cardioverter-defibrillator.

Key words: chronic heart failure; blood biomarkers; ventricular tachyarrhythmias; sudden cardiac death.

Conflict of Interests: all authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article

Funding: none

Received: 15.12.2021 **Revision received:** 25.02.2022 **Accepted:** 09.03.2022

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

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883, R.N.Shvartz - ORCID ID 0000-0003-1294-9646

For citation: Ilov NN, Nechepurenko 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. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(2): 58-69. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-2-06>.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смерти [1]. Так, в 2016 г. по причине кардиальной патологии умерло около 18 миллионов людей, что составило 30% от всех смертей за этот период. Одним из главных механизмов реализации летального исхода у этой категории больных является возникновение внезапной сердечной смерти (ВСС), как правило, вследствие индукции фатальных желудочковых тахикардий (ЖТ) [2]. В структуре причин, предрасполагающих к ВСС, лидирует ишемическая болезнь сердца и наследственные каналопатии. Между тем, доказано, что важным предиктором такого неблагоприятного исхода служит развитие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) [3].

Проведенные клинические исследования MADIT и SCD-HeFT продемонстрировали, что использова-

ние имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) у больных ХСН с ФВ левого желудочка (ЛЖ) менее 35%, имеющих высокий риск возникновения ЖТ, позволяет проводить эффективную профилактику ВСС как при ишемическом, так и при неишемическом происхождении сердечной недостаточности [4,5]. Полученные многообещающие данные легли в основу концепции профилактической имплантации ИКД, закрепленную в качестве I класса действующих международных и отечественных клинических рекомендаций [6, 7]. Между тем, реализация такого подхода показала, что ФВ ЛЖ не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью при выборе кандидатов на имплантацию ИКД с целью первичной профилактики ВСС [8]. Так, по данным F.Merchant и соавт., у 67% пациентов с ИКД (16930 больных) устройства не нанесли шоки в течение первых 5 лет после установки [9]. Было показано, что в случае имплантации с целью первичной профилактики ВСС неоправданная электротерапия ИКД наносится в среднем в 22% случаев [10].

В основе возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ могут лежать разные патофизиологические механизмы, включая повышенный автоматизм, триггерную активность и/или формирование re-entry [11, 12]. Электрофизиологические условия, необходимые для реализации этих сценариев, возникают при прогрессировании ХСН, ишемии и наследственных заболеваниях миокарда. Необходимый проаритмогенный субстрат появляется вследствие перестройки внеклеточного матрикса сердца (ВКМ) - соединительнотканного компонента, выполняющего функции информационного центра, накапливающего и транспортирующего сигнальные данные для всех клеток органа [13] (рис. 1). Считается, что

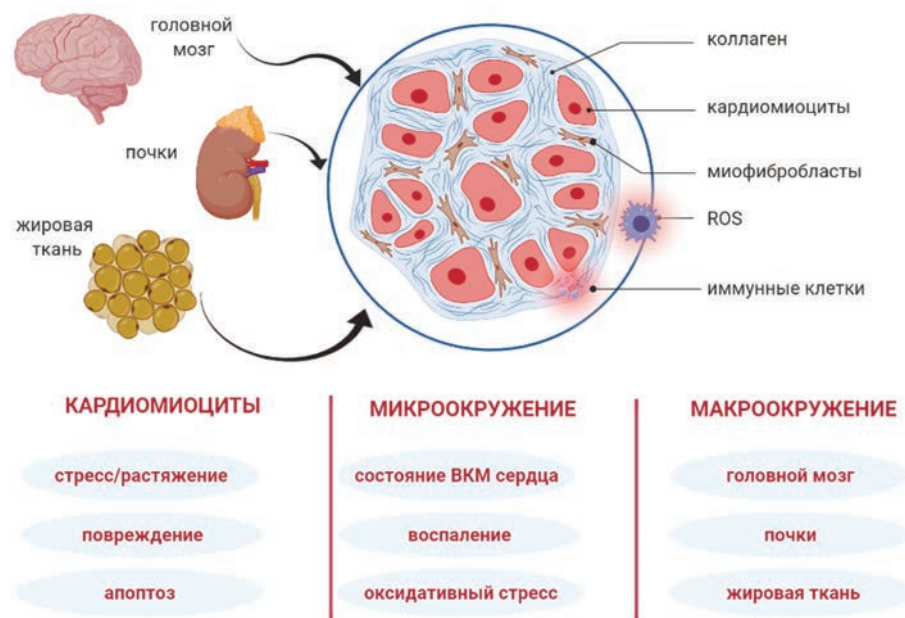


Рис. 1. Возможные механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса сердца у больных ХСНнФВ. Модифицировано из [21], создано с помощью BioRender.com. Триггеры, оказывая воздействие на кардиомиоциты, приводят к изменению структуры и функции миокарда (гипертрофии, апоптозу, нарушению внутриклеточного метаболизма, коррекции сократимости). Модификация микро- и макроокружения кардиомиоцитов инициирует возникновение и прогрессирование ХСН, создает идеальные условия для реализации аритмогенного сценария ВСС. Примечание: ROS - активные формы кислорода, ВКМ - внеклеточный матрикс сердца.

этот процесс инициируется миокардиальным стрессом, ишемией, некрозом и воспалением миокарда, протекающих при непосредственном участии различных биологических сигнальных протеинов [14]. Изменение концентрации этих агентов в крови может указывать на анатомо-функциональные преобразования ВКМ сердца, которые могут иметь проаритмогенный потенциал [15], и по этой причине может предоставить дополнительную информацию для проведения стратификации риска возникновения ЖТ [16].

Учитывая несоответствие действующих критериев отбора больных ХСНнФВ на имплантацию ИКД реальному риску возникновения жизнеугрожающих ЖТ [8], исследование прогностических возможностей таких биомаркеров приобретает особую актуальность. Целью данного обзора стало представление доступной информации о возможности использования циркулирующих в крови биомаркеров для прогнозирования вероятности возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ

Согласно определению, предложенному Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), «биомаркер - это определенный признак, который может использоваться как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или реакции на воздействие или вмешательство» [17].

D.A.Morrow и J.A. de Lemos сформулировали 3 критерия, определяющих перспективы клинического применения того или иного биомаркера [18]. В первую очередь, точное и воспроизводимое измерение должно быть доступно для клинициста по разумной стоимости и короткому периоду лабораторного анализа. Во-вторых, биомаркер должен предоставлять информацию, которую нельзя получить при тщательном клиническом осмотре. Наконец, полученные данные об уровне биомаркера должны иметь значение при принятии клинического решения. В реальности многие из биомаркеров, обсуждаемых в данном обзоре, не удовлетворяют всем трем критериям. Вместе с тем, стремительно развивающиеся технологии могут уже в ближайшем будущем изменить методики измерения концентраций, снизив финансовые затраты и продолжительность анализа. Поэтому, на наш взгляд, принципиальным критерием актуальности обсуждения того или иного агента должно быть наличие причинно-следственной связи между изменением его концентрации и наступлением клинически значимого события.

Несмотря на то, что биомаркеры давно привлекают внимание исследователей, единой классификации этих агентов не существует. R.M.Califf предложил в основу классификации положить возможность использования биомаркеров для оценки клинических исходов. В соответствии с этим выделяют диагностические, мониторируемые, фармакодинамические / реагентные, предиктивные, прогностические биомаркеры, а также биомаркеры вероятности / риска и безопасности [19]. По всей видимости, один и тот же агент в разных ситуациях можно отнести к разным категориям. Исходя из

этой позиции, более практичной кажется патофизиологическая классификация, основанная на механизме влияния на конечную точку, согласно которой выделяют биомаркеры воспаления, оксидативного и миокардиального стресса, повреждения миоцитов и фиброза, нейрогормоны [20]. С точки зрения патогенеза сердечного ремоделирования, на наш взгляд, более удобной в использовании является систематизация биомаркеров, основанная на наличии связей с кардиомиоцитами, их микро- и макроокружением [21].

Ежегодно описываются новые агенты, которые тестируются на предмет практического значения и потенциала внедрения в клинику. В этой связи появление единой номенклатуры этих агентов помогло бы систематизировать имеющиеся данные и помочь клиницисту разобраться в многообразии существующих биомаркеров.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОМАРКЕРОВ

Преимуществом использования биомаркеров служит возможность оценить вероятность наступления неблагоприятного клинического события, применительно к обсуждаемому вопросу - возникновению устойчивых ЖТ. Появление высокочувствительных методов определения концентраций биомаркеров у больных ХСНнФВ позволило предположить, что данную информацию можно использовать для расчета персонализированного аритмического риска. Это должно помочь избежать клинической недооценки риска ВСС и стать определяющей в принятии решения об имплантации ИКД.

Биомаркеры, ассоциированные с состоянием кардиомиоцитов

Миокардиальный стресс/растяжение

Одними из первых биомаркеров, нашедших применение у больных ХСН, стали натрийуретические пептиды (НУП), особенно В-тип - мозговой натрийуретический пептид (BNP), который выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде предшественника прогормона (проBNP). При его расщеплении образуется биологически активная аминокислота BNP и инертная N-концевая проBNP (NT-proBNP), уровень которых позволяет не только прогнозировать клиническую декомпенсацию ХСН, но и проводить стратификацию риска возникновения нежелательных клинических событий у больных ХСНнФВ [22].

Известно, что под действием НУП происходит расширение приносящих и сужение выносящих артериол, увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, ингибируется реабсорбция натрия и воды. Точка приложения НУП по отношению к структуре ВКМ сердца, по всей видимости, связана с ингибированием секреции ренина и альдостерона, подавлением активности симпатической нервной системы [23]. Таким образом, повышенные концентрации НУП могут указывать на усиление активности процессов пролиферации и гипертрофии миокарда, результатом чего может стать появление проаритмогенного субстрата ЖТ [24].

В исследовании, включавшем 521 пациента с перенесенным инфарктом миокарда, уровень НУП указывал на риск последующих эпизодов ВСС, независимо от клинических показателей и ФВ ЛЖ (ОР=3,39; 95% ДИ=1,22-9,45; $p=0,037$) [25]. Другие авторы доказали, что у больных ХСН с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 20%) повышение уровня НУП ассоциируется с высоким риском ВСС только при исходно увеличенной продолжительности интервала QTc на ЭКГ (ОШ=1,63; 95% ДИ=0,54-5,12; $p<0,001$) [26]. В ряде работ указывается как на наличие ассоциаций между высокими концентрациями НУП и возникающими ЖТ, в том числе у больных ХСНнФВ с ранее имплантированными ИКД (табл. 1), так и приводятся противоположные данные [27, 28]. Большие прогностические надежды, возлагаемые на НУП, оказались во многом переоцененными, в том числе из-за большой вариабельности концентрации этих агентов при разных клинических ситуациях. По этой причине в настоящее время все чаще высказывается мнение о том, что клиническое значение изучения НУП находится в плоскости выявления и оценки степени миокардиального стресса и декомпенсации сердечной недостаточности [29].

Стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST-2) принадлежит к семейству интерлейкиновых рецепторов и имеет 2 изоформы: растворимую (sST-2) и рецепторную, встроенную в клеточную мембрану и выполняющую функцию рецептора для интерлейкина-33. Считается, что sST-2 - это биомаркер фиброза, воспаления симпатической гиперактивации и миокардиального стресса, высокие концентрации которого (более 36,3 нг/мл) ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами ХСН. В субанализе исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial - Cardiac Resynchronization Therapy) увеличение растворимой формы стимулирующего фактора роста (sST-2) более 35 нг/мл выступало в качестве независимого предиктора ВСС или устойчивого пароксизма ЖТ [30]. К похожим выводам пришли и в исследовании HF-ACTION [31].

В литературных обзорах, посвященных изучению прогностического потенциала sST-2 у пациентов ХСН часто используют данные D.A.Pascual-Figal и соавт., доказавших, что увеличение концентрации этого биомаркера более 15 нг/мл в 4,56 раз повышало вероятность возникновения ВСС (95% ДИ: 1,31-1,59; $p=0,017$), а при сочетании высокого уровня NT-proBNP и sST-2 это фатальное событие возникало у 74% исследованных больных ХСН [32]. При этом не всегда указывается, что исследовались больные с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, в связи с чем полученные результаты с высокой долей вероятности не могут быть распространены на когорту больных ХСНнФВ.

Повреждение кардиомиоцитов

Тропонины - самый часто используемый в клинике маркер некроза миокарда. В большинстве опубликованных работ высказывается мнение о том, что исследование их концентраций у больных ХСН не может предоставить достоверной информации для определения риска будущих аритмических событий (табл. 1).

Апоптоз кардиомиоцитов

После повреждения кардиомиоцитов в кровь выделяются окисленные продукты и белки ВКМ, которые активируют провоспалительные реакции. Воздействие провоспалительных цитокинов приводит к активации фибробластов и кардиомиоцитов очага воспаления, инициации механизмов апоптоза, одним из маркеров которого является сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (Heart-type fatty acid binding protein; H-FABP). Повышенные концентрации этого биомаркера ассоциируются с высокой вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая возникновение ЖТ [14]. Было продемонстрировано, что в соответствии с уровнем H-FABP в крови больных ХСН можно проводить стратификацию риска: концентрации выше 4,3 нг/мл могут выступать в качестве независимого прогностического фактора нанесения оправданной электротерапии ИКД и сердечной смерти [33].

Другие известные биомаркеры миокардиального апоптоза (растворимый FAS-лиганд; ростовой фактор дифференцировки 15), вероятно, могут использоваться для оценки характера течения ХСН, особенно у больных с ишемической болезнью сердца, при этом представленные в литературе данные о прогностическом значении их концентраций в крови в отношении будущих ЖТ противоречивы [21, 34].

Биомаркеры микроокружения

Состояние ВКМ сердца

Проведенные исследования продемонстрировали, что в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изменяются концентрации ферментов, регулирующих состав ВКМ сердца: нарушается нормальное соотношение матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [35], повышается количество провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, С-реактивный белок, галектин-3), запускающих синтез металлопротеиназ [36]. Это приводит к прогрессированию фиброза и формированию анатомо-электрофизиологического субстрата для возникновения ЖТ.

Перспективным направлением в отношении биохимических маркеров, обладающих прогностической значимостью для возникновения ЖТ, является определение уровня продуктов обмена коллагена (С-терминальный пропептид коллагена типа 1, С-терминальный телопептид коллагена типа 1, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ), указывающих на структурную перестройку ВКМ. Было продемонстрировано, что уровень этих маркеров в периферической крови коррелирует со степенью фиброза миокарда и имеет ассоциации с вероятностью нанесения оправданной ИКД терапии у больных ХСНнФВ [37].

Известными триггерами, инициирующими фиброз миокарда, являются гипоксия, хроническое воспаление и гемодинамическое перерастяжение миокарда. Под влиянием этих факторов воспалительные клетки миокарда начинают экспрессировать ряд сигнальных протеинов, активирующих фибробласты и инициирующих ремоделирование ВКМ сердца. Одним из таких биомар-

Основные клинические исследования, изучающие возможности использования биомаркеров крови для прогноза ЖТ у больных ХСНнФВ (см. продолжение)

Таблица 1.

Авторы	БК	Число пациентов	Показания к ИКД	АКТ	Дизайн	ДН	РКТ	Результат
Verma и соавт., 2006 [69]	СРБ, BNP	345 (ИКМП 245 - 71%; ДКМП 59 - 11%)	ПП 179 (52%)	ОЭ ИКД	ОП	13±5 мес.	63 (18%)	В составе многофакторной модели BNP (уровень выше 50 перцентиля) прогнозировал риск оправданной электроterapiи ИКД в 2,2 раза (95% ДИ: 1,07-4,71; p =0,04)
Manios и соавт., 2005 [70]	NT-proBNP	35 (ИКМП)	ПП 35 (100%)	ОЭ ИКД	ОП	12 мес.	11 (31%)	Уровень NT-proBNP (отсечка 880 пмоль/л) показал положительный прогностический потенциал в 80%, отрицательный предиктивный потенциал - в 88% случаев (чувствительность 73%, специфичность - 88%)
Klingenberg и соавт., 2006 [71]	NT-proBNP	50 (ИКМП)	ПП 34 (68%)	ОЭ ИКД	ОП	12 мес.	16 (32%)	NT-proBNP - единственный независимый предиктор нанесения электроterapiи ИКД (ОР=7,74; 95% ДИ: 1,81-33,17; p=0,024)
Christ и соавт., 2007 [27]	BNP	123	ПП 111 (31%)	ОЭ ИКД	ОП	25 мес.	16 (13%)	Влияние уровня BNP на вероятность возникновения конечной точки выявлено не было.
Scott и соавт., 2011 [28]	NT-proBNP, sST-2, GDF-15, СРБ, IL-5	156 (ИКМП 119 - 76%; НКМП 28 - 18%)	ПП 58 (37%)	ОЭ ИКД	ОП	15±3 мес.	47 (30%)	При проведении многофакторного анализа концентрации NT-proBNP имели предиктивный потенциал только в подгруппе больных со вторичной профилактикой ВСС (ОШ=2,43; 95% ДИ: 1,09-5,42; p=0,03), но не при первичной профилактике ВСС (ОШ=1,93; 95% ДИ: 0,72-5,20; p = 0,19).
Levine и соавт., 2014 [72]	BNP	403	ПП (100%)	ОЭ ИКД	ДР	Медиана 806 дней	109 (27%)	Была выявлена взаимосвязь между уровнями BNP, NT-proBNP (верхние квартили) и вероятностью возникновения конечной точки (ОШ=4,74; p=0,01 и ОШ=12,9; p<0,001; соответственно).
	NT-proBNP	161				Медиана 635 дней	38 (23,5%)	
Sardu и соавт., 2018 [73]	СРБ, IL-6, сTn I, СК-МВ, BNP, sST-2	206 (ИКМП 135 - 65,5%)	ПП 206 (100%)	ОЭ ИКД	МП	12 мес.	67 (32,5%)	В составе многофакторной модели предиктивные возможности выявлены в отношении ST-2 (ОШ=1,021; 95% ДИ: 1,007-1,260; p=0,001); BNP (ОШ=1,005; 95% ДИ: 1,001-1,160; p=0,028); СРБ (ОШ=1,833; 95% ДИ: 1,678-1,993; p=0,028)
May В.М. и соавт., 2022 [34]	GDF-15	148 (НКМП 148 - 100%)	-	ОЭ ИКД; ВСС	ОП	42 мес.	28 (19%)	Повышенный уровень ассоциировался с риском наступления конечной точки (ОШ=1,14, 95% ДИ: 1,01-1,28; p=0,03)

Таблица 1.
Основные клинические исследования, изучающие возможность использования биомаркеров крови для прогноза ЖТ у больных ХСНнФВ (продолжение)

Авторы	Исследуемые БК	Число пациентов	Показания к ИКД	АКТ	Дизайн	ДН	РКТ	Результат
Daidoji и соавт., 2012 [33]	H-FABP	107 (ИКМП 22 - 21%)	ПП 39 (36%)	ОЭ ИКД; смерть	ОП	Медиана 33,6 мес	33 (30,8%)	Уровень выше 4,3 нг/мл - независимый прогностический фактор нанесения оправданной электротерапии ИКД и сердечной смерти
Zhou и соавт., 2019 [52]	ГГТ	140 (ИКМП 36 - 25,7%)	ПП 25 (17,9%)	ЖТ, ОЭ ИКД	ОР	44±17 мес.	ЖТ - 78 (55,7%); электро-терапия ИКД - 50 (35,7%)	Уровень ГГТ ≥56 Ед/л ассоциировался с ЖТ ($p < 0,001$), и обособленной электротерапией ИКД ($p = 0,006$)
Kapourakis и соавт., 2010 [37]	ММР-1, TIMP-1, C-ТПП-1	70 (НКМП)	ПП 70 (100%)	ОЭ ИКД	ОП	1 год	14 (20%)	Доимплантационные уровни всех изучаемых биомаркеров крови были значительно выше в группе больных с ОЭ ИКД
Akbulut и соавт., 2021 [44]	Галектин-3	92 (НКМП)	н/д	ЖТ, ФЖ	ОП	н/д	н/д	Галектин-3 - независимый предиктор любой желудочковой тахикардии

Примечание: БК - биомаркеры крови; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; АКТ - аритмическая конечная точка; ДН - длительность наблюдения; РКТ - регистрация конечной точки; СРБ - С-реактивный белок; BNP - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа); sST-2 - растворимая форма стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2; GDF-15 - ростовой фактор дифференцировки 15; IL - интерлейкин; сГп - кардиоспецифический тропонин; H-FABP - сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты; СК-МВ - кретикиназа МВ; ММР - матриксные металлопротеиназы; TIMP - тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; C-ТПП-1 - C-терминальный телопептид коллагена-1; ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза; ИКМП - ишемическая кардиомиопатия; НКМП - неишемическая кардиомиопатия; ДКМП - дилатационная кардиомиопатия; ПП - первичная профилактика; н/д - нет данных; ОЭ - оправданная электротерапия; ВСС - внезапная сердечная смерть; ЖТ - желудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; ОП - одностороннее проспективное; ДР - двухстороннее ретроспективное; МП - многоцентровое проспективное; ОР - одностороннее ретроспективное; ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал

кером является галектин-3 - растворимый β -галактозидаза-связывающий гликопротеин, высвобождаемый активированными сердечными макрофагами [38].

В целом, анализ литературы свидетельствует, что уровень галектина-3 повышается при воспалительных и пролиферативных процессах. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об участии этого биомаркера в стимуляции альдостеронассоциированного фиброза и ремоделирования миокарда ЛЖ [39, 40]. Более того, некоторые авторы указывают на существование прямой положительной корреляции между концентрацией галектина-3 в крови и наличием в миокарде аритмогенного субстрата [41], способного манифестировать жизнеугрожающими ЖТ [42] и вызывать аритмический шторм [43].

Отечественные исследователи на относительно небольшой когорте больных ишемической кардиомиопатией (40 пациентов) продемонстрировали, что увеличение концентрации галектина-3 $>10,95$ нг/мл является независимым предиктором будущих устойчивых ЖТ ($p=0,044$) [16]. Похожие результаты были представлены Таууар Акбулут и соавт. При разделении 92 пациентов с неишемической кардиомиопатией в зависимости от концентрации галектина-3 в крови, была выявлена более высокая частота возникновения неустойчивых ЖТ, устойчивых ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ) в группе с повышенным уровнем изучаемого биомаркера ($p < 0,0001$; $p < 0,002$; $p < 0,026$; соответственно) [44].

Группа авторов из Бразилии представила противоположные результаты, согласно которым повышенный уровень галектина-3 у больных ХСНнФВ неишемического генеза (148 пациентов, медиана наблюдения - 941 день), определяемый сразу после включения в исследование, не выступал в качестве предиктора будущих больших аритмических событий (устойчивых ЖТ, оправданной электротерапии ИКД, эпизода ВСС), хотя и ассоциировался с общей летальностью [45]. Не было выявлено ассоциаций галектина-3 с риском ВСС и в другом исследовании, включившем 1440 больных ХСН [46].

Воспаление

Воспаление является универсальной реакцией на действие различных повреждающих факторов. У больных ХСНнФВ воспалительные реакции участвуют в повреждении кардиомиоцитов, играют важную роль в реализации их апоптоза и перестройке ВКМ сердца. Выраженность воспалительного ответа в каждом конкретном случае определяется взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов, а по изменению их концентрации в крови можно судить о характере течения ХСН [47].

В ходе исследования CAMI-GUIDE, проведенного на 300 больных с ИКД, была исследована прогностическая роль С-реактивного белка в отношении развития ВСС или ЖТ/ФЖ у больных с ишемической болезнью сердца с ФВ ЛЖ менее 30% [48]. По данным двухлетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована в 17,3%. Было доказано, что повышение С-реактивного белка более 3 мг/л не ассоциируется с ВСС или ЖТ/ФЖ, однако эта информация может использоваться для прогнозирования смертности от ХСН.

К похожим выводам пришли и в другом крупном исследовании PROSE-ICD (было включено 1189 пациентов, срок наблюдения составил 4 года): было выявлено, что повышение уровня биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), равно как и биомаркеров нейрогуморальной активации и повреждения кардиомиоцитов (proBNP и сердечный тропонин Т) увеличивает риск смерти, но не предсказывает развитие электротерапии ИКД [49].

Оксидативный стресс

Кислород является необходимым элементом нормальной жизнедеятельности клетки, который активирует большое число внутриклеточных ферментов. Однако в процессе метаболизма небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид анионы (высокотоксичные кислородные радикалы). Активные формы кислорода (reactive oxygen species - ROS) вызывают разрушение внутриклеточных структур, инициируя оксидативный стресс.

В эксперименте было показано, что ROS, оказывая влияние на внутриклеточные ионные каналы, удлиняет продолжительность потенциала действия (ППД), усиливая триггерный потенциал аритмогенного субстрата [50]. Возникающая в разных участках миокарда дисперсия ППД создает условия и для возникновения ЖТ с механизмом re-entry. Помимо описанных механизмов, аритмогенные эффекты оксидативного стресса реализуются через нарушение межклеточных контактов и дезорганизацию ВКМ сердца [51].

В контексте изучаемого вопроса определенный интерес может представлять гамма-глутамилтрансфераза - один из маркеров неэффективности антиоксидантной защиты, повышение концентрации которого в крови указывает на усиление оксидативного стресса. Y.Zhou с соавт. в своем проспективном исследовании пришли к выводам о том, что концентрация гамма-глутамилтрансферазы ≥ 56 Ед/л может предсказывать высокую вероятность будущих ЖТ и оправданной электротерапии ИКД [52].

Биомаркеры макроокружения

Адипокины

Ожирение является известным фактором сердечно-сосудистого риска. Наиболее опасно абдоминальное ожирение, при котором гипертрофия и гиперплазия адипоцитов приводит к повышению количества макрофагов и увеличению секреции веществ с гормоноподобным действием - адипокинов. Молекулярные механизмы, объясняющие связь ожирения с повышенной готовностью к возникновению ЖТ до конца не раскрыты. Предполагается, что прямое влияние связано с жировой инфильтрацией миокарда, инициирующей фибротическое ремоделирование. Повышенная секреция адипокинов приводит к вегетативной дисфункции, усиливает локальное воспаление, оксидативный стресс и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [53].

В литературе имеются данные о связи повышенного уровня адипонектина с патологическим удлинением скорректированного интервала QT на электрокардиограмме - признака электрической нестабильности миокарда [54]. В эксперименте был доказан вклад лептина в возникновение и поддержание ишемической ЖТ [55].

Нейрогормоны

Прогрессирование ХСН приводит к гиперактивности нейрогуморальных систем как компенсаторный ответ на ухудшающуюся систолическую функцию ЛЖ. Выделяющиеся в кровь нейрогормоны (адреналин, норадреналин, адреномедуллин, копептин, ренин, ангиотензин II, альдостерон) усиливают сократимость миокарда, но, вместе с тем, повышают ЧСС и ППД, удлиняют рефрактерный период желудочков, меняют физиологическое направление распространения реполяризации, формируя региональную электрическую неоднородность [56].

Несмотря на то, что при подготовке данного обзора, мы не смогли обнаружить работы, указывающие на корреляцию между концентрацией этих биомаркеров в крови и риском возникновения ЖТ у больных ХСНнФВ, имеющиеся крупные клинические исследования, показавшие эффективность медикаментозной нейрогормональной блокады в профилактике ЖТ [57], могут свидетельствовать о наличии такой взаимосвязи.

В эксперименте было показано, что при повышенном уровне ангиотензина II у мышей отмечались выраженная гипертрофия миокарда, брадикардия, обусловленная нарушением атриовентрикулярной проводимости и повышенной склонностью к внезапной аритмической смерти [58].

Повышенная секреция альдостерона у больных ХСН в первую очередь является причиной электролитного дисбаланса, помимо этого, в лабораторных исследованиях было доказано, что повышенные концентрации альдостерона способствуют фиброзу миокарда, дисфункции эндотелия и периваскулярному фиброзу, а также повышению активности симпатической части вегетативной нервной системы [59].

Маркеры функции почек

Пациенты с хронической болезнью почек относятся к группе высокого риска ЖТ [60]. 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 трубках. Запускающийся патофизиологический каскад формирует стойкую артериальную гипертензию и вызывает гипертрофию миокарда - анатомический субстрат для возникновения ЖТ. R.Deo и соавт. исследовали гипотезу о наличии связи между уровнем почечных маркеров и риском ВСС. Проанализировав результаты длительного наблюдения (10 лет) авторы установили, что почечная дисфункция, оцененная по концентрации цистатина С (но не по уровню креатинина либо скорости клубочковой фильтрации), имела связь с эпизодом ВСС в будущем [61].

Почки являются важным органом, участвующим в поддержании постоянного электролитного состава крови. Соответственно, при нарушении функции почек физиологический баланс электролитов нарушается, что вызывает деполяризацию мембранного потенциала покоя, снижение активности натриевых каналов, укорочение потенциала действия. Тем не менее, эффективный рефрактерный период удлиняется, продолжаясь после

завершения реполяризации (постреполяризационная рефрактерность). Гиперкалиемия и гипокальциемия, развивающиеся при хронической болезни почек, на ЭКГ могут манифестировать удлинением интервала QT, клинически проявляться брадисистолой, ускоренным узловым ритмом и даже фибрилляцией желудочков [62].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ВСС

Несомненный интерес к новым предикторам ВСС, среди которых часто упоминают биомаркеры крови, объясняется несовершенством действующей системы стратификации аритмического риска, регламентирующей показания к имплантации ИКД как к самому эффективному средству профилактики этого исхода ХСН. Представленный в данном обзоре материал позволяет с оптимизмом относиться к этой перспективе, особенно в случае использования для решения задачи комбинации клинических, инструментальных и лабораторных прогностических факторов. К примеру, известная модель Seattle Heart Failure Model, созданная для оценки выживаемости больных ХСН и валидированная для прогнозирования ВСС у этой категории пациентов [63], предлагает клиницисту использовать для этого целый комплекс показателей, включая уровень гемоглобина, натрия и холестерина. В другую прогностическую модель помимо пола, расы, ряда анамнестических данных и ЭКГ признаков была добавлена информация о содержании в крови биомаркера NT-proBNP [64].

Вероятно, сочетание нескольких лабораторных показателей повышает диагностическую ценность прогностического алгоритма. Так, авторы исследования MUSIC в соответствии с полученными результатами создали модель, позволяющую рассчитать индивидуальный риск ВСС у больного ХСН. Для расчета риска использовались клиренс креатинина, NT-proBNP и тропонин, прогнозируемая и реальная частота ВСС составили 91,7% и 89,6% соответственно [65]. В то же время при проверке гипотезы о возможном прогностическом значении уровней калия, натрия, креатинина и гемоглобина в крови пациентов с ХСН в ходе международного многоцентрового исследования ATLAS было установлено, что только величина креатинина может выступать в качестве независимого предиктора ВСС ($p < 0,05$) [66]. P.A.Scott и соавт, исследовав сразу 5 разных биомаркеров сделали вывод о том, что концентрации NT-proBNP и sST2 могут в будущем оказаться полезными для определения вероятности выживания после нанесенной электротерапии ИКД [28], при этом достоверных результатов о наличии связи между уровнем биомаркеров в крови и риском первичного возникновения ЖТ авторами получено не было (табл. 1).

Большие надежды можно возлагать на изучение биомаркеров крови в сочетании с исследованием инструментальных предикторов ЖТ, самым важным из которых в настоящее время считается отсроченное накопление методика хелатных солей гадолиния во время контрастной МРТ сердца (late gadolinium enhancement, LGE) [67]. Было доказано наличие прочных ассоциаций

между концентрациями N-терминального пропептида I и 3 типа проколлагена, галектина-3, ST-2 и наличием очагов накопления контраста в миокарде, что, по мнению исследователей, указывает на возможности совместного использования данных маркеров для более точной диагностики миокардиального фиброза [68].

На наш взгляд, существенным недостатком разработанных в ближайшие годы многофакторных прогностических моделей, использующих данные клинических, лабораторных и инструментальных методик, является относительно небольшое число участников. Представленные в литературе крупные клинические исследования, посвященные рассматриваемому вопросу, как правило, носят ретроспективный характер и не позволяют включить в многофакторный анализ результаты современных методик кардиовизуализации, которые можно выполнить в настоящее время. Немаловажно, что во многих из них регистрация конечных точек проводилась без использования средств длительного мониторинга ритма. По этой причине, с одной стороны, часть летальных эпизодов могла быть неверно интерпретирована как ВСС, с другой стороны, возникающие ЖТ при отсутствии влияния на гемодинамику могли быть не диагностированы. Приведенные доводы в лишний раз подчеркивают актуальность выполнения исследовательских работ в условиях запроса

на модификацию существующей системы стратификации аритмического риска больных ХСНнФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является точная стратификация риска. Действующая однофакторная шкала прогноза риска ЖТ у больных ХСН, по мнению большинства экспертов, не отвечает требованиям современной медицины и должна быть модифицирована. Представленные в данном обзоре данные позволяют рассматривать возможность использования биомаркеров крови в будущих прогностических алгоритмах.

На сегодняшний день перспектива обнаружения единственного биомаркера крови, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью для решения этих задач, кажется маловероятной. Это направляет исследовательский поиск в сторону создания диагностических панелей биомаркеров, способных дать оценку разным патофизиологическим механизмам ЖТ. По всей видимости, информация о биомаркерах крови может дополнить результаты инструментального поиска субстрата желудочковых аритмий (ультразвуковые методики, контрастная магнитно-резонансная томография сердца) и повысить диагностическую ценность многофакторных прогностических моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Heal*. 2019;7: e1332-45. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3).
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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz553>.
3. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Reduced Ejection Fraction, Sudden Cardiac Death, and Heart Failure Death in the Mode Selection Trial (MOST): Implications for Device Selection in Elderly Patients with Sinus Node Disease. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2008;19(11): 1160-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01209.x>.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002;346: 877-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352: 225-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
6. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42: 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
8. Илов НН, Пальникова ОВ, Стомпель ДР, и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1): 3959. [Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
9. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life. *J Am Heart Assoc*. 2014;3. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001289>.
10. Amara N, Boveda S, Defaye P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *EP Eur*. 2017;20: 65-72. <https://doi.org/10.1093/europace/euw379>.
11. Paar V, Jirak P, Larbig R, et al. Pathophysiology of Calcium Mediated Ventricular Arrhythmias and Novel Therapeutic Options with Focus on Gene Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20: 5304. <https://doi.org/10.3390/ijms20215304>.
12. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden car-

- diac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *Eur Heart J*. 2015;36: 2793-28671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
13. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Circ Res*. 2019;125: 117-46. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>.
14. Shomanova Z, Ohnewein B, Schernthaner C, et al. Classic and Novel Biomarkers as Potential Predictors of Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *J Clin Med*. 2020;9: 578. <https://doi.org/10.3390/jcm9020578>.
15. Tsu-Juey W, J.C OJ, Chun H, et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1 87-96. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00184-3).
16. Атабеков ТА, Баталов РЕ, Сазонова СИ, 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. [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.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2676>.
17. FDA-NIH Biomarker Working Group et al. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. - 2016. PMID 27010052
18. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation*. 2007;115: 949-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>.
19. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243: 213-21. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
20. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358: 2148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0800239>.
21. Gopal DM, Sam F. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction—Insight into Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6: 516-27. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9462-3>.
22. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14: 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.002>.
23. Burger AJ. A Review of the Renal and Neurohormonal Effects of B-Type Natriuretic Peptide. *Congest Hear Fail*. 2005;11: 30-8. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2005.03794.x>.
24. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00553.x>.
25. Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkilä TH, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5): 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.048>.
26. Vrtovec B, Knezevic I, Poglajen G, et al. Relation of B-Type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure to Sudden Cardiac Death in Patients With and Without QT Interval Prolongation. *Am J Cardiol*. 2013;111: 886-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.041>.
27. Christ M, Sharkova J, Bayrakcioglu S, et al. B-type natriuretic peptide levels predict event-free survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur J Heart Fail*. 2007;9: 272-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.07.004>.
28. Scott PA, Townsend PA, Ng LL, et al. Defining potential to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: The role of biomarkers. *Europace*. 2011;13: 1419-27. <https://doi.org/10.1093/europace/eur147>.
29. Shah NN, Ayyadurai P, Saad M, et al. Galectin-3 and soluble ST2 as complementary tools to cardiac MRI for sudden cardiac death risk stratification in heart failure: A review. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2020;9: 204800402095784. <https://doi.org/10.1177/2048004020957840>.
30. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, et al. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res*. 2016;9: 421-8. <https://doi.org/10.1007/s12265-016-9713-1>.
31. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2014;2: 260-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.12.004>.
32. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 2174-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.041>.
33. Daidoji H, Arimoto T, Nitobe J, et al. Circulating Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Levels Predict the Occurrence of Appropriate Shocks and Cardiac Death in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Card Fail*. 2012;18: 556-63. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.04.006>.
34. May BMM, Kochi ANN, Magalhães APAPA, et al. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15) as a predictor of serious arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2022;70: 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.10.002>.
35. Kwon JS, Kim YS, Cho AS, et al. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Life Sci*. 2014;101: 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.02.009>.
36. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Adv Clin Chem*. 2019;93: 63-113. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.002>.
37. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum Markers of Collagen Turnover Predict Future Shocks in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients With Dilated Cardiomyopathy on Optimal Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: 2753-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.040>.
38. Шаленкова МА, Требунский КС, Колосова КС. Новый биомаркер галектин-3: возможности применения для диагностики и прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. *Лечение и профилактика*. 2019;9 (3): 47-52. [Shalenkova M.A., Tre-

- bunskii K.S., Kolosova K.S. Novyi biomarker galektin-3: vozmozhnosti primeneniya dlya diagnostiki i prognoza techeniya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i boleznei pochk. *Lechenie i profilaktika*. 2019;9(3): 47-52].
39. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7: 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0004-x>.
 40. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;184: 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.008>.
 41. 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. <https://doi.org/10.1111/anec.12671>.
 42. Oz F, Onur I, Elitok A, et al. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol*. 2017;72: 453-9. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1335371>.
 43. Erdogan O, Karaayvaz E, Erdogan T, et al. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3. *Rev Port Cardiol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.REPC.2020.12.013>.
 44. 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. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1968155>.
 45. 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. <https://doi.org/10.36660/abc.20200353>.
 46. Zhang Y, Zhang R, An T, et al. The Utility of Galectin-3 for Predicting Cause-Specific Death in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21: 51-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.10.006>.
 47. Гаспарян АЖ, Шлевков НБ, Скворцов АА. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4): 101-108. [Gasparyan AZ, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60: 101-8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n478>.
 48. Biasucci LM, Bellocci F, Landolina M, et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study. *Eur Heart J*. 2012;33: 1344-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr487>.
 49. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001705>.
 50. Beresewicz A. Alterations in electrical and contractile behavior of isolated cardiomyocytes by hydrogen peroxide: Possible ionic mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23: 899-918. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)90133-7](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)90133-7).
 51. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/9656078>.
 52. Zhou Y, Zhao S, Chen K, et al. Predictive value of gamma-glutamyltransferase for ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19: 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1114-3>.
 53. Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, et al. Linking Arrhythmias and Adipocytes: Insights, Mechanisms, and Future Directions. *Front Physiol*. 2018;9: 1-12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01752>.
 54. Wu CC, Chang CS, Hsu CC, et al. Elevated plasma adiponectin levels are associated with abnormal corrected QT interval in patients with stable angina. *Int Heart J*. 2020;61: 29-38. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-270>.
 55. Yuhong W, Lilei Y, Huang HB. GW28-e1210 Leptin promotes acute ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: C49-C49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.167>.
 56. Kiuchi MG, Nolde JM, Villacorta H, et al. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure-Targeting the Sympathetic Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20102430>.
 57. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377: 41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal609758>.
 58. Caron KMI, James LR, Kim H-S, et al. Cardiac hypertrophy and sudden death in mice with a genetically clamped renin transgene. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101: 3106-11.
 59. Сокольская МА. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти. *Анналы Аритмологии*. 2006;4: 49-56. [Sokol'skaya MA. Aldosterone antagonists at prevention of sudden cardiac death. *Annali arrhythmologii*. 2006;4: 49-56. (In Russ.)]
 60. Weidner K, Behnes M, Weiß C, et al. Impact of chronic kidney disease on recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients. *Heart Vessels*. 2019;34: 1811-22. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01415-z>.
 61. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and Sudden Cardiac Death Risk in the Elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3: 159-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.875369>.
 62. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, et al. Hyperkalemia revisited. *Texas Hear Inst J*. 2006;33(1): 40-47.
 63. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of Mode of Death in Heart Failure. *Circulation*. 2007;116: 392-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103>.
 64. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFREF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Clin Res Car-*

- diol.* 2021;110: 1334-49. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01888-x>.
65. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30: 1088-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp032>.
66. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart.* 2003;89(1): 42-48. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.42>
67. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9: 1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>.
68. Lepojärvi ES, Piira O-P, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol.* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00200>.
69. Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart.* 2006;92: 190-5. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.058198>.
70. Manios EG, Kallergis EM, Kanoupakis EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts ventricular arrhythmogenesis in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Chest.* 2005;128: 2604-10. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2604>.
71. Klingenberg R, Zugck C, Becker R, et al. Raised B-type natriuretic peptide predicts implantable cardioverter- defibrillator therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92: 1323-4. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.076117>.
72. 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.024>.
73. Sardu C, Marfella R, Santamaria M, et al. Stretch, injury and inflammation markers evaluation to predict clinical outcomes after implantable cardioverter defibrillator therapy in heart failure patients with metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00758>.