

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ
ВСЛЕДСТВИЕ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИН.Н.Илов^{1,2}, С.А.Бойцов³, О.В.Пальникова², М.Г.Терентьева², А.А.Нечепуренко²¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;²ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15А

Цель. Оценить диагностическую значимость клинических показателей и величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) для прогнозирования вероятности наступления смерти вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) в течение года после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Материал и методы исследования. В исследование было включено 384 больных ХСН NYHA 3-4 функционального класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которым планировалось проведение имплантации ИКД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. После имплантации ИКД включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение года (визиты в клинику через 3, 6, 12 месяцев). Оценивалась первичная конечная точка - смерть по причине ОДСН.

Результаты. В ходе однолетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 38 больных (10%). При однофакторной логистической регрессии выделено 5 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились: наличие артериальной гипертензии (АГ) и ожирения в анамнезе, значение ФВ ЛЖ Simpson, ФВ ЛЖ Simpson $\leq 28\%$ и величина систолического артериального давления. По результатам многофакторного регрессионного анализа была разработана прогностическая модель, в состав которой вошло три фактора, имеющие максимальные уровни статистической значимости: наличие в анамнезе АГ, ожирения и ФВ ЛЖ $\leq 28\%$. Диагностическая эффективность модели составила 69,5% (чувствительность 78,9% специфичность 68,5%).

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на то, что основным предиктором однолетней летальности по причине ОДСН у изучаемой когорты больных ХСНнФВ 3-4 ФК является ФВ ЛЖ $\leq 28\%$. Наличие в анамнезе АГ и ожирения ассоциировались с лучшим прогнозом для жизни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; острая декомпенсация сердечной недостаточности; клинические предикторы; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; фракция выброса левого желудочка; внезапная сердечная смерть

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 03.08.2022 **Исправленная версия получена:** 22.01.2023 **Принята к публикации:** 14.02.2023

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

Н.Н.Илов - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, С.А.Бойцов - ORCID ID 0000-0001-6998-8406, О.В.Пальникова - ORCID ID 0000-0002-4476-5174, М.Г.Терентьева - ORCID ID 0000-0001-8800-9322, А.А.Нечепуренко - ORCID ID 0000-0001-5722-9883

Для цитирования: Илов НН, Бойцов СА, Пальникова ОВ, Нечепуренко АА. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с летальным исходом вследствие острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): 35-43. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-05>.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND FACTORS ASSOCIATED WITH DEATH FROM ACUTE
DECOMPENSATED HEART FAILUREN.N.Ilov^{1,2}, S.A.Boytssov³, O.V.Palnikova², M.G.Terentyeva², A.A.Nechepurenko²¹FSBEI HE Astrakhan SMU Russian Ministry of Healthcare, Astrakhan, 121 Bakinskaya str.;²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, 4 Pokrovskaya roscha str.;³National Medical Research Center of Cardiology of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow,
15A Akademik Chazov str.

Aim. To assess the diagnostic significance of clinical indicators and left ventricle ejection fraction (LV EF) for predicting the probability of death from acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with chronic heart failure with a reduced LV EF (HFrEF) within one year after implantation of cardioverter defibrillator (ICD).

Methods. The study included 384 patients with heart failure NYHA 3-4 functional class with LV EF $\leq 35\%$, undergoing ICD implantation for the purpose of primary prevention of sudden cardiac death. After ICD implantation the patients included in the study were prospectively observed during one year (visits to the clinic after 3, 6, 12 months). The primary end point - a case of ADHF was registered.

Results. In a one-year observation, the primary endpoint was recorded in 38 patients (10 per cent). Single factor logistic regression analysis showed 5 factors with the greatest predictive potential ($p < 0.1$), related to the occurrence of the investigated endpoint. These included: history of arterial hypertension (AH) and obesity, LV EF based on the biplane Simpson's method, LV EF $\leq 28\%$ and systolic blood pressure. Based on the results of the multi-factor regression analysis, a predictive model was developed, which included three factors with the highest levels of statistical significance: the presence of AH, obesity and LV EF $\leq 28\%$. The diagnostic efficiency of the model was 69.5% (sensitivity 78.9%; specificity 68.5%).

Conclusion. The results of the research indicate that the main predictor of one-year mortality due to ADHF in the studied cohort of HFrEF patients with NYHA class 3-4 is LV EF $\leq 28\%$. The presence in the history of AH and obesity was associated with the best prognosis for life.

Key words: chronic heart failure; acute decompensated heart failure; clinical predictors; implantable cardioverter-defibrillator; left ventricle ejection fraction; sudden cardiac death

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 03.08.2022 **Revision Received:** 22.01.2023 **Accepted:** 14.02.2023

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

N.N.Ilov - ORCID ID 0000-0003-1294-9646, S.A.Boytssov - ORCID ID 0000-0001-6998-8406, O.V.Palnikova - ORCID ID 0000-0002-4476-5174, M.G.Terentyeva - ORCID ID 0000-0001-8800-9322, A.A.Nechepurenko - ORCID ID 0000-0001-5722-9883

For citation: Ilov NN, Boytssov SA, Palnikova OV, Terentyeva MG, Nechepurenko AA. Clinical characteristics and factors associated with death from acute decompensated heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 35-43. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-05>.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. Причинами смерти больных ХСН является острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) и возникающие жизнеугрожающие желудочковые тахикардии, которые без оказания экстренной помощи приводят к внезапной сердечной смерти (ВСС) [2].

Имплантируемые кардиовертеры дефибрилляторы (ИКД) являются средством первой линии профилактики ВСС у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) [3]. Имеющиеся данные указывают на несовершенство критериев, используемых для отбора больных на этот вид лечения [4]. Согласно действующим рекомендациям, абсолютным противопоказанием для проведения имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС является ожидаемая продолжительность жизни менее одного года [3, 5]. Терминальная ХСН часто проявляется затянувшимся состоянием электрической нестабильности миокарда как одним из вариантов сердечно-сосудистой смерти. В этой ситуации шоки, наносимые ИКД, оказываются не эффективными и могут вызывать серьезные физические и психологические расстройства, что требует рассмотрения вопроса о его деактивации в случае наличия ранее имплантированного устройства [6]. По этой причине высокий риск наступления смерти вследствие ОДСН снижает потенциальный эффект имплантации дорогостоящего устройства.

Существующие данные предлагают использовать в качестве клинических предикторов ОДСН ишемическое происхождение ХСН [7] NIDCM in 312 patients (35%, манифестацию мальнутриции [8], изменение концентрации биомаркеров крови [9]. Отсутствие верифицированных факторов риска, указывающих на

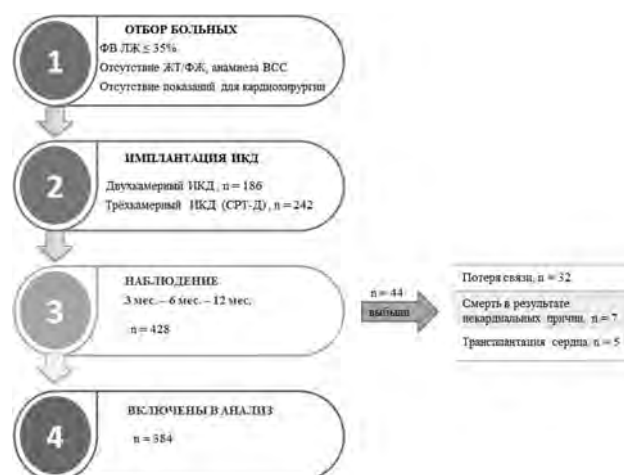


Рис. 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования. Примечание: ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЖТ - желудочковые тахикардии; ФЖ - фибрилляция желудочков; ВСС - внезапная сердечная смерть; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии.

плохой краткосрочный прогноз для жизни, делает такой выбор задачей, лежащей вне регламентирующих документов, решение которой оставлено на усмотрение интуиции и клинического опыта лечащего врача.

Цель работы: оценить диагностическую значимость клинических показателей и величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) для прогнозирования вероятности наступления смерти вследствие ОДСН у больных ХСНнФВ в течение года после имплантации ИКД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор больных

Данное 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 clinicaltrials.gov (NCT05539898).

Набор больных проводился в период с 2013 по 2021 гг. В исследование включались больные ХСН NYHA 3-4 функционального класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение, как минимум, трех последних месяцев, которым планировалось проведение имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Большинство пациентов с ХСН 4 функционального класса, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

Из исследования исключались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка и верифицированными наследственными каналопатиями. Критерием исключения также являлось наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения / исключения в исследование было включено 384 больных (рис. 1). После имплантации ИКД

включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение года кардиологами центра, в котором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12 месяцев). При декомпенсации сердечной деятельности пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. Информация о возникновении конечной точки поступала из медицинской документации и при опросе родственников.

Конечные точки исследования

В качестве первичной конечной точки оценивали наступление смерти по причине ОДСН. Дополнительно анализировали время от включения в исследования до возникновения первичной конечной точки.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. 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 (М) и стандартного отклонения (SD) сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (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 нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Построение многофакторной прогностической модели для определения вероятности возникновения сердечно-сосудистой смерти у исследуемых больных на основании исследуемых показателей выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой обратной селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальдовского. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил показатель R^2 Найджелкерка. Для оценки прогностической значимости модели и на-

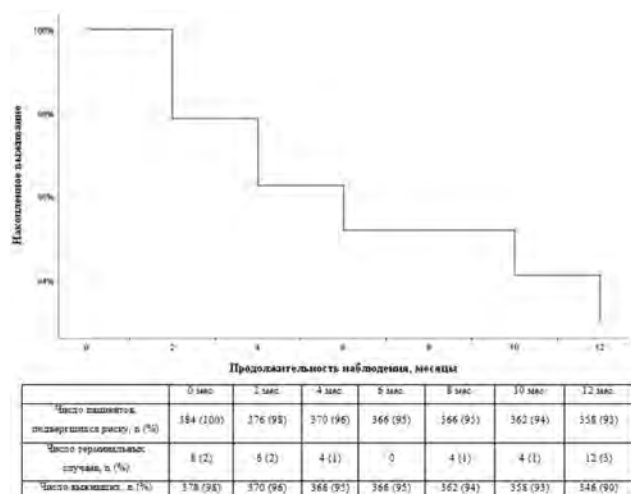


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера и таблица дожития (регистрация первичной конечной точки).

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Всего (n=384)	Выжившие (n=346)	Умершие (n=38)	p&
Возраст, лет	56 (51-62)	56 (51-62)	55 (50-58)	0,262
Мужской пол, n (%)	324 (84)	290 (84)	34 (89)	0,741
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 (25,6-32,5)	28,8 (25,7-32,7)	28,4 (23,8-29,9)	0,224
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	180 (47)	162 (47)	18 (47)	0,963
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	134 (35)	120 (35)	14 (37)	0,852
Неишемическая кардиомиопатия, n (%)	204 (53)	184 (53)	20 (53)	0,912
Хроническая сердечная недостаточность 3 ФК, n (%)	343 (89)	311 (90)	32 (84)	0,28
Хроническая сердечная недостаточность 4 ФК, n (%)	41 (11)	35 (10)	6 (16)	0,17
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	216 (56)	204 (59)	12 (32)	0,028
Сахарный диабет, n (%)	72 (19)	62 (18)	10 (26)	0,361
Ожирение на момент включения в исследование, n (%)	148 (39)	138 (40)	10 (26)	0,161
Ожирение в анамнезе*, n (%)	146 (38)	140 (40)	6 (16)	0,045
Мозговой инсульт, n (%)	28 (7)	22 (6)	6 (16)	0,154
Хроническая болезнь почек, n (%)	192 (50)	174 (50)	18 (47)	0,631
Анемия, n (%)	26 (7)	26 (8)	0	0,372
Пароксизмальная / персистирующая ФП, n (%)	102 (27)	94 (27)	8 (21)	0,791
Постоянная ФП, n (%)	24 (6)	18 (5)	6 (16)	0,984
Неустойчивые желудочковые тахикардии, n (%)	24 (6)	18 (5)	6 (16)	0,102
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,061
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-88)	0,441
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	78 (68-90)	78 (69-90)	80 (67-90)	0,933
Фракция выброса левого желудочка Simpson, %	29 (25-34)	30 (27-34)	23 (19-26)	0,0001
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация, n (%) [#]	156 (41)	142 (41)	14 (37)	0,812
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	76 (20)	66 (19)	10 (26)	0,541
Пластика ЛЖ, n (%)	34 (9)	28 (8)	6 (16)	0,392
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	133 (100)	346 (100)	38 (100)	0,993
иАПФ / АРА II, n (%)	90 (68)	230 (69)	25 (67)	0,851
АРНИ, n (%)	43 (32)	107 (31)	13 (33)	0,831
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	119 (89)	304 (88)	34 (90)	0,154
Петлевые диуретики, n (%)	129 (97)	332 (96)	37 (98)	0,912
иНГКТ-2, n (%)	30 (8)	27 (8)	3 (8)	0,381
Соталол**, n (%)	21 (16)	42 (12)	8 (20)	0,191
Амиодарон, n (%)	43 (32)	121 (35)	11 (29)	0,152
Имплантированный ИКД				
СРТ-Д, n (%)	218 (57)	198 (57)	20 (53)	0,393
Двухкамерный ИКД, n (%)	166 (43)	148 (43)	18 (47)	0,411

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное; & - достоверность различий между выжившими и умершими; ФК - функциональный класс; * - в переменную «ожирение в анамнезе» не включались пациенты, у которых ожирение впервые было установлено во время включения в исследование; ФП - фибрилляция предсердий; [#] - коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство; иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II - антагонисты к рецепторы ангиотензина II, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГКТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ** - соталол назначался при наличии противопоказаний к приему амиодарона; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; СРТ-Д - устройство сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД.

хождения порогового значения полученной функции в точке cut-off проводился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявленные различия в величине систолического артериального давления (САД) имели уровень значимости, близкий к статистически значимому ($p=0,06$). Все больные, включенные в исследование, имели целевые значения АД и получали медикаментозную терапию согласно национальным рекомендациям по лечению ХСН [1], в том числе препаратами, обладающими гипотензивным действием. По этой причине исследователи не смогли оценить наличие АГ на момент включения в исследование. Шансы умереть вследствие декомпенсации сердечной деятельности у больных, имеющих в анамнезе АГ, были в 3,1 раза ниже, чем у исследуемых пациентов, не имевших анамнестических данных по АГ (ОШ=0,32; 95% ДИ: 0,12-0,89). Зависимость риска наступления первичной конечной точки от наличия в анамнезе АГ, оцененная с помощью логрангового критерия Мантеля-Кокса, была статистически достоверной ($p=0,019$) (рис. 3).

Наличие в анамнезе ожирения в 3,5 раза повышало вероятность выживания в течение года наблюдения, однако, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ=0,28; 95% ДИ: 0,08-1,008). Среди исследованных больных пациентов с дефицитом массы тела (индекс массы тела $< 18,5$ кг/м²) выявлено не было.

В группе выживших ФВ ЛЖ значительно превышала аналогичный параметр у умерших больных (30 (27-34)% против 23 (19-26)%, $p=0,0001$). Диагностическая значимость ФВ ЛЖ при прогнозировании вероятности однолетней летальности была оценена с помощью метода ROC-кривых (рис. 4). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи между вероятностью однолетней сердечно-сосудистой летальности и величиной ФВ ЛЖ, составила $0,83 \pm 0,043$ с 95% ДИ: 0,75-0,92. Было выбрано оптимальное разделяющее значение этого показателя. Величина ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ соответствовала прогнозу возникновения сердечно-сосудистой смерти в ближайший год с чувствительностью 89% и специфичностью 30%. Было обнаружено, что при ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ риск однолетней летальности повышался в 8 раз (ОШ=8,4; 95% ДИ: 2,4-30; $p=0,0001$).

При однофакторной логистической регрессии было выделено 5 факторов с наибольшим прогностическим потенциалом ($p<0,1$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. К ним относились: анамнестические данные по АГ и ожирению, значение ФВ ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ и величина САД (табл. 2). Для устранения возможной мультиколлинеарности была построена корреляционная матрица. Было выявлено, что показатель ФВ ЛЖ имеет высокую корреляционную связь с другим фактором - ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ ($r=0,7$; $p<0,01$) и по этой причине был исключен из многофакторного анализа.

С использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая

Таблица 2.

Взаимосвязь исследуемых факторов и первичной конечной точки

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,97	0,93-1,02	0,29			
Мужской пол	0,61	0,13-2,81	0,53			
Индекс массы тела	0,93	0,84-1,02	0,13			
Ишемическая болезнь сердца	0,99	0,38-2,56	0,98			
Постинфарктный кардиосклероз	1,08	0,4-2,88	0,88			
Артериальная гипертензия в анамнезе	0,32	0,12-0,89	0,029	0,49	0,15-1,57	0,23
Сахарный диабет	1,64	0,55-4,91	0,37			
Ожирение в анамнезе	0,28	0,08-1,008	0,051	0,44	0,11-1,74	0,24
Мозговой инсульт	2,68	0,68-10,6	0,16			
Хроническая болезнь почек	0,76	0,29-1,97	0,57			
Анемия	0,001	0,001-2,1	0,99			
Пароксизмальная / персистирующая ФП	0,69	0,22-2,18	0,52			
Постоянная ФП	3,29	0,81-13,4	0,096			
Неустойчивые желудочковые тахикардии	3,31	0,81-13,5	0,095			
Систолическое артериальное давление	0,97	0,94-1,001	0,055			
Диастолическое артериальное давление	0,98	0,94-1,03	0,38			
Частота сердечных сокращений	1,0	0,97-1,04	0,99			
Фракция выброса левого желудочка Simpson	0,796	0,72-0,89	0,0001			
Фракция выброса левого желудочка Simpson $\leq 28\%$	8,04	2,26-28,66	0,0001	6,43	1,76-23,44	0,005

Примечание: ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ФП - фибрилляция предсердий.

модель, позволяющая определять вероятность наступления смерти вследствие ОДСН у больных ХСНнФВ на основании исследуемых клинических показателей.

В результате было получено следующее уравнение (1):

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,77 - 0,77 * X_{AG} - 0,97 * X_{ожирение} + 1,86 * X_{ФВЛЖ \leq 28\%} \quad (1)$$

где p - вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти, X_{AG} - наличие АГ в анамнезе, $X_{ожирение}$ - наличие ожирения в анамнезе, $X_{ФВЛЖ \leq 28\%}$ - наличие ФВ ЛЖ $\leq 28\%$, e - математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, включенные в уравнение переменные X_{AG} и $X_{ожирение}$ имеют обратную связь, а переменная $X_{ФВЛЖ \leq 28\%}$ - прямую связь с вероятностью возникновения исследуемой первичной конечной точки.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 20,6% факторов, определяющих вероятность наступления смерти вследствие ОДСН у больных ХСНнФВ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,722 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,612-0,831.

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,111. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения смерти по причине ОДСН в течение ближайшего года. Чувствительность и специфичность метода составили 84,2% и 39,9% соответственно. После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 69,5% (чувствительность 78,9% специфичность 68,5%).

В рамках анализа чувствительности дополнительно был проведен регрессионный анализ, в который вместо переменной «ожирение в анамнезе» была включена переменная «ожирение на момент включения в исследование». С учетом того же порога классификации (0,111) были получены результаты, сопоставимые как в отношении самой переменной (ОШ=0,63; 95% ДИ: 0,21-1,91; $p=0,411$), так и относительно диагностической эффективности полученной модели (R^2 Найджелкерка=0,189; чувствительность 78,9%; специфичность 69%; $p=0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование стало одним из первых отечественных клинических исследований, изучивших летальность по причине ОДСН у больных ХСНнФВ, подвергшихся проспективному наблюдению в течение года после имплантации ИКД, выполненной с целью первичной профилактики ВСС. Около 10% исследуемых больных умерли в течение первого года наблюдения по причине развития ОДСН. В случае своевременного прогнозирования такого исхода целесообразность имплантации ИКД могла бы быть подвергнута сомнению. Это означает, что жизнеспасующую

электротерапию ИКД получили бы другие пациенты, находящиеся в листе ожидания.

Рассматриваемая проблема, наряду с возможностью деактивации электротерапии ИКД, безусловно, представляет непростой для обсуждения вопрос, как для пациентов, так и для медицинских работников. Полученные результаты могут стать предметом для обсуждения экспертов, принимающих участие в разработке клинических рекомендаций по ведению больных с ХСНнФВ. Использование в практике полученной модели требует внешней валидации.

Проведенное исследование было направлено на выявление клинических факторов, ассоциированных с однолетней летальностью вследствие декомпенсации ХСН. Похожая по дизайну работа было проведена группой исследователей из Турции, которые на когорте, состоящей из 1107 больных ХСНнФВ продемонстрировали, что умершие в течение года пациенты были старше ($p=0,002$), чаще имели сахарный диабет ($p=0,004$), хроническую болезнь почек ($p=0,02$), фибрилляцию предсердий ($p<0,001$) и функциональный класс ХСН по классификации NYHA > 2 ($p<0,001$) [10]. Важным результатом данной работы, коррелирующим с полученными нами результатами была связь однолетней сердечно-сосудистой смертности со сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,007$), конечно-диастолическим размером ЛЖ ($p=0,04$) и тяжелой трикуспидальной регургитацией ($p=0,02$). Стоит заметить, что преобладающая часть больных в данной работе имела показания для вторичной профилактики ВСС (64%), большие значения ФВ ЛЖ и более легкое течение ХСН (NYHA 1 - 80%), что может объяснять различия с нашими результатами.

В ходе исследования была разработана прогностическая модель, в состав которой вошло три фактора, имеющие максимальные уровни статистической значимости: наличие в анамнезе АГ и ожирения, величина ФВ ЛЖ. Нами было показано, что анамнестические данные по АГ ассоциируется с трехкратным снижением риска однолетней смертности по причине ОДСН (ОШ=0,32; 95% ДИ: 0,12-0,89), а больные, умершие в течение периода наблюдения имели более низкие значения САД: 120 (110-130) мм рт. ст. против 110 (100-130) мм рт. ст., $p=0,06$. Известно, что АГ является признанным фактором риска, линейно связанным с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями; известно, что

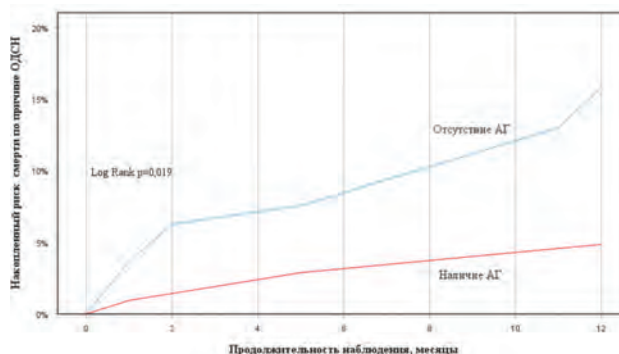


Рис. 3. Кривая Каплана-Мейера, отражающая взаимосвязь наличия в анамнезе АГ и накопленного риска смерти по причине ОДСН у изучаемой когорты больных.

первичная профилактика возникновения и ухудшения течения ХСН заключается в снижении уровня АД до целевых показателей [11]. С другой стороны, высказывается мнение, согласно которому, низкое САД может указывать на прогрессирование сократительной дисфункции ЛЖ и выступать в качестве предиктора ОДСН [12]. При этом, вероятно, важно разделять низкое АД связанное с тяжестью пациента и снижение АД на фоне проводимой терапии. Имеет значение и тот факт, что низкое САД является фактором, существенно ограничивающим назначение и применение всех основных классов препаратов для лечения ХСНнФВ.

Неоднозначность клинической интерпретации величины САД у разных категорий больных ХСН была ярко проиллюстрирована в работе S.Ather и соавт. [13]. Сравнив летальность в группах больных с умеренной (3263 пациента) и выраженной систолической дисфункцией (2906 больных), авторы обнаружили, при $30\% \leq \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$ зависимость между САД и сердечно-сосудистой смертностью имеет U-образную форму с минимальной летальностью при САД=130-140 мм рт. ст. Интересной находкой стала выявленная линейная зависимость САД и сердечно-сосудистой смертности в группе ФВ ЛЖ $< 30\%$: при САД > 140 мм рт. ст. вероятность летального исхода была минимальной, а при САД < 120 мм рт. ст. - возрастала [13]. В крупном российском эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-Д-ХСН была продемонстрирована аналогичная закономерность в отношении госпитального прогноза для больных ОДСН: при снижении уровня САД менее 120 мм рт. ст. увеличивались риски госпитальной летальности, в то время как увеличение САД на каждые 10 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 13-16% [14].

Тесная связь между уровнем САД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, вероятно, объясняется физиологией сердца. САД определяется

величиной сердечного выброса и системным сосудистым сопротивлением. При сохраненной сократимости ЛЖ ведущим фактором, определяющим повышение САД, является периферическая вазоконстрикция. У больных ХСНнФВ низкое САД свидетельствует о снижении сердечного выброса, по этой причине повышенное САД ассоциируется со снижением смертности по причине ОДСН [15].

По всей видимости, с этих же позиций следует трактовать наши результаты, в соответствии с которыми при ФВ ЛЖ $\leq 28\%$ риск однолетней летальности повышался в 8 раз (95% ДИ: 2,3-28,7; $p=0,0001$). Этот факт может подчеркивать значение величины ФВ ЛЖ при отборе кандидатов на имплантацию ИКД, для принятия не только положительного решения, но и для определения когорты больных, для которых такое решение может оказаться нецелесообразным.

Выявленные в ходе данного исследования взаимоотношения между наличием в анамнезе ожирения и вероятностью смерти вследствие ОДСН могут укладываться в рамки описанного в литературе «парадокса ожирения» [16]. В мета-анализе клинических исследований, включившем 28209 больных ХСН, A.Ogeoropoulos и соавт. показали, что в сравнении с пациентами с нормальным индексом массы тела больные ХСН с избыточной массой тела или ожирением имели более низкие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности при наблюдении в течение в среднем 2,7 года [17]. Такие кардиопротективные эффекты связывают с эндокринной активностью жировой ткани, проявляющейся угнетением системного воспаления и замедлением атеросклероза, изменением концентрации адипонектина и других биологически активных агентов [18]. Существует и противоположная позиция, согласно которой «парадокс ожирения», описанный при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, является следствием методологических ошибок, допущенных во время планирования и проведения исследований [19]. Стоит подчеркнуть, что нам не удалось обнаружить различий между исследуемыми группами в индексе массы тела, в том числе при его значении ≥ 30 кг/м².

Противоположное по эффекту влияние ранее валидированных факторов риска на клинические конечные точки часто рассматривают как проявление обратной эпидемиологии [20]. Результаты данного исследования следует рассматривать как с этой позиции, так и принимать во внимание потенциальное наличие спутывающих факторов (confounders), формирующих ложные зависимости.

Ограничения исследования

К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер и отсутствие анализа влияния проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии на регистрацию конечной точки, невозможность использования физических и биофизических методов диагностики ожирения. Возможным ограничением исследования является отсутствие анализа других доступных клинических маркеров неблагоприятного прогноза (частоты дыхательных движений, САД в ортостазе и др). Полученные результаты следует оценивать с позиций возможного включения

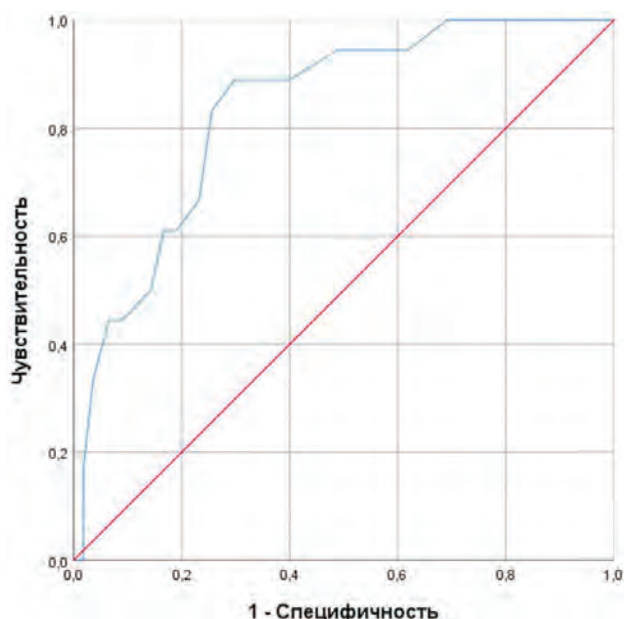


Рис. 4. ROC-кривая, отображающая взаимосвязь между вероятностью однолетней сердечно-сосудистой летальности и величиной фракции выброса левого желудочка.

в модели коллайдеров и спутывающих факторов, что может объяснять наличие «ложного парадокса». Разработанная модель не прошла внешней валидации, что ограничивает ее применение в практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что основным предиктором однолетней летально-

сти по причине ОДСН у изучаемой когорты больных ХСНнФВ является ФВ ЛЖ $\leq 28\%$. Наличие в анамнезе АГ и ожирения ассоциировались с лучшим прогнозом для жизни. Эти данные наряду с другими общепризнанными факторами могут помочь в разработке алгоритмов принятия решений в отношении интервенционного лечения, включая имплантацию ИКД у пациентов с ХСН 3-4 ФК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11): 4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25: 4083. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
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. Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) - М.:«МеДпрактика-М». 2018:247 [Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). М.:«MedPraktika-M». 2018:247. (In Russ.)]. ISBN 978-5-98803-397-4.
4. 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? *Russ J Cardiol*. 2021;26(1): 3959. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3959>.
5. 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>
6. Лебедева ВК, Лебедев ДС. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор: принятие решения об отключении у пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9): 3868 [Lebedeva VK, Lebedev DS. Implantable cardioverter defibrillator: decision-making on turning off in patients with end-stage heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25: 3868. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3868>.
7. Tyminska A, Ozierański K, Balsam P, et al. Ischemic Cardiomyopathy versus Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy in Patients with Reduced Ejection Fraction - Clinical Characteristics and Prognosis Depending on Heart Failure Etiology (Data from European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *Biology (Basel)*. 2022;11:341. <https://doi.org/10.3390/biology11020341>.
8. Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Крылов КЮ, и др. Мальнутриция как фактор, усугубляющий течение хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4583 [Tkacheva ON, Kotovskaya Y V., Krylov KY, et al. Malnutrition as a factor aggravating the heart failure course in the elderly and senile age. *Russ J Cardiol*. 2022;27: 4583. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4583>.
9. Feng Z, Akinrimisi OP, Gornbein JA, Truong QA, et al. Combination Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Chronic Heart Failure Biomarkers Prognostication in HF. *J Card Fail*. 2021;27: 1321-7. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.05.028>.
10. Çinier G, Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Pet al. Predictors for early mortality in patients with implantable cardiac defibrillator for heart failure with reduced ejection fraction. *Indian Heart J*. 2022;74: 127-30. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2022.01.003>.
11. Britton KA, Gaziano JM, Djoussé L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*. 2009;11: 1129-34. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp141>.
12. 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 Cardiol*. 2021;110: 1334-49. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01888-x>.
13. Ather S, Chan W, Chillar A, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A complex relationship. *Am Heart J*. 2011;161: 567-73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.12.009>.
14. Поляков ДС, Фомин ИВ, Бадин ЮВ, и др. Влияние уровня систолического и диастолического артериального давления и его динамики между последовательными госпитализациями на прогноз пациента с ХСН при острой декомпенсации. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(3): 178-184 [Polyakov DS, Fomin IV, Badin YV, et al. Effects of systolic and diastolic blood pressure and its changes between successive hospitalizations on prognosis for patients with acute decompensated CHF. *Russ Hear Fail J* 2017;17: 178-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.3.2357>.
15. Ventura HO, Messerli FH, Lavie CJ. Observations on the blood pressure paradox in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19: 843-5. <https://doi.org/10.1002/ejhf.818>.
16. Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, Arena R, Ventura HO. The Impact of Obesity in Heart Failure. *Car-*

- diol Clin.* 2022;40: 209-18. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.009>.
17. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156: 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.014>.
18. Шпагина ОВ, Бондаренко ИЗ. Парадокс ожирения - еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2013;10: 3-9. [Shpagina OV, Bondarenko IZ. Obesity Paradox - another look at the problem of cardiovascular disease. *Obesity Metab.* 2013;10: 3-9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet201343-9>.
19. Миклишанская СВ, Мазур НА, Соломасова ЛВ, и др. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. *Терапевтический архив.* 2020;92(4): 84-90 [Miklisanskaya SV, Mazur NA, Solomasova LV, et.al The «obesity paradox» and its degree of proof. *Ter Arkh.* 2020;92: 84-90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000421>.
20. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 1439-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.039>.