ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-2-5-13>

А.Ш.Ревитшвили¹, Н.Н.Ломидзе¹, А.С.Абдрахманов², А.А.Нечепуренко³,
Э.А.Иваницкий⁴, О.В.Беляев⁵, С.В.Попов⁶, Д.С.Лебедев⁷, В.К.Лебедева⁷,
С.П.Михайлов⁸, Е.А.Покушалов⁹, С.Е.Мамчур¹⁰, П.Л.Шугаев¹¹, Р.Р.Реквава¹²,
С.Н.Васильев¹³, В.В.Купцов¹, В.И.Бердышев¹³, Р.Ш.Сунгатов¹⁴, И.Ш.Хасанов^{15, 16}

от имени исследователей проекта ReHoming

МОБИЛЬНЫЙ ТЕЛЕМОНИТОРИНГ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ HOME MONITORING

¹Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, ²Национальный научный кардиохирургический центр, Астана, Казахстан, ³Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ⁴Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск, Россия, ⁵Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург, Россия, ⁶Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, ⁷Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ⁸Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия, ⁹Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия, ¹⁰Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук, Кемерово, Россия, ¹¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Челябинск, Россия, ¹²Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Казахстан, ¹³Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия, ¹⁴ООО «Дайком Консалтинг», Казань, Россия, ¹⁵Биотроник, Берлин, Германия, ¹⁶Кафедра биомедицинской техники Фонда Макса Шальдаха, Университет имени Фридриха-Александра Эрланген-Нюрнберг, Эрланген, Германия

Цель. Целью исследования был анализ частоты неблагоприятных событий (adverse events - AE) и трендов физиологически значимых параметров у пациентов с имплантатами для электрокардиотерапии с функцией мобильного телемониторинга.

Методы. В 9 центрах Российской Федерации и 2 центрах Республики Казахстан в исследование было включено 126 пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) или электрокардиостимуляторами (ЭКС) с функцией Home Monitoring (BIOTRONIK, Берлин, Германия). В ходе ежесуточного телемониторинга регистрировались все тревожные сообщения и все изменения опций Home Monitoring с указанием даты и текста сообщения, наблюдения AE, предпринятых действий. При амбулаторных визитах пациентов регистрировали необходимость изменения программы имплантата и/или медикаментозной терапии.

Результаты. У пациентов, пребывавших в исследовании не менее одного года, были зарегистрированы 42 AE, 26 из которых были серьезными (serious AE - SAE), и 3 SAE были определены как связанные с воздействием имплантированного изделия. Анализ полученных данных у пациентов с ИКД (n=90) показал статистически значимые отличия в частоте возникновения SAE при наличии или отсутствии ишемической болезни сердца, $p=0,0249$. Статистически значимая более низкая частота возникновения SAE выявлена у пациентов с трехкамерными ИКД для лечения сердечной недостаточности (HF-T) по сравнению с пациентами с двухкамерными и однокамерными ИКД ($p=0,046$). Для ретроспективного математического анализа были доступны ежесуточные тренды параметров, сгружаемых с интернет-портала сервисного центра Home Monitoring, для 60 пациентов с ИКД. У 47 пациентов у которых возникали эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и/или предсердной тахикардии (ПТ), проанализированы тренды физиологически значимых параметров для поиска скрытых закономерностей, позволяющих прогнозировать наступление аритмий. Результаты анализа методом решающих деревьев и методом градиентного бустинга над решающими деревьями показали, что по имеющемуся набору данных события ПТ и ФЖ можно предсказывать с вероятностью, значительно превышающей вероятность случайного угадывания.

Заключение. Наблюдение больных с имплантатами для электрокардиотерапии с помощью технологии телемониторинга позволяет оценить клинические преимущества применения имплантатов различного типа, в том числе, для предупреждения ятрогенных эффектов электрокардиостимуляции. Результаты исследования показали возможность разработки предиктора осложнений на основе анализа трендов физиологически значимых параметров, ежедневно передаваемых с применением технологии Home Monitoring.

Ключевые слова: электрокардиотерапия, удаленное наблюдение пациента Home Monitoring, нежелательные явления, тренды физиологических параметров

Рукопись получена: 03.04.2019 **Рецензии получены:** 27.04.2019 **Принята к публикации:** 26.05.2019

Для цитирования: Ревишвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Абдрахманов А.С., Нечепуренко А.А., Иванитский Э.А., Беляев О.В., Попов С.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Михайлов С.П., Покушалов Е.А., Мамчур С.Е., Шугаев П.Л., Реквава Р.Р., Васильев С.Н., Купцов В.В., Бердышев В.И., Сунгатов Р.Ш., Хасанов И.Ш. от имени исследователей проекта ReHoming Мобильный телемониторинг для ранней диагностики изменений состояния пациентов с применением технологии Home Monitoring // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 2, с. 5-13; DOI: 10.35336/VA-2019-2-5-13.

A.Sh.Revishvili¹, N.N.Lomidze¹, A.S.Abrakhmanov², A.A.Nechepurenko³, E.A.Ivanitsky⁴,
O.V.Belyaev⁵, S.V.Popov⁶, D.S.Lebedev⁷, V.K.Lebedeva⁷, S.P.Mikhailov⁸, E.A.Pokushalov⁹,
S.E.Mamchur¹⁰, P.L.Shugaev¹¹, R.R.Rekvava¹², S.N.Vasilyev¹³, V.V.Kuptsov¹, V.I.Berdyshev¹³,
R.Sh.Sungatov¹⁴, I.Sh.Khassanov^{15,16} on behalf of the ReHoming study investigators

REMOTE MONITORING FOR EARLY DIAGNOSTICS OF PATIENT'S STATE CHANGES
WITH HOME MONITORING TECHNOLOGY

¹Visnevsky National Medical Research Center of Surgery, Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia,
²National Scientific Cardiosurgical Center, Nur-Sultan, Kazakhstan, ³Federal Center of Cardiovascular Surgery,
Astrakhan, Russia, ⁴Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia, ⁵Sverdlovsk Regional Clinical
Psychoneurological Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia, ⁶Scientific Research Institute
of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia,
⁷Almazov National Medical Research Center, Russian Ministry of Healthcare, Saint Petersburg, Russia,
⁸Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Ekaterinburg, Russia, ⁹Meshalkin National Medical Research Center,
Russian Ministry of Healthcare, Novosibirsk, Russia, ¹⁰Scientific Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia, ¹¹Federal
Center of Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk, Russia, ¹²Scientific Research Institute of Cardiology and Internal
Diseases, Ministry of Healthcare, Almaty, Kazakhstan, ¹³Institute of Mathematics and Mechanics, Ural Branch of
Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia, ¹⁴Dicom Consulting LLC, Kazan, Russia, ¹⁵Biotronik, Berlin,
Germany, ¹⁶Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik, Friedrich-Alexander University
Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Aims. Analysis of the prevalence of clinical events and of the trends of the physiologically significant parameters in patients with cardiac implantable electronic devices (CIEDs) with the remote monitoring options.

Methods. In 9 clinical centers of the Russian Federation and 2 clinical centers of the Republic of Kazakhstan, 126 patients with an ICD or a pacemaker provided with the Home Monitoring technology (BIOTRONIK, Berlin, Germany) have been enrolled into the ReHoming (Registry Home Monitoring) clinical study. Based on the daily data transmission, all alarm alerts and all the Home Monitoring options changes have been registered with dated alert content and undertaken measures.

Results. The study patients, followed up at least for one year, demonstrated 42 adverse events (AE), 26 of which were serious AE (SAE) and 3 SAE were defined as device related (SADE). ICD patients (n=90) had statistically significantly higher SAE prevalence with attendant coronary artery disease (CAD) (p=0.0249). Patients with CRT/D compared to patients with dual-chamber or single-chamber ICD had less SAE rate (p=0.046). Downloads of Home Monitoring parameters for retrospective mathematical analysis were available for 60 ICD patients, 47 of which had episodes of ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF) and/or atrial tachyarrhythmia (AT). Machine learning analysis of the trends of the physiologically meaningful parameters revealed correlation of the changes with arrhythmia episodes, the random forest method and the gradient boosting method giving the results strongly exceeding a random guess.

Conclusion. Home Monitoring of CIED patients enables evaluation of clinical advantages of different device types application, also in regard to prevention of adverse events and possible iatrogenic effects of electrotherapy of the heart. The study results demonstrate a possibility to develop a predictor of arrhythmia episodes, based on daily transmission of trends of physiologically meaningful Home Monitoring parameters.

Key words: electrotherapy of heart, Home Monitoring, adverse events, trends of physiological parameters.

Received: 03.04.2019 **Revision Received:** 27.04.2019 **Accepted:** 26.05.2019

For citation: Revishvili A.Sh., Lomidze N.N., Abrakhmanov A.S., Nechipurenko A.A., Ivanitsky E.A., Belyaev O.V., Popov S.V., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Mikhailov S.P., Pokushalov E.A., Mamchur S.E., Shugaev P.L., Rekvava R.R., Vasilyev S.N., Kuptsov V.V., Berdyshev V.I., Sungatov R.Sh., Khassanov I.Sh. on behalf of the ReHoming study investigators Remote monitoring for early diagnostics of patient's state changes with Home Monitoring technology // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 2, p. 5-13; DOI: 10.35336/VA-2019-2-5-13.

Телемониторинг пациентов с применением имплантатов для электрокардиотерапии развивается на протяжении более чем 20 лет [1] и сегодня рекомендован пациентам с имплантируемыми кардиовертерами-де-

фибрилляторами (ИКД), электрокардиостимуляторами (ЭКС) и системами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) как часть стандартной стратегии их наблюдения [2, 3].

Было проведено большое количество исследований с использованием системы удаленного мониторинга Home monitoring (Biotronik). Исследование «TRUST» [4] достоверно показало, что важные клинические события у пациентов могут быть выявлены врачом с помощью телемониторинга намного раньше, чем при амбулаторном наблюдении. Клинические результаты электрокардиотерапии улучшаются благодаря ранней детекции важных сердечных событий, снижению опасности возникновения серьезных осложнений (например, инсульта при длительной фибрилляции предсердий [4-6]), лучшему комплаенсу пациента [7], более высокой степени удовлетворенности пациента процедурой лечения [8].

Результаты клинических исследований «COMPAS» [6] и «OEDIPE» [9] показывают, что удаленный мониторинг пациента позволяет, с одной стороны, значительно ускорить проведение необходимых обследований, а с другой стороны, резко сократить количество ненужных обследований. Около половины больных не нуждаются в амбулаторном обследовании по стандартному расписанию [10], так как в большинстве случаев оно не приводит к каким-либо изменениям в терапии или программе работы имплантата [11]. По данным исследования «TRUST» - на 45%, [4], «COMPAS» - на 56% [6] снижается нагрузка, связанная с визитами к врачу, как для клиники, так и для пациента. По данным исследования «ECOST», Home Monitoring сокращает число неадекватных шоковых разрядов на 52% и число связанных с ними госпитализаций на 72% [12]. Обеспечивается снижение числа шоковых зарядов на 76% и снижение доставленных шоковых разрядов на 71%, что оказывает значительный положительный эффект на долговечность батареи и удлиняет срок службы имплантата.

Важнейший результат дало исследование «IN-TIME» [13], которое документировало более чем двукратное снижение общей смертности и сердечнососудистой смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при применении персонального телемониторинга.

Целью исследования «ReHoming» [14], проведенного под эгидой Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, являлась оценка клинических результатов наблюдения больных с помощью технологии персонального телемониторинга в России и Казахстане. В ходе исследования регистрировались параметры «Home Monitoring», генерирующие сообщения о клинически важных событиях. Тренды физиологически значимых параметров являлись основой для принятия врачом решения о необходимости вмешательства, предупреждающего развитие осложнений. В протоколах исследования регистрировались неблагоприятные события (adverse events - AE), такие как госпитализация, осложнения сердечнососудистых заболеваний, необходимость изменения в терапии, нарушения в работе имплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациентов и протокол исследования

В исследование включали пациентов обоего пола старше 18 лет с имплантированным ИКД или

ЭКС с функцией удаленного мониторинга Home Monitoring (BIOTRONIK, Германия). Критериями включения были:

- операция на сердце в течение последнего месяца,
- инфаркт миокарда в течение последнего месяца,
- получение пациентом с ИКД более двух шоковых разрядов за последние 6 месяцев,
- дислокация, перелом, нарушение изоляции электродов, сообщение об ошибке в связи с импедансом электрода или амплитудой внутрисердечного сигнала, отсутствие захвата миокарда на периодической внутрисердечной электрограмме, неадекватные срабатывания ИКД,
- инфекция, связанная с системой стимуляции,
- неспособность пациента управляться с системой «Home Monitoring»,
- участие пациента в другом клиническом исследовании,
- отсутствие сети мобильной телефонной связи GSM в районе проживания пациента,
- беременность или кормление у женщин.

Дизайн исследования

Исследование проводилось как открытое, многоцентровое, наблюдательное. При включении в исследование пациенту выдавался трансмиттер Cardiomesenger. Пациент и трансмиттер регистрировались на сайте сервисного центра Home Monitoring. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Дата каждого регулярного обследования пациента (FU - Follow-Up), проводимого в рамках исследования, определялась врачом-исследователем в соответствии с интервалом, отсчитываемым от процедуры включения: 3 месяца для пациентов с ИКД и 6 месяцев для пациентов с ЭКС. Все результаты наблюдений документировались в истории болезни пациента, а затем переносились в индивидуальную регистрационную карту пациента (Case Report Form - CRF). Для исследователей был создан дополнительный русскоязычный интернет-портал rehomining.dicoming.com [14], на котором также отбражались данные, передаваемые технологией Home Monitoring, и заполнялись формы индивидуальной регистрационной карты пациента.

Переменные исследования

Постоянное удаленное наблюдение пациента было направлено на регистрацию всех тревожных сообщений Home Monitoring со статусом «red», тревожных сообщений со статусом «yellow» и изменений опций Home Monitoring. При необходимости, по инициативе врача и/или пациента, проводились промежуточные амбулаторные визиты, включавшие обследования на предмет возможности серьезного AE (serious AE - SAE), в связи с полученным тревожным сообщением «Home Monitoring». Было рекомендовано проведение эхокардиографического обследования при наблюдении следующих изменений у пациента: резкое изменение нагрузки предсердных аритмий, резкий рост доли стимулированных желудочковых событий, резкая отрицательная динамика монитора ХСН (Heart Failure Monitor).

Амбулаторное наблюдение больных с одно- и двухкамерными ИКД и ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д)

проводилось через 3, 6, 9 и 12 месяцев. В ходе визитов регистрировались:

- распечатка параметров имплантации и статистических данных (пароксизмы предсердных тахикардий - ПТ, приступы желудочковой тахикардии - ЖТ, средний желудочковый ритм, в том числе, в покое, активность пациента, количество желудочковых экстрасистол - ЖЭС в час);
- необходимость проведения эхокардиографического обследования;
- необходимость изменения программы имплантата;
- необходимость изменения медикаментозной терапии;
- события, выявленные с помощью Home monitoring (см. выше).

Статистический анализ

Анализ данных проводился в системе статистического анализа SAS (SAS Institute, США, версия 9.4). Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения и стандартного квадратического отклонения для нормально распределенных переменных и с помощью медианы и квартилей для остальных переменных. Описание качественных признаков представлено в виде абсолютного числа и долей.

Сравнение выборок по количественному признаку проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (если не соблюдались предпосылки для параметрического анализа). Анализ по бинарным и категориальным переменным проводился с помощью теста хи-квадрат и точного критерия Фишера. Критический двусторонний уровень значимости для всех тестов - 0,05.

Интернет-платформа исследования

Для исследователей, участвующих в проекте, подобно универсальной платформе HELTERBOOK™ [15] был разработан портал ReHoming [14], обеспечивший наиболее полный сбор данных и непрерывный мониторинг хода исследования. На портале были созданы автоматические опции статистической обработки с разнообразным набором фильтров, позволявшие проводить анализ данных исследования по различным выборкам пациентов.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования было выявление АЕ, таких как госпитализация, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения в работе имплантата. Вторичной конечной точкой было определение эффективности технологии «Home Monitoring» в выявлении АЕ и определение клинических преимуществ применения телемониторинга в структуре организации медицинской помощи в России.

Ретроспективный анализ базы данных телемониторинга

Для определения зависимости между изменениями параметров ежедневного телемониторинга и вероятностью наступления события определенного типа ретроспективно анализировали тренды тех параметров, которые имеют физиологическое значение и которые могут быть использованы для разработки предиктора осложнений состояния пациента [16]:

- средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) за 24 часа,
- ЧСС в состоянии покоя,
- активность пациента,
- число ЖЭС в час, усредненное за 24 часа,
- вариабельность ритма сердца (ВРС),
- импеданс правожелудочкового электрода,
- импеданс шокового электрода,
- доля сердечных циклов со стимуляцией предсердий.

Рис. 1. Дизайн исследования. С момента включения в исследование пациент наблюдается с помощью функции «Home Monitoring». Помимо регулярных обследований (FU), график проведения которых определяет врач-исследователь (каждые 3 месяца для ИКД, каждые 6 месяцев для ЭКС), в случае необходимости проводятся обследования пациента в связи с получением сообщения «Home Monitoring», свидетельствующего об опасности возникновения серьезного нежелательного явления.

Таблица 1.

Распределение пациентов по нозологии и функциональному классу хронической сердечной недостаточности

	ОГ (n=119)		ИКД (n=89)		ЭКС (n=30)	
	%	n	%	n	%	n
АГ	50,4%	60	56,2%	50	33,3%	10
ИБС	51,3%	61	52,8%	47	46,7%	14
ВПС	2,5%	3	1,1%	1	6,7%	2
ППС	10,9%	13	9,0%	8	16,7%	5
КМП	47,9%	57	62,9%	56	3,3%	1
СД	13,4%	16	13,5%	12	13,3%	4
ХСН I ФК	13,4%	16	4,5%	4	40,0%	12
ХСН II ФК	28,6%	34	25,8%	23	36,7%	11
ХСН III ФК	44,5%	53	55,1%	49	10,0%	3
ХСН IV ФК	2,5%	3	3,4%	3	0,0%	0
Нет ХСН	3,4%	4	4,5%	4	0,0%	0
Не оценивали	7,6%	9	6,7%	6	13,3%	4
Средний ФК	2,14		2,35		1,43	

Здесь и далее, ОГ - общая группа, ИКД - имплантируемый карди-вертер-дефибриллятор, ЭКС - электрокардиостимулятор АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ВПС и ППС - врожденные и приобретенные пороки сердца, КМП - кардиомиопатии, СД - сахарный диабет, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ФК - функциональный класс.

Для оценки возможности создания алгоритма предсказания были выбраны события, автоматически детектируемые системой Home Monitoring для ИКД, а именно эпизоды ПТ, ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В 9 исследовательских центрах Российской Федерации и 2 исследовательских центрах Республики

Таблица 2.

Медикаментозная терапия пациентов.

	Вся группа (n=119)		ИКД (n=89)	
	%	n	%	n
ААП I класса	0,9	1	1,2	1
Бета-адреноблокаторы	59,5	66	70,6	60
ААП III класса	16,2	18	18,8	16
Са-антагонисты	8,1	9	4,7	4
Сердечные гликозиды	7,2	8	9,4	8
Ингибиторы АПФ	54,1	60	60,0	51
Диуретики	56,8	63	64,7	55
Нитраты	2,7	3	2,4	2
Антикоагулянты	46,0	51	43,5	37
Другие препараты	64,9	72	61,2	52
Всего пациентов с терапией	93,3	111	95,5	85

где, ААП - антиаритмические препараты, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

Таблица 3.

Желудочковые нарушения ритма, документированные у пациентов с ИКД и СРТ-Д, причины имплантации устройств

		ИКД (n=59)		СРТ-Д (n=30)	
		%	n	%	n
ФЖ в анамнезе		0,0	0	0,0	0
ЖТ в анамнезе		42,4	25	16,7	5
Тип ЖТ	Мономорфная	30,5	18	13,3	4
	Полиморфная	11,9	7	3,3	1
Сознание при приступе	Пресинкопе	20,3	12	10,0	3
	Синкопе	3,4	2	0,0	0
	Клиническая смерть	5,1	3	0,0	0
Синкопе неизвестного генеза		1,7	1	0,0	0
Первичная профилактика		57,6	34	83,3	25
Вторичная профилактика		42,4	25	16,7	5
ХСН		32,2	19	100	30

Здесь и далее, СРТ-Д - устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора, ФЖ - фибрилляция желудочков, ЖТ - желудочковая тахикардия

Казахстан в исследование было включено 126 пациентов, 114 из которых полностью завершили исследование, 12 - досрочно выбыли. Всего в базе данных полностью представлены данные 119 пациентов, которые были включены в популяцию анализа эффективности. Различные типы ИКД были имплантированы 89 пациентам; 30 пациентам были имплантированы ЭКС. При анализе некоторых результатов использованы данные еще одного пациента с ИКД, - в этих случаях указано 120 пациентов в общей популяции, и 90 пациентов в популяции ИКД.

Характеристика пациентов

В общей популяции из 119 пациентов, 88 (73,9%) пациентов были мужского пола, а популяции пациентов с ИКД (n=89) - 69 (77,5%) пациентов. Средний возраст пациентов в общей популяции составил $57,5 \pm 11,4$ лет, в популяции с ИКД - $56,8 \pm 11,4$ лет. У пациентов регистрировались основные кардиальные патологии и сахарный диабет, большинство пациентов имели ХСН (табл. 1).

В общей популяции медикаменты принимали 111 пациентов (93,3%), в популяции с ИКД - 85 пациентов (95,5%) (табл. 2). Хирургические вмешательства на сердце по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца или нарушений ритма сердца в общей популяции перенесли 59 пациентов (49,6%), в популяции с ИКД - 48 пациентов (53,9%). В популяции пациентов с ИКД (n=89), 30 пациентам с показаниями к СРТ были имплантированы системы СРТ-Д. В табл. 3 представлены желудочковые нарушения ритма, которые стали причиной имплантации пациентам ИКД и СРТ-систем. Большинство пациентов с ИКД или СРТ-Д устройствами (n=89) показаниями к имплантации имели первичную профилактику внезапной сердечной смерти - 59 (66,3%).

Анализ безопасности исследования

В ходе исследования для 120 пациентов была собрана информация обо всех АЕ. Было зарегистрировано 42 АЕ, из них для 4 связь с имплантированным изделием была очевидна, и для 4 - возможна. Всего было зарегистрировано 26 SAE, 3 из которых были определены как связанные или возможно связанные с воздействием изделия. В ходе исследования 2 пациента умерли по причине, не связанной с имплантатом. Остальные SAE включали госпитализацию пациентов по различным причинам (n=24), в том числе в связи с ХСН (n=8), с желудочковой тахикардией (n=7), ИБС (n=2), гастритом (n=2), острым инфарктом миокарда (n=1), ишемическим инсультом (n=1), постоянной фибрилляцией предсердий (n=1), отторжением сердечного трансплантата (n=1) и дислокацией электрода (n=1). Наиболее частыми причинами госпитализаций были осложнения ХСН (8 SAE, 19,0% от общего числа АЕ) и симптоматические ЖТ (7 SAE, 17%).

Анализ полученных данных у пациентов с ИКД (n=90) с помощью точного двустороннего критерия Фишера показал статистически значимые отличия в частоте возникновения SAE при наличии и отсутствии у пациентов ИБС, $p=0,0249$ (табл. 4). Для некоторых других заболеваний статистически значимых отличий

нет, но наблюдается тенденция к увеличению частоты SAE: для приобретенного порока сердца (ППС) $p=0,1473$, и для сахарного диабета (СД) $p=0,2151$.

Анализ полученных данных с помощью точного двустороннего критерия Фишера показал статистически значимую более низкую частоту возникновения SAE у пациентов с трехкамерными ИКД для лечения сердечной недостаточности СРТ-Д по сравнению с пациентами с двухкамерными ИКД, $p=0,046$ (табл. 4).

Анализ эффективности исследования

После установки антиаритмических систем и активации удаленного мониторинга, по протоколу, 120 пациентов наблюдались, в среднем, $28,3 \pm 10,1$ месяца, минимум - 2 месяца, максимум - 43 месяца. В общей популяции ($n=120$) было получено, в среднем, $43,6 \pm 35,6$ сообщений в год (максимальное количество у одного пациента - 221 сообщение в год, минимальное - 5). В процессе удаленного мониторинга у 52 из 90 пациентов с ИКД и системами СРТ-Д ($n=90$) наблюдались эпизоды желудочковых аритмий: эпизоды ФЖ - у 43, эпизоды ЖТ - у 21 (табл. 5).

Из 89 пациентов с ИКД и СРТ-Д, 34 получали шоковые разряды; максимально - 127 разрядов, в среднем $4[1;11,5]$ на одного пациента, эффективность разрядов составила $100[60,7;100]\%$. 45 (50,6%) пациентов получили терапию антитахикардической стимуляции (АТС), эффективность которой в зоне ЖТ ($n=29$) составила $40[10,5;78,1]\%$, в зоне ФЖ ($n=30$) - $54,5[14,3;99]\%$.

Клинический интерес представляло сопоставление нозологии заболеваний и частоты регистрируемых имплантатом аритмий. Наиболее выраженная статистически значимая корреляция наблюдалась у больных с ИКД ($n=90$). Наличие наджелудочковой тахикардии (НЖТ) способствовало развитию ЖТ у пациентов, $p=0,0107$. Была зарегистрирована статистически значимая корреляция отсутствия у пациентов с ИКД ЖТ с наличием в анамнезе ХСН (значение по Фишеру $p=0,0320$). Статистически значимая корреляция отсутствия ЖТ наблюдалась и для сочетания в анамнезе ХСН и ППС, $p=0,0327$ (табл. 6). Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе не было статистически значимым для детекции ЖТ, $p=0,6706$.

Клиническая нагрузка по наблюдению пациентов

В соответствии с протоколом исследователи регистрировали различные аспекты клинической нагрузки, связанные с наблюдением пациентов, в том числе в зависимости от наличия ЖТ (табл. 7). Общее количество посещений клиник составило 240, в среднем, $0,97 \pm 0,56$ на 1 пациента в год. За медицинской помощью обращался 41 пациент. Частота обращений к службе скорой помощи за год была вдвое больше у пациентов с ЖТ, в то время как среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре в год, и среднее количество дней нетрудоспособности за год у пациентов с ЖТ и без были примерно одинаковыми. Клинические аспекты были сопоставлены с нозологией заболеваний пациентов. Анализ данных наблюдения

пациентов с ИКД ($n=90$) показал, что пациенты с ВПС создают большую клиническую нагрузку, чем пациенты с ППС. Так, время до первой ИКД-терапии составило в этих группах больных 213 и 354 дня, соответственно, количество дней нетрудоспособности 8,9 и 8,3, количество койко-дней, проведенных в стационаре 6,8 и 5,7. Эффективность различных видов ИКД-терапии для пациентов с ВПС и пациентов с ППС продемонстрировала тенденцию к различию (статистически незначимо): АТС в зоне ФЖ (56,6% против 52,3%) и шоковые разряды (81,7% против 75,0%) были более эффективны у пациентов с ВПС, а АТС в зоне ЖТ была более эффективна у пациентов с ППС (47,9% против 41,9%).

В соответствии с протоколом исследователи давали оценку различных аспектов применения технологии Home Monitoring для наблюдения пациентов по 5-бальной шкале (5 - высшая оценка). Средний балл составил для различных аспектов: оценка работы сервисного центра Home Monitoring = 4,7, оценка концепции «светофор» = 4,7, оценка функции «IEGM online» = 4,7, достаточность данных Home Monitoring = 4,6.

Оценка трендов физиологических параметров

Для 60 пациентов с ИКД были получены длительные тренды ежедневно регистрируемых параметров, которые были сгружены с интернет-портала сервисного центра Home Monitoring. Критерием отбора данных для ретроспективного математического анализа была возможность проведения анализа зависимости между

Таблица 4.
Серьезные неблагоприятные события (SAE) у пациентов с ИКД и СРТ-Д в зависимости от наличия ИБС и типа имплантированного устройства

	SAE есть	SAE нет	Всего
Ишемическая болезнь сердца			
Есть	13	35	48
Нет	3	39	42
Всего	16	74	90
Тип имплантируемого устройства			
ИКД	14	42	56
СРТ-Д	2	28	30
Всего	16	70	86

Таблица 5.
Данные по желудочковым нарушениям ритма сердца в группе пациентов с ИКД и СРТ-Д ($n=90$).

	Количество приступов			
	У пациентов с ИКД		У пациентов с СРТ-Д	
	Всего (n)	В среднем*	Всего (n)	В среднем*
ЖА	52	10[2; 32,7]	13	11[2; 30]
ЖТ	21	9[2; 54]	5	7[3; 24]
ФЖ	43	7[2; 20,5]	12	5,5[1; 16,2]
ПВ	51 (56,7%)		13 (14,4%)	

Где, ЖА - желудочковые аритмии, ПВ - пациентов в выборке, * - на одного пациента.

трендами параметров телемониторинга и вероятностью наступления события, для чего выделялись эпизоды, по которым были данные мониторинга не менее 7 дней с допустимыми пропусками не более 2 дней подряд. При рассмотрении трендов было выявлено 47 пациентов, у которых происходили события типа ЖТ, ФЖ и ПТ. Для построения аналитических моделей в данных удалось выделить следующее количество независимых примеров событий: ПТ - 200, ЖТ - 27, ФЖ - 38.

Для оценки достоверности возможных зависимостей использовалась перекрестная проверка [17]:

- данные разбивали случайным образом на пять подгрупп так, чтобы количество записей с особым событием и без него в подгруппах было примерно равным;
- по имеющимся данным наблюдений четырех подгрупп проводился поиск закономерностей, которые могли бы предсказать появление требуемого события;
- полученные гипотезы проверялись на оставшейся подгруппе данных.

Для оценки качества был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), и была выбрана метрика ROC_AUC [18]. Выбор обусловлен тем,

Таблица 6.

Данные о наличии у пациентов с ИКД (n=90) желудочковых тахикардий в зависимости от наличия наджелудочковой тахикардии, сердечной недостаточности и приобретенного порока сердца

	Детекция ЖТ		
	Да	Нет	Всего
Наджелудочковая тахикардия			
Да	31	12	43
Нет	21	26	47
Всего	52	38	90
Хроническая сердечная недостаточность			
Да	23	26	49
Нет	29	12	41
Всего	52	38	90
Хроническая сердечная недостаточность и приобретенный порок сердца			
Да	23	19	42
Нет	33	15	48
Всего	56	34	90

что исходные данные содержат сравнительно мало событий заданного типа (ФЖ, ЖТ) и большое количество промежутков времени, когда событий нет. В метрике ROC_AUC нет зависимости от количества представителей каждого типа. В целом эта метрика отражает долю верно классифицированных случаев наступления или ненаступления события. Для этой метрики значение 1 означает идеально точное предсказание, 0,5 - случайное угадывание.

Поиск закономерностей и построение предиктора

Поиск закономерностей проводился с помощью следующих алгоритмов машинного обучения:

- системы решающих деревьев (поиск значений параметров, которые могут являться симптомами целевого события, и разбиение на группы по значениям этих параметров) [19];
- системы опорных векторов с линейным и радиальным ядрами (разделение значений поверхностями в многомерном пространстве признаков) [20];
- метода ближайших соседей [21];
- логистической регрессии (на основе корреляции событий и параметров) [22];
- градиентного бустинга над решающими деревьями [23].

Поиск закономерностей данными алгоритмами выявил значимые отклонения ROC-кривых от диагонали, что показывает, что по имеющемуся набору параметров некоторые события можно предсказывать с вероятностью, значительно превышающей вероятность случайного угадывания.

Для ПТ (по которым имеется наибольшее количество примеров) наилучший результат показал метод градиентного бустинга над решающими деревьями, ROC_AUC = 0,79624, min = 0,73510. В целом, благодаря относительно большому количеству примеров этот тип событий оказался наиболее хорошо прогнозируемым. Наиболее значимыми для построенного предиктора параметрами являются (в порядке убывания): средняя ЧСС, ЧСС в покое, импеданс правожелудочкового электрода, среднее число ЖЭС в час, активность пациента.

Для ФЖ (38 примеров событий) сравнительно хороший средний результат дал метод решающих деревьев (ROC_AUC = 0,71819, min = 0,55398) и метод градиентного бустинга над решающими деревьями (ROC_AUC = 0,66753, min = 0,53420576), при-

Таблица 7.

Данные о клинической нагрузке для пациентов с ИКД в зависимости от наличия желудочковой тахикардии

	Детекция желудочковой тахикардии		
	Да (n=54)	Нет (n=36)	Всего (n=90)
Количество сообщений*	17,3 [11,2; 30,7]	10,6 [6,7; 14,5]	14,9 [8,4; 29,4]
Число дней до первой терапии	199 [61; 485]	-	199 [61; 485]
Количество пациентов, имевших дни нетрудоспособности*	12 (22,2%)	8 (22,2%)	20 (22,2%)
Количество пациентов, обращавшихся к службе СМП*	9 (16,7%)	3 (8,3%)	12 (13,3%)
Койко-дней, проведенных в стационаре	0 [0; 8,5]	0 [0; 7,9]	0 [0; 8,6]

Где, - в год, СМП - скорая медицинская помощь

чем даже в худшем случае показатели превышали случайное угадывание (хотя и намного слабее, чем в случае с событиями типа ПТ). Наиболее значимыми факторами для построенного предиктора являются: вариабельность интервалов, импеданс правожелудочкового электрода, импеданс шокового электрода, средняя ЧСС, число интервалов высокой ВРС, доля сердечных циклов со стимуляцией предсердий, активность пациента, среднее число ЖЭС в час, число переключений режима стимуляции «mode switching» в день.

Для событий ЖТ (27 примеров событий) выделить статистически достоверные закономерности не удалось, хотя метод градиентного бустинга над решающими деревьями также показал результат чуть лучше случайного угадывания ($ROC_AUC = 0,68984$, $min = 0,51504$). Наиболее значимыми параметрами для построенного предиктора являются: средняя ЧСС, импеданс правожелудочкового электрода, наличие пропуска в данных мониторинга, средняя предсердная частота.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования ReHoming нами был разработан отечественный портал для регистрации пациентов и наблюдения за ними. Наш портал, в отличие от иностранных аналогов, кроме данных, собираемых с помощью имплантированного устройства, позволяет регистрировать клинические данные пациентов для дальнейшей обработки. Кроме того, портал имеет встроенную автоматическую систему статистического анализа данных, которая позволяет проводить обработку как всех зарегистрированных пациентов, так и отдельных групп, объединенных по различному клиническому признаку согласно желанию исследователей (например: пациенты с ИКД, пациенты с ЭКС, пациенты с ИБС ...). Данные функции предоставляют неограниченные возможности для научных изысканий и проведения клинических исследований любого масштаба.

Созданный нами центр телемониторинга доказал свою эффективность и преимущество, что в будущем, может быть использовано в виде отдельного сервиса для объединенного мониторинга пациентов разных клиник. Особенно актуальным данный вопрос будет для медицинских учреждений, имеющих малое количество пациентов, для мониторинга которых выделение отдельного персонала будет нерентабельно.

Одним из приоритетов развития здравоохранения является усиление превентивного характера медицины. Интервенционная аритмология, и особенно электрокардиотерапия, является сегодня лидирующей областью медицины благодаря широкому использованию технологии удаленного мониторинга пациентов. Проект «ReHoming» - это пример локализации технологии «Home Monitoring» в структуре организации медицинской помощи, который способствует выработке клинических рекомендаций по наблюдению больных с помощью технологии мобильного телемониторинга. Данное клиническое исследование демонстрирует потенциал, заложенный

в интеграции медицинских данных и в возможности машинного анализа комплекса данных большого количества пациентов для создания предикторов осложнения состояния пациентов.

Необходимо отметить, что модели предикторов, представленные в данной работе, используют существенно нелинейные методы, и поэтому между значениями параметров и вероятностью наступления события нет прямой линейной зависимости. Важным результатом является то, что как тренды параметров, имеющих физиологическое значение, так и события, которые возможно предсказывать, регистрируются технологией в автоматическом режиме, без участия врача и пациента. Это является существенным фактором при увеличении объема данных, связанного как с увеличением числа пациентов, так и набора физиологических параметров.

Ограничения исследования

Результаты исследования ReHoming во многом перекликаются с проведенными за рубежом исследованиями, посвященными удаленному мониторингу, однако наше исследование являлось регистровым, и в нем отсутствовала контрольная группа пациентов для проведения сравнительного анализа. В будущем, по нашему мнению, рекомендуется провести более крупное отечественное исследование с включением контрольной группы пациентов для возможного выявления особенностей национального здравоохранения, статистически достоверного определения клинической и экономической выгоды применения систем удаленного мониторинга у пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования ReHoming нами был разработан отечественный портал для регистрации пациентов и наблюдения за ними. Наш портал, в отличие от иностранных аналогов, кроме данных, собираемых с помощью имплантированного устройства, позволяет регистрировать клинические данные пациентов для дальнейшей обработки. Кроме того, портал имеет встроенную автоматическую систему статистического анализа данных, которая позволяет проводить обработку как всех зарегистрированных пациентов, так и отдельных групп, объединенных по различному клиническому признаку согласно желанию исследователей (например: пациенты с ИКД, пациенты с ЭКС, пациенты с ИБС...). Данные функции предоставляют неограниченные возможности для научных изысканий и проведения клинических исследований любого масштаба.

Созданный нами центр мониторинга доказал свою эффективность и преимущество, что в будущем, может быть использовано в виде отдельного сервиса для объединенного мониторинга пациентов разных клиник. Особенно актуальным данный вопрос будет для медицинских учреждений, имеющих малое количество пациентов, для мониторинга которых выделение отдельного персонала будет нерентабельно.

В ходе данного исследования мы попытались найти предикторы ухудшения клинического

состояния пациентов, и нам удалось найти параметры, совокупные изменения которых влияют на возникновение желудочковых нарушений ритма, однако имелись ограничения, связанные с малым количеством наблюдаемых и коротким временем наблюдения пациентов. Дальнейшая работа в этом направлении позволит выявить достоверные предикторы, которые с высокой вероятностью позволят предсказывать возможный сценарий развития заболеваний,

что поможет нам предотвращать декомпенсацию пациентов и ряд осложнений.

Благодарности

Исследование ReHoming организовано в рамках научного гранта, предоставленного компанией BIO-TRONIK SE & Co. KG (Берлин, Германия).

Авторы выражают благодарность Тимуру Рустамовичу Загидуллину (ООО «Атлант-Клиникал», Москва) за выполнение статистического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hutten H, Schaldach M. Telecardiology Optimizing the Diagnostic and Therapeutic Efficacy of the Next Implant Generation. *Progress in Biomedical Research* 1998; 3 (1): 1-4.
2. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012; 14: 278-293.
3. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12 (7): e69-e100.
4. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C, for the TRUST Investigators. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) Trial. *Circulation* 2010; 122 (4): 325-332.
5. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Home Monitoring Remote Control of Pacemaker and Implantable Cardioverter Defibrillator Patients in Clinical Practice: Impact on Medical Management and Health-Care Resource Utilization. *Europace* 2008; 10 (2): 164-170.
6. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, Binet D, Daubert J-C, on behalf of the COMPAS trial investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J* (2011) doi: 10.1093/eurheartj/ehr419. First published online: November 29, 2011.
7. Varma N Epstein AE, Irimpen A, Gibson L, Love C. Efficacy of calendar based ICD checks: conventional follow up compared to remote monitoring in the TRUST trial. *European Heart Journal* 2009; 30 (abstract supplement): 278.
8. Ricci RP, Morichelli L, Quarta L, Sassi A, Porfili A, Laudadio MT, Gargaro A, Santini M. *Europace* 2010; 12 (5): 674-679.
9. Halimi F, Clémenty J, Attuel P, Dessenne X, Amara W; OEDIPE trial Investigators. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace* 2008; 10: 1392-1399.
10. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
11. Heidbüchel H, Lioen P, Foulon S, Huybrechts W, Ector J, Willems R, Ector H. Potential role of remote monitoring for scheduled and unscheduled evaluations of patients with an implantable defibrillator. *Europace* 2008; 10: 351-357.
12. Kacet S, Guédon-Moreau L, Hermida J-S, Aliot E, Boursier M, Bizeau O, Klug D, Kouakam C on behalf of the ECOST trial Investigators. Safety and effectiveness of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring: ECOST study. European Society of Cardiology, Paris, 29 August 2011 - <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/707-2-ECOST.aspx>
13. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 384 (9943): 583-590.
14. Ревишвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Сунгатов Р.Ш., Хасанов И.Ш. Удаленная диагностика и интеграция медицинских данных для повышения эффективности электрокардиотерапии. *Вестник аритмологии* 2016; №85: с. 5-18.
15. Helterbook. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013661583, 11 декабря 2013 года.
16. Sack S, Wende ChM, Nägele H, Katz A, Bauer WR, Barr CS, Malinowski K, Schwacke H, Leyva F, Proff J, Berdyshev S, Paul V. Potential value of automated daily screening of cardiac resynchronization therapy defibrillator diagnostics for prediction of major cardiovascular events: Results from Home-CARE (Home Monitoring in Cardiac Resynchronization Therapy) study. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13: 1019-1027.
17. Refaeilzadeh P, Tang L, Liu H. (2009) Cross-Validation. In: Liu L, Özsu MT (eds) *Encyclopedia of Database Systems*. Springer, Boston, MA.
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.
19. Ho TK. The random subspace method for constructing decision forests. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1998; 20 (8): 832-844.
20. Cortes C, Vapnik V. Support-Vector Networks. *Machine Learning* 1995; 20: 273-297.
21. Altman NS. An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression. *The American Statistician* 1992; 46 (3): 175-185.
22. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. *Прикладная статистика: классификация и снижение размерности*. - М.: Финансы и статистика, 1989.
23. Friedman J. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine. - IMS 1999 Reitz Lecture.