

На правах рукописи

Бердибеков Бектур Шукурбекович

**«Возможности комплексных методов лучевой диагностики в оценке и
прогнозировании некоронарогенных желудочковых аритмий»**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский Исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Д.м.н., профессор, академик РАН
К.м.н., доцент

Голухова Елена Зеликовна
Александрова Светлана Александровна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Голицын Сергей Павлович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела Клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Благова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «01» декабря 2023 года в «14-00» часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России - www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «30» октября 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться одной из актуальных проблем здравоохранения, прежде всего за счет нерешенных вопросов связанных с выявлением пациентов подверженных к наиболее высокому риску жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА). На территории Российской Федерации частота ВСС составляет примерно 200-250 тысяч в год (Бокерия Л.А., 2011). Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает значительную долю среди патологий, лежащих в основе ВСС (до 75%). Помимо, ИБС, причины, лежащие в основе ВСС крайне неоднородны, и включают в кардиомиопатии, пороки сердца, миокардиты и первичные электрические болезни сердца (Wong С.Х., 2019). Некоронарогенные ЖА составляют около 10-30 % от всех желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца и вносят существенный вклад в структуру летальности затрагивая чаще всего пациентов молодого возраста, составляющих наиболее активный слой населения (Бокерия Л.А, Голухова Е.З., 2003). Изобретение и широкое клиническое применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) и устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) у пациентов с жизнеугрожающими ЖНР сделало настоящий прорыв в возможностях профилактики ВСС. Однако, вопрос о том, кому и в каких случаях следует использовать имплантируемые устройства для профилактики ВСС остается открытым.

Учитывая то, что фиброз миокарда является в большинстве случаев основной патофизиологической детерминантой возникновения и поддержания различного рода жизнеугрожающих ЖА, методы визуализации аритмогенного субстрата являются одним из наиболее перспективных шагов в направлении поиска наиболее адекватного

маркера риска аритмических событий. Хотя в некоторых исследованиях показано, что само по себе наличие зон позднего накопления гадолиния (LGE - Late gadolinium enhancement) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) является маркером неблагоприятных сердечных, в том числе и аритмических событий, вероятно, существуют определенные пороговые значения фиброзных изменений в миокарде, обладающие наиболее сильным неблагоприятным прогностическим эффектом вне зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). На сегодня имеются ограниченные данные о влиянии степени фиброзных изменений левого желудочка (ЛЖ) на прогноз и методах ее количественной оценки у пациентов с неишемическими ЖНР. В связи с чем, совершенствование неинвазивных способов оценки фиброзных изменений в миокарде, определение их прогностической роли у пациентов с различными некоронарогенными ЖА при применении современных комплексных методов магнитно-резонансной визуализации с отсроченным контрастированием представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Решение указанных вопросов будет способствовать разработке алгоритма совершенствования профилактики ВСС путем выявления пациентов с наиболее высоким риском неблагоприятных аритмических событий.

Цель исследования - разработка методов неинвазивной оценки маркеров желудочковых аритмий с использованием магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у пациентов с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма.

Задачи исследования

1. Изучить особенности стандартных клинико-инструментальных показателей у пациентов с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма.

2. Провести анализ воспроизводимости методов количественной оценки степени фиброза миокарда и определить пороговые значения процента фиброзированного миокарда ЛЖ, которые позволят классифицировать пациентов с некоронарогенными желудочковыми аритмиями по степени риска срабатывания КВД/СРТ-Д.
3. Определить роль количественного определения степени фиброзных изменений левого желудочка по данным МРТ с отсроченным контрастированием в сочетании с другими факторами для прогнозирования риска неблагоприятных событий у пациентов с имплантированными КВД/СРТ-Д.
4. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости неблагоприятных аритмогенных событий (АТС/шок вызванная ЖНР) в зависимости от степени очагового фиброза миокарда ЛЖ с использованием МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с некоронарогенными желудочковыми аритмиями.
5. Разработать пошаговый алгоритм классификации пациентов на категории в зависимости от риска мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые в РФ отражены результаты комплексной оценки очагового фиброза ЛЖ, включающий количественную оценку степени фиброза полуавтоматическими методами по данным МРТ с отсроченным контрастированием у пациентов с некоронарогенными ЖА. Кроме того, проведен комплексный анализ факторов, определяющих неблагоприятный исход в виде развития жизнеугрожающих ЖА после имплантаций КВД/СРТ-Д. Была разработана прогностическая модель,

определяющая риск неблагоприятного исхода на основе комплекса клинико-инструментальных факторов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость нашей работы заключается в том, что проведенное исследование расширяет представления о роли фиброза миокарда ЛЖ в качестве аритмогенного субстрата у пациентов с некоронарогенными ЖНР. Практическая значимость работы, в первую очередь, состоит в совершенствовании алгоритма неинвазивной стратификации риска у пациентов с некоронарогенными ЖА; количественная оценка фиброзных изменений ЛЖ на основе данных МРТ с отсроченным контрастированием в комбинации с другими маркерами, позволяет выявлять пациентов, которые получают максимальную пользу от имплантации КВД/СРТ-Д, а также пациентов низкого риска развития жизнеугрожающих ЖА.

Реализация результатов исследования. Результаты проведенного исследования находят применение в практике НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ и могут быть использованы в работе других кардиохирургических центров страны.

Положения, выносимые на защиту.

- Исследуемая популяция пациентов с некоронарогенными ЖА характеризуется высокой клинической и нозологической гетерогенностью.
- В ходе научного исследования показано, что методика количественного определения степени очагового фиброза миокарда, основанная на оценке полной ширины на уровне половинной амплитуды (FWHM - full width at half maximum), имеет высокую воспроизводимость при повторных измерениях.

- В процессе анализа определены оптимальные пороговые значения степени очагового фиброза ЛЖ, указывающие на высокий риск срабатываний КВД/СРТ-Д.
- Независимыми предикторами, ассоциированными с риском мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д были наличие устойчивой ЖТ в анамнезе, а также значение степени очагового фиброза миокарда ЛЖ.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XIV Ежегодной научной сессии ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2021), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2021), ESC Congress 2021 – The Digital Experience, на XXVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2021). Диссертационная работа апробирована 29 июня 2022 года на объединенной конференции ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 работ (4 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией и 7 тезисов).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, включает 21 рисунков и 13 таблиц; состоит из введения, 4 глав (в том числе одна глава - результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка иллюстративного материала и списка

литературы, включающего 173 ссылок, из которых 25 – отечественных, 148 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных

Популяция и дизайн. Для решения поставленной цели и задачи исследования было включено 80 пациентов с некоронарогенными патологиями миокарда, которым проводилась имплантация КВД или СРТ-Д для первичной или вторичной профилактики ВСС в ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ в период с 2009-2020 гг. В результате расширенной диагностики с применением МРТ с отсроченным контрастированием, показано, что, группа пациентов с некоронарогенными патологиями миокарда отличается высокой нозологической гетерогенностью (Таблица 1).

Таблица 1 – Нозологическая характеристика пациентов

Нозологическая характеристика пациентов (n=80)	
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	24 (30,0)
Постмиокардитический кардиосклероз, n (%)	12 (15,0)
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	11 (13,75)
Аритмогенная дисплазия правого желудочка, n (%)	8 (10,0)
Некомпактный миокард ЛЖ, n (%)	6 (7,5)
Первичные ионные каналопатии, n (%)	5 (6,25)
«Идиопатические» ЖНР, n (%)	14 (17,5)

Критериями исключения из нашего исследования являлись, наличие острых и хронических форм ИБС, наличие стенозов >50% коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии или инвазивной коронарной ангиографии, положительный тест стресс-ЭКГ, положительный тест при проведении стресс-визуализирующих методов диагностики ишемии миокарда, также пациенты с некоронарогенными ЖА, причиной которых являлись: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого

желудочка или первичные ионные каналопатии. Таким образом, при исключении больных с последними нозологиями (n=24) в окончательный анализ нашего исследования было включено 56 пациентов. Средний возраст пациентов составил $48,1 \pm 12,2$ лет, из которых 35 мужчин (62,5%). Основные клинико-anamнестические данные пациентов, а также инструментальные данные пациентов, полученные по данным ЭКГ, ЭХО-КГ, МРТ с отсроченным контрастированием представлены в таблице 2 и 3.

Таблица 2 – Клинико-anamнестические и инструментальные данные пациентов

Клинико-anamнестические данные (n=56)	
Возраст, полных лет	48,1 $\pm$ 12,2
Пол (муж), n (%)	35 (62,5)
3-4 ФК NYHA, n (%)	16 (28,6)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 (16,1)
Постоянная форма ФП, n (%)	9 (16,1)
Синкопе в анамнезе, n (%)	26 (46,4)
Неустойчивая ЖТ в анамнезе, n (%)	45 (80,4)
Устойчивая ЖТ в анамнезе, n (%)	29 (51,8)
Фибрилляция желудочков в анамнезе, n (%)	4 (7,1)
Количество ЖЭС в сутки	890 [314-7614]
Имплантация СРТ-Д, n (%)	20 (35,7)
Коронарография, n (%)	47 (83,9)

Таблица 3 - Показатели инструментальных методов обследования

Электрокардиография, ХМЭКГ (n=56)	
Продолжительность QRS, мс	100 [82,5-147,5]
Блокада ЛНПГ, n (%)	16 (28,6)
Блокада ПНПГ, n (%)	4 (7,1)
Блокада ветвей ЛНПГ, n (%)	3 (5,4)
Количество ЖЭС в сутки	890 [314-7614]
Эхокардиография (n=56)	
иКДО ЛЖ, мл/м ²	83[64,5-105,5]
иКСО ЛЖ, мл/м ²	41[24,5-68,5]
ФВ ЛЖ, %	44 [33,5-61,5]
Магнитно-резонансная томография (n=56)	
КДРЛЖ, см	5,8 [5,05-6,60]
КСРЛЖ, см	4,0 [3,35-5,80]
иКДО ЛЖ, мл/м ²	92 [66-128]
иКСО ЛЖ, мл/м ²	44 [30-85]
ФВ ЛЖ, %	43,5 [30,5-59,0]
ИММЛЖ, г/м ²	75 [63,5-88,5]

КДР ПЖ, см	3,95 [3,20-4,50]
КСР ПЖ, см	2,60 [2,10-3,10]
иКДО ПЖ, мл/м2	68 [56-83]
иКСО ПЖ, мл/м2	32 [25-45]
ФВ ПЖ, %	51,5 [40-58,5]
LGE+, n (%)	48 (85,7)
Эпикардальное накопление гадолиния (Gd), n (%)	35 (62,5)
Интрамиокардиальное накопление Gd, n (%)	37 (66,1)
Накопление Gd в ПЖ, n (%)	33 (58,9)

Дизайн нашей работы соответствовал двунаправленному наблюдению (Ambispective Observational Study).

Наблюдение за пациентами и конечные точки исследования.

Основной конечной точкой исследования являлось развитие мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д по причине жизнеугрожающих ЖА. Соответствующая мотивированная терапия КВД/СРТ-Д была определена как антитахикардическая стимуляция (АТС) при ЖТ или шоковая электротерапия при ЖТ или ФЖ. Продолжительность наблюдения была определена с даты первичной имплантации устройств до наступления конечной точки. Если за время наблюдения у пациента не наступала конечная точка, данные пациента были подвергнуты цензурированию по дате последнего контакта с ним.

Методы обследования. У всех пациентов проведено детальное изучение данных истории болезни, включающая факторы риска ВСС, функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA) и принимаемой лекарственной терапии на момент госпитализации, и стандартные инструментальные исследования как ЭКГ и ЭХОКГ. МРТ с контрастным усилением по стандартному протоколу, принятому в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева выполнялась всем пациентам перед имплантацией КВД или СРТ-Д. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью поля 1,5Т (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Germany) с использованием многоканальной поверхностной катушки

для тела, с обязательной ЭКГ - синхронизацией. Количественная оценка LGE проводилась с использованием программного обеспечения CVI 42, версия 5,11. Для количественной оценки степени очагового фиброза (LGE) первоначально вручную проведено трассирование эпикардиальных и эндокардиальных контуров ЛЖ по короткой оси, далее были отмечены «зоны интереса» (ROI – Region of Interest). При использовании методики $> 2 \text{ SD}$ (standard deviation) ROI 1 отмечена в контрольной области (интактного) миокарда удаленно от участка позднего накопления гадолиния. При применении FWHM (full width at half maximum) ROI 2 отмечена непосредственно в зоне фиброзно-измененного миокарда ЛЖ (в области с максимальной интенсивностью сигнала) (Рисунок 1). Массу LGE (в граммах) затем выражали в процентах от общей массы миокарда левого желудочка. Артефакты в изображениях были стерты вручную.

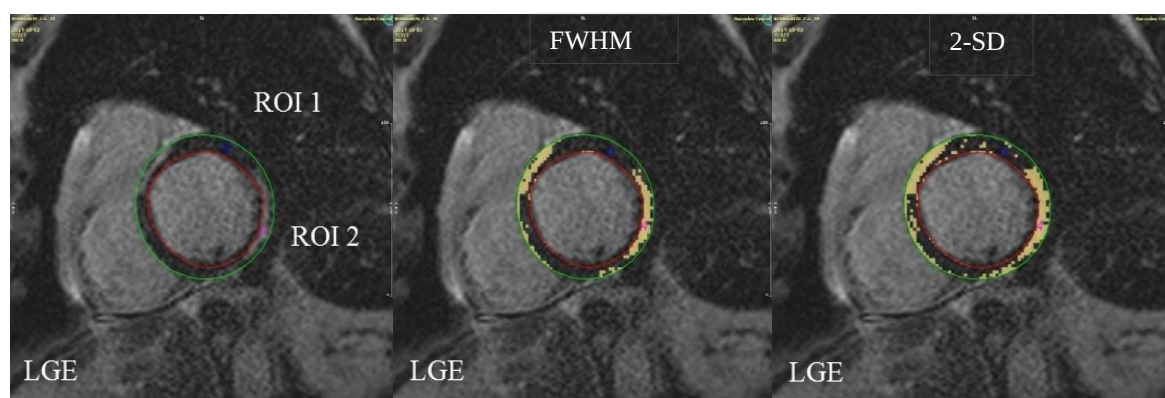


Рисунок 1. Примеры количественной оценки степени фиброза миокарда ЛЖ (LGE, %) методами FWHM и 2-SD.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик-IBM Corporation).

Результаты собственных исследований

В течение медианы наблюдения 18 [11,5-26] месяцев, конечной точки исследования в виде мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д достигли 22 (42,3%) пациента. В течение периода наблюдения связь с 4 (7,1%) пациентами из исследования была потеряна.

Анализ методов количественной оценки фиброза миокарда по данным МРТ с контрастным усилением. Всем пациентам проводилась количественная оценка степени фиброза миокарда полуавтоматическими методами. Объем очагового фиброза миокарда выраженная в процентах, оказалась практически в два раза выше при использовании метода количественной оценки фиброза 2-SD по сравнению с методом FWHM, так медиана процента фиброзированного миокарда ЛЖ методом 2-SD составила 9,8 [6,0-18,8] % в то же время для методики FWHM она составила 5,1 [3,0-10,6] %. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Воспроизводимость методов количественной оценки фиброза миокарда. Согласованность методик полуавтоматической количественной оценки фиброза с использованием 2-SD и FWHM оценивалась с помощью анализа Бланда-Альтмана. 15 случайно выбранных случаев были повторно проанализированы двумя специалистами по лучевой диагностике с целью оценки внутри и межисследовательской воспроизводимости. По данным проведенного анализа, показано, что при применении методики FWHM отмечается высокая согласованность внутри- и межисследовательских измерений, так коэффициенты интраклассовой корреляции (ICC) при методике FWHM составили 0,97 (95% ДИ: 0,92-0,99) для внутрисследовательской и 0,95 (95% ДИ: 0,85-0,98) – для межисследовательской вариабельности. Коэффициенты интраклассовой корреляции при методике 2-SD были

несколько ниже: 0,92 (95% ДИ: 0,76-0,97) и 0,90 (95% ДИ: 0,69-0,96), для внутри- и межисследовательской вариабельности, соответственно. На рисунке 2 представлены диаграммы анализа Бланда – Альтмана внутри и межисследовательской вариабельности с интраклассовой корреляцией (ICC –intraclass correlation coefficient).

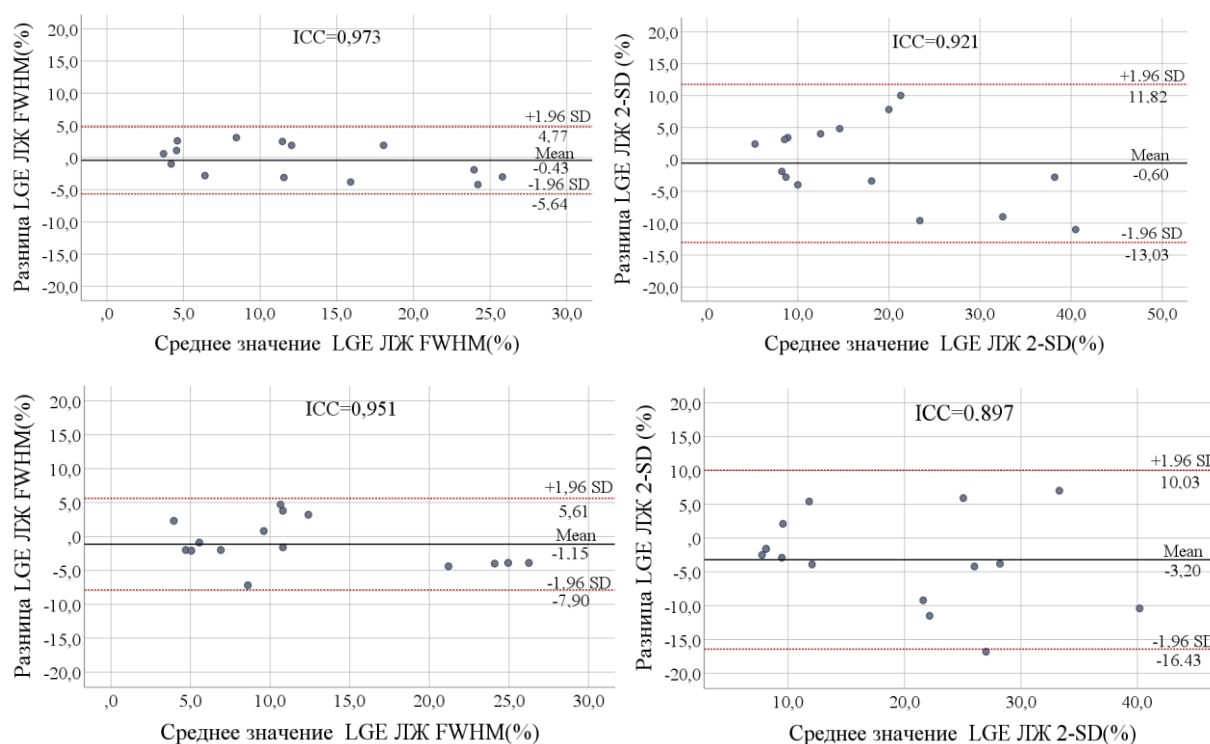


Рисунок 2 – Диаграммы Бланд-Альтмана для оценки внутриисследовательской (верхний ряд) межисследовательской вариабельности (нижний ряд) методами FWHM и 2-SD.

Изучение методов количественной оценки фиброза миокарда при прогнозировании мотивированных срабатываний имплантированных устройств.

С целью определения диагностического порога отсечения (cut-off) количественных показателей объема очагового фиброза миокарда ЛЖ (LGE в %) для прогнозирования вероятности мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д, применялся метод анализа ROC - кривых, где в зависимости от метода количественной оценки фиброза миокарда были получены следующие кривые (Рисунок 3). Полученные ROC-кривые характеризовались значением площади под кривой AUC,

равными $0,88 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,78-0,97) и $0,81 \pm 0,06$ (95% ДИ: 0,69-0,93) для полуавтоматического определения объема очагового фиброза ЛЖ методом FWHM и 2-SD, соответственно. Данные прогностические модели были статистически значимыми $p < 0,001$. Несмотря на это, различия площади под кривой (AUC) согласно тесту ДеЛонга между методами FWHM и 2-SD были также статистически значимыми, $p = 0,03$.

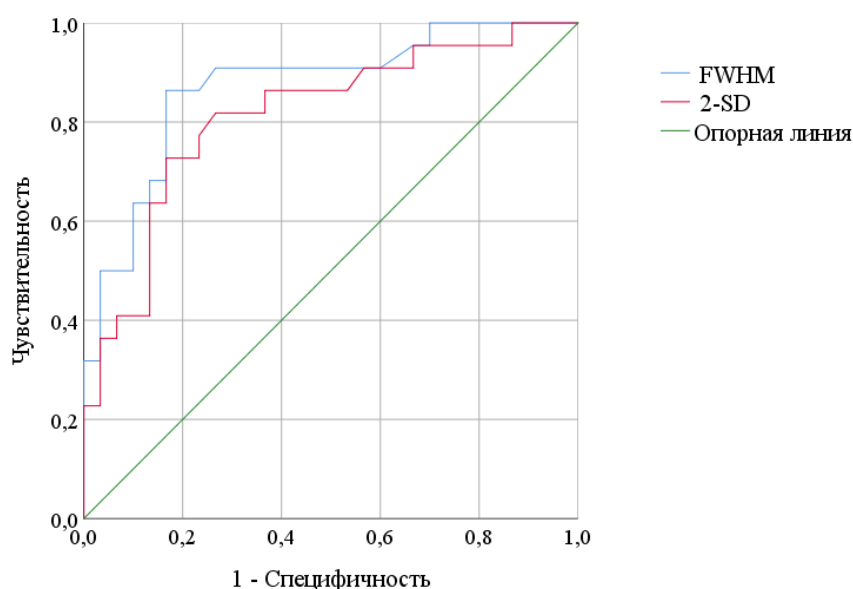


Рисунок 3 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д от значений процента очагового фиброза миокарда ЛЖ оцененной методом FWHM и 2-SD

Пороговое значение процента очагового фиброза миокарда ЛЖ при методике FWHM в точке cut-off составило 5,6%. Чувствительность модели при выбранном значении в точке cut-off составила 86,4 %, специфичность – 83,3%. В то же время пороговое значение при методике 2-SD в точке cut-off составило 9,5 %. Чувствительность модели при выбранном значении в точке cut-off составила 81,8 %, специфичность – 73,3%.

Анализ основных характеристик пациентов в зависимости от степени очагового фиброза. Учитывая полученное пороговое значение объема очагового фиброза ЛЖ методом FWHM, который показал более высокую чувствительность и специфичность, а также более высокую

воспроизводимость измерений по сравнению с методикой 2-SD, нами были сформированы 2 группы: пациенты с фиброзом миокарда ЛЖ более 5,6% и меньше 5,6%, соответственно. В результате проведенного сравнительного анализа, частота приема амиодарона была статистически значимо выше у пациентов со значением фиброза миокарда >5,6%, (ОШ: 7,78; 95% ДИ: 2,34-25,84). При сравнении остальных клинико-инструментальных характеристик в зависимости от степени очагового фиброза миокарда ЛЖ более или менее 5,6%, статистически значимых различий выявлено не было. Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение анамнестических и клинико-инструментальных данных в зависимости от степени фиброза миокарда ЛЖ

Показатели	Фиброз миокарда (LGE)		p
	>5,6% (n=26)	<5,6% (n=30)	
Клинико-анамнестические данные			
Возраст, полных лет	47,8±13,1	48,3±11,6	0,883
ИМТ, кг/м2	27,9±5,1	28,0±4,0	0,902
ППТ, м2	1,99±0,20	2,04±0,25	0,463
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	6 (23,1%)	3 (10,0%)	0,277
Постоянная форма ФП, n (%)	4 (15,4%)	5 (16,7%)	1,00
иАПФ/БРА, n (%)	15 (57,7%)	22 (73,3%)	0,265
Бета-блокаторы, n (%)	16 (61,5%)	20 (66,7%)	0,783
АМКР, n (%)	13 (50,0%)	18 (60,0%)	0,832
Петлевые диуретики, n (%)	8 (30,8%)	16 (53,3%)	0,089
Дигоксин, n (%)	3 (11,5%)	8 (26,7%)	0,192
Амиодарон, n (%)	20 (76,9%)	9 (30,0%)	<0,001*
Имплантация СРТ-Д, n (%)	6 (23,1%)	14 (46,7%)	0,095
Электрокардиография			
Продолжительность QRS, мс	96,5 [90-130]	110 [80-165]	0,735
Блокада ЛНПГ, n (%)	5 (19,2 %)	11 (36,7%)	0,236
Блокада ПНПГ, n (%)	2 (7,7%)	2 (6,7%)	1,00
Блокада ветвей ЛНПГ, n (%)	2 (7,7%)	1 (3,3%)	0,592
Магнитно-резонансная томография			
КДРЛЖ, см	5,5 [5,2-6,4]	5,8 [4,9-7,2]	0,818
КСРЛЖ, см	4,0 [3,8-4,8]	4,0[3,1-6,2]	0,928
иКДО ЛЖ, мл/м2	92 [73-111]	93 [65-130]	0,718
иКСО ЛЖ, мл/м2	44[35-69]	43 [20-92]	0,870
ФВ ЛЖ, %	44,5 [34-57]	40,5 [29-67]	0,961

ИММЛЖ, г/м2	76 [66-92]	71 [55-88]	0,375
иКДО ПЖ, мл/м2	71 [64-83]	60 [53-77]	0,102
иКСО ПЖ, мл/м2	33 [25-53]	31 [25-44]	0,593
ФВ ПЖ, %	50,5 [42-58]	53 [35-60]	0,908

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате анализа частоты встречаемости неблагоприятных аритмических событий, обнаружено, что частота синкопальных случаев, устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) в анамнезе были статистически значимо выше у пациентов со значением фиброза миокарда более 5,6%, $p=0,03$ и $p=0,01$, соответственно. В то же время при сравнении частоты неустойчивых ЖТ в анамнезе в зависимости от степени фиброза миокарда ($LGE >$ или $< 5,6\%$) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,19$) (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение частоты встречаемости неблагоприятных аритмических событий в зависимости от степени фиброза миокарда ЛЖ

Аритмогенные события в анамнезе	Фиброз миокарда ЛЖ (LGE)				p	ОШ; 95% ДИ
	>5,6% (n=26)		<5,6% (n=30)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Обморок	16	61,5	10	33,3	0,03*	3,20; 1,07-9,57
Неустойчивая ЖТ	23	88,5	22	73,3	0,19	2,78; 0,65-11,88
Устойчивая ЖТ	19	73,1	10	33,3	0,003*	5,43; 1,71-17,18

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Оценка возможностей прогнозирования срабатываний имплантируемых устройств с учётом факторов риска. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса такие анамнестически неблагоприятные аритмические события как обморок (отношение рисков (ОР): 3,14; 95% ДИ: 1,28-7,73) и устойчивая ЖТ (ОР: 8,24; 95% ДИ: 2,43-27,96), а также степень фиброза миокарда (LGE в %, FWHM), (ОР: 1,067; 95% ДИ: 1,029-1,107) на каждый 1 % увеличения степени очагового фиброза миокарда), характеризовались прямой связью с риском мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д, в

то же время наличие БЛНПГ перед имплантацией СРТ-Д была ассоциирована с обратной связью с риском срабатывания устройств (ОР: 0,22; 95% ДИ: 0,05-0,96) (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития конечной точки у пациентов с имплантированными КВД/СРТ-Д

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,97-1,04	0,60
Пол, жен	0,93	0,39-2,22	0,88
ИМТ	0,97	0,89-1,06	0,48
ФК III-IV NYHA	0,36	0,11-1,22	0,10
Обморок в анамнезе	3,14	1,28-7,73	0,01*
Устойчивая ЖТ в анамнезе	8,24	2,43-27,96	0,001*
Неустойчивая ЖТ в анамнезе	5,12	0,70-38,01	0,11
Продолжительность QRS	0,99	0,98-1,01	0,25
Блокада ЛНПГ	0,22	0,05-0,96	0,04*
иКДОЛЖ	1,00	0,99-1,01	0,28
иКСО ЛЖ	0,99	0,98-1,01	0,20
ФВ ЛЖ	1,01	0,99-1,03	0,19
иКДО ПЖ	1,01	0,98-1,03	0,15
иКСО ПЖ	1,01	0,99-1,03	0,54
ФВ ПЖ	1,01	0,98-1,05	0,37
LGE+	4,23	0,57-31,51	0,16
LGE (% FWHM)	1,067	1,029-1,107	0,001*
Субэпикардальное накопление	1,23	0,50-3,01	0,65
Интрамиокардиальное накопление	1,37	0,50-3,72	0,54
Накопление контраста в ПЖ	2,50	0,91-6,74	0,07

Примечание. ОР – отношение рисков (Hazard ratio), ДИ – доверительный интервал.

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Все предикторы которые были статистически значимы в однофакторной модели ($p < 0,05$), впоследствии включены в многофакторный анализ Кокса, где была получена модель пропорциональных рисков (1), характеризующая зависимость риска мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д от различных факторов, представленная ниже.

$$h_i(t) = h_0(t) \cdot \exp(2,216 \cdot X_{ЖТ} + 0,078 \cdot X_{LGE-FWHM}) \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д для i -того пациента (в %); $h_0(t)$ – базовый риск мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д за определенный

временной период t (в %); $X_{ЖТ}$ – наличие устойчивой ЖТ в анамнезе (0 – без устойчивой ЖТ в анамнезе, 1 – с устойчивой ЖТ в анамнезе). $X_{LGE-FWHM}$ – степень фиброза (LGE-%, FWHM).

Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Значения базового риска мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д на сроках наблюдения 3, 5, 12, 18, 24 и 35 мес. представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Значения базового риска мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д в модели (1)

Срок наблюдения, мес. (t)	Базовый риск $h_0(t)$, %
3	0,004
5	0,006
12	0,019
24	0,059
35	0,092

Характеристики каждого из предикторов, вошедших в модель Кокса, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики предикторов, вошедших в многофакторную модель Кокса (1)

Предиктор	ОР ($h_i(t)/h_0(t)$)	95% ДИ	p
Устойчивая ЖТ в анамнезе	9,17	2,60-32,38	0,001*
Степень фиброза ЛЖ (LGE - %, FWHM)	1,081	1,034-1,131	0,001*

Примечание. ОР – отношение рисков (Hazard ratio), ДИ – доверительный интервал.

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, наличие устойчивой ЖТ, приводило к увеличению риска мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д в 9,17 раза, а увеличение степени фиброза миокарда (FWHM) на 1 % – в 1,081 раза.

Учитывая полученное пороговое значение степени очагового фиброза миокарда ЛЖ ($LGE > 5,6\%$) в результате анализа ROC кривых, нами был проведен анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости степени очагового фиброза миокарда ЛЖ (Рисунок 4). Частота срабатывания устройств в течение периода наблюдения оказались равными 76,0% для пациентов со значением степени очагового фиброза миокарда ЛЖ более 5,6% ($n = 25$) и 11,1% для группы

пациентов со степенью фиброза миокарда менее 5,6% (n = 27). Свобода от мотивированных срабатываний устройств в течение 1 года после имплантации в группе с фиброзом менее 5,6% составила 92%, в то же время в группе с фиброзом более 5,6% составила 42%.

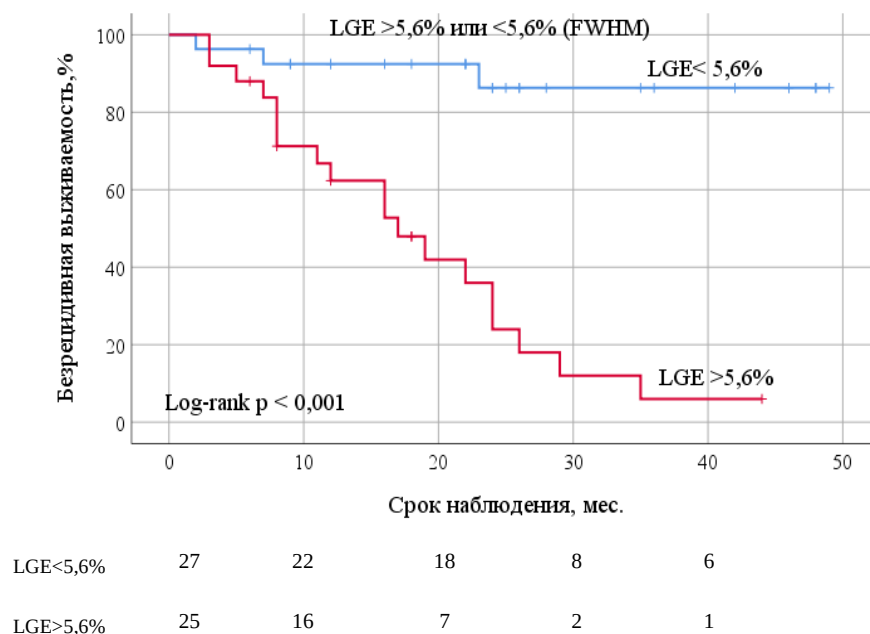


Рисунок 4 – График свободы от срабатываний КВД/СРТ-Д в течение периода наблюдения в зависимости степени очагового фиброза ЛЖ (LGE>5,6 или <5,6%)

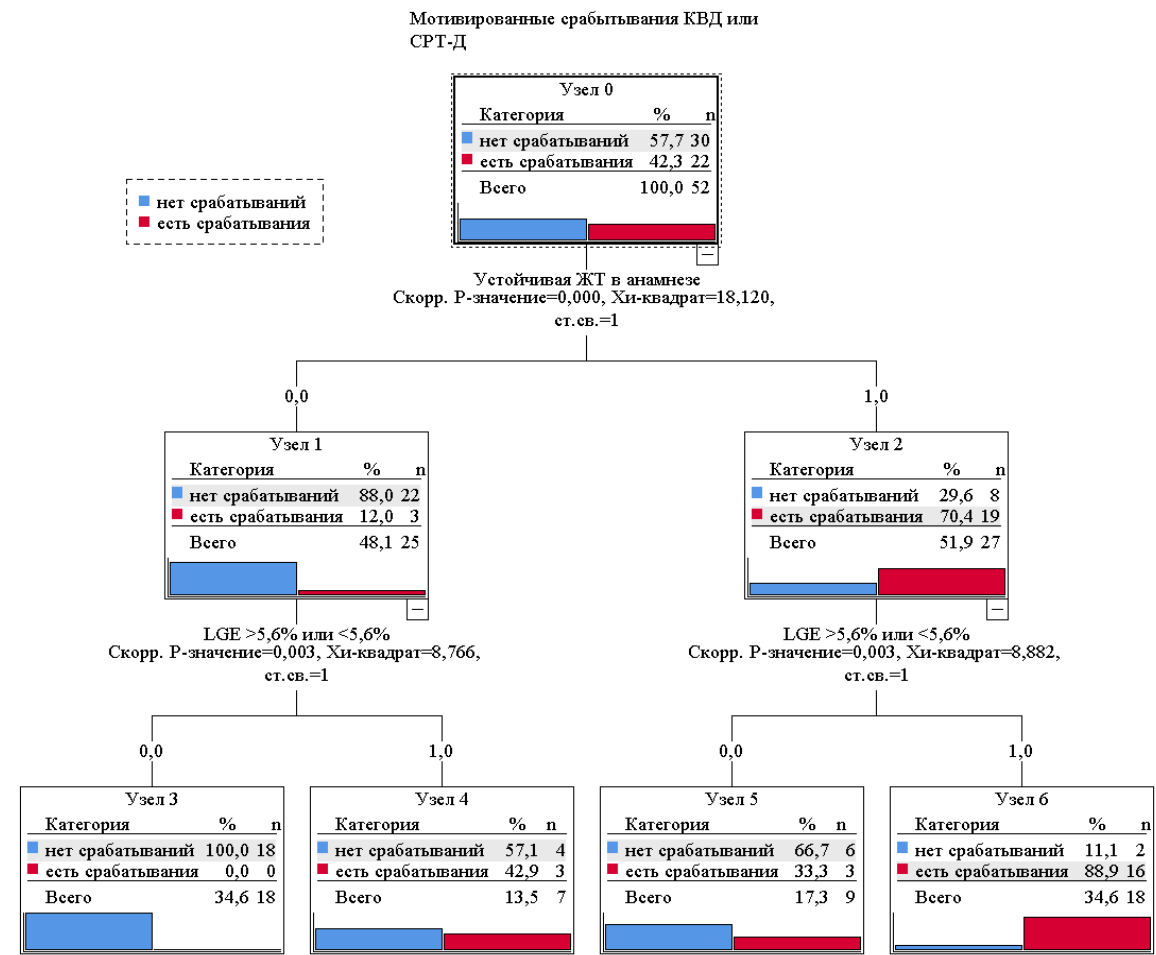
Согласно представленным данным, средний срок развития срабатываний КВД/СРТ-Д в группе пациентов с фиброзом более 5,6% составлял $18,50 \pm 2,37$ мес. (95% ДИ: 13,83-23,13 мес.). При значениях фиброза миокарда менее 5,6% средний срок был более чем в два раза выше и составлял $44,04 \pm 2,69$ мес. (95% ДИ: 38,77 - 49,31 мес.). Данные различия по частоте выживания с течением времени оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$).

Разработка пошагового алгоритма классификации пациентов в зависимости от факторов риска

На следующем этапе нами оценена возможность прогнозирования мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д, исходя, из факторов риска с

помощью метода деревьев классификации, построенных методом CHAID. В результате был получен следующий пошаговый алгоритм (Рисунок 5).

Рисунок 5 – Дерево классификации исследуемых по риску срабатываний КВД/СРТ-Д зависимости от наличия факторов риска



В результате проведенного анализа было получено двухуровневое дерево классификации, включающее 4 терминальных узла. Характеристики терминальных узлов представлены в таблице 9. Чувствительность прогностической модели составила 72,7% (16 случаев верного прогноза из 22 пациентов со срабатыванием устройств), специфичность – 93,3% (28 случаев верного прогноза из 30 пациентов с

отсутствием срабатывания устройств). Общая диагностическая эффективность составила $84,6 \pm 5,0\%$.

Таблица 9 – Характеристики терминальных узлов (групп), полученных в результате классификации исследуемых

Номер узла	Наличие факторов риска	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Отклик, абс. (%)	Индекс, %
6	Устойчивая ЖТ в анамнезе; LGE > 5,6%	18 (34,6)	16 (88,9)	210,1
4	Без устойчивой ЖТ в анамнезе; LGE > 5,6%	7 (13,5)	3 (42,9)	101,3
5	Устойчивая ЖТ в анамнезе; LGE < 5,6%	9 (17,3)	3 (33,3)	78,8
3	Без устойчивой ЖТ в анамнезе; LGE < 5,6%	18 (34,6)	0 (0,0)	0,0

Выводы

- 1) Исследуемая популяция пациентов с некоронарогенными ЖА характеризуется высокой клинической и нозологической гетерогенностью.
- 2) При оценке воспроизводимости данных МРТ сердца методика FWHM продемонстрировала лучшие показатели внутри- и межисследовательской вариабельности по сравнению с методикой 2-SD. Оптимальные пороговые значения процента очагового фиброза ЛЖ для прогнозирования высокого риска исхода в виде срабатываний КВД/СРТ-Д составили 5,6% при методике FWHM и 9,5% при методике 2-SD.
- 3) В прогностической модели пропорциональных рисков независимыми предикторами, ассоциированными с риском мотивированных срабатываний КВД/СРТ-Д были наличие устойчивой ЖТ в анамнезе и значение степени очагового фиброза миокарда ЛЖ.

- 4) Свобода от мотивированных срабатываний устройств (шок или АТС) в течение 1 года после имплантации КВД/СРТ-Д составила 93% для группы пациентов со степенью очагового фиброза миокарда менее 5,6% ($n = 27$) и 62% для группы пациентов со значением фиброза миокарда ЛЖ более 5,6% ($n = 25$).
- 5) Разработан пошаговый алгоритм классификации пациентов в зависимости от факторов риска, что позволило классифицировать их в категории (группы), в зависимости вероятности срабатывания КВД/СРТ-Д. Чувствительность прогностической модели составила 72,7%, специфичность – 93,3%. Общая диагностическая эффективность составила $84,6 \pm 5,0\%$.

Практические рекомендации

- 1) У больных с некоронарогенными желудочковыми аритмиями с целью выявления структурной патологии сердца и постановки диагноза целесообразно использовать МРТ сердца с отсроченным контрастированием.
- 2) Для количественной оценки фиброза ЛЖ необходимо использовать методику, основанную на оценке полной ширины на уровне половины максимума (FWHM), обладающую высокой степенью воспроизводимости.
- 3) С целью стратификации риска и дифференциального подхода в лечении, определения показаний к имплантации КВД/СРТ-Д необходимо кроме учета традиционных факторов риска как перенесенные жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма и ФВЛЖ, следует рассмотреть оценку степени фиброза миокарда ЛЖ с помощью МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

**Список работ, в которых опубликованы основные положения
научно-квалификационной работы (диссертации)**

- 1) Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Новые возможности оценки субстрата желудочковых аритмий: роль магнитно-резонансной томографии //Креативная кардиология. 2019; 13 (3): 217–228.
- 2) Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Мрикаев Д.В., Голухова Е.З. Кардиомиопатия, индуцированная желудочковыми экстрасистолами //Креативная кардиология. 2020; 14 (2): 125–137.
- 3) Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях //Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 342–353.
- 4) Голухова Е.З., Александрова С.А., Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ //Российский кардиологический журнал. 2021;26 (12): 189–197.
- 5) Бердибеков Б.Ш. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в оценке риска внезапной сердечной смерти у пациентов с неишемическими желудочковыми аритмиями //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (11): 248.
- 6) Бердибеков Б.Ш. Количественная оценка фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях //Бюллетень НЦССХ

им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 163.

7) Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль магнитно-резонансной томографии при некоронарогенных желудочковых аритмиях //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 163.

8) Александрова С.А. Бердибеков Б.Ш., Голухова Е.З. Технические особенности проведения магнитно-резонансной томографии у пациентов с нарушениями ритма //Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 101.

9) Бердибеков Б.Ш. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием у пациентов с некоронарогенными желудочковыми аритмиями и имплантированными КВД/СРТ-Д //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(6): 191.

10) Berdibekov B., Aleksandrova S., Bulaeva N., Gromova O., Golukhova E. Looking for appropriate criterias for SCD prevention: prognostic role of MRI in patients with nonischemic ventricular arrhythmias //European Heart Journal. 2021; 42 (Supplement_1): ehab724-0219.

11) Бердибеков Б. Ш., Александрова С. А., Голухова Е. З. Прогностическая роль количественной оценки миокардиального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при неишемических дилатационных кардиомиопатиях: систематический обзор и метаанализ //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022; 23(3): 118.