

## Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде

Чумарная Т. В.<sup>1,2</sup>, Любимцева Т. А.<sup>3</sup>, Солoduшкин С. И.<sup>4</sup>, Лебедева В. К.<sup>3</sup>, Лебедев Д. С.<sup>3</sup>, Соловьева О. Э.<sup>1,4</sup>

**Цель.** Поиск количественных критериев оценки терапевтического эффекта и наиболее информативного временного срока после проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) для оценки ее результативности на основе анализа ретроспективных данных пациентов в отдаленные послеоперационные сроки (1, 2, 3 года наблюдения). Для оценки результативности СРТ рассматривались параметры обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и признаки, характеризующие клинический ответ на СРТ.

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 278 пациентов с имплантированными устройствами СРТ. Поиск количественных критериев оценки эффективности СРТ проводился с помощью двухэтапного кластерного анализа данных пациентов в сроке 1, 2 и 3 года после СРТ по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ.

**Результаты.** В наборе данных с хорошей разделительной точностью после первого года выделено два кластера, которые условно названы как “нереспондеры” и “респондеры”. В сроке 2 и 3 года после терапии пациенты классифицируются на три кластера: “нереспондеры”, “респондеры” и “суперреспондеры”. Для полученных кластеров найдены разделяющие пороговые значения параметров обратного ремоделирования ЛЖ, которые можно использовать как критерии ответа на терапию.

В исследовании определены наиболее информативные временные сроки для оценки эффективности СРТ в послеоперационных периодах 1, 2, 3 года. При этом клинический ответ на терапию проявляется раньше по сравнению с обратным ремоделированием ЛЖ.

Несмотря на высокую разделяемость пациентов на респондеров и нереспондеров, обученные на имеющихся наборах прогностические модели эффективности СРТ по дооперационным параметрам, регистрируемым в рамках стандартных протоколов диагностики пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обладают недостаточной точностью, чтобы использовать их в помощь принятию решений о целесообразности проведения терапии. Это обстоятельство указывает на необходимость привлечения дополнительных данных для улучшения качества прогноза.

**Заключение.** В результате исследования определен срок для оценки клинического ответа и изменения параметров обратного ремоделирования ЛЖ после операции СРТ, что важно для оптимального выбора послеоперационного лечения пациентов. Показано, что для оценки клинического ответа в большинстве случаев достаточного одного послеоперационного года, а процесс обратного ремоделирования ЛЖ может продолжаться в среднем до двух лет.

При оценке эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования наряду с изменением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ необходимо учитывать изменение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ. Изменение фракции выброса ЛЖ показало существенно меньшую значимость среди анализируемых параметров при оценке эффективности СРТ. На основе кластерной классификации пациентов установлено разделяющее правило для респондеров и нереспондеров в первый и второй послеоперационный год с точностью 97%: снижение КСО и снижение КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационными показателями.

**Ключевые слова:** сердечная ресинхронизирующая терапия, эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии, модели прогноза, отдаленный послеоперационный период.

**Отношения и деятельность.** Работа поддержана грантом РНФ № 19-14-00134.

<sup>1</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; <sup>3</sup>ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия.

Чумарная Т. В.\* — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-7965-2364, Любимцева Т. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, с.н.с. НИЛ клинической аритмологии НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Солoduшкин С. И. — к.ф.-м.н., доцент кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0002-1959-5222, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. НИО аритмологии, врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Лебедев Д. С. — профессор РАН, д.м.н., г.н.с., профессор кафедры хирургических болезней, врач-сердечно-сосудистый хирург, Заслуженный деятель науки России, зав. НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., директор, зав. лабораторий математической физиологии им. В. С. Мархасина; зав. научной лабораторией “Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий”, профессор кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): chumarnaya@gmail.com

ИЗУ — имплантируемое электронное устройство, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 31.05.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



**Для цитирования:** Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Солoduшкин С. И., Лебедева В. К., Лебедев Д. С., Соловьева О. Э. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4531. doi:10.15829/1560-4071-2021-4531

## Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy

Chumarnaya T. V.<sup>1,2</sup>, Lyubimtseva T. A.<sup>3</sup>, Solodushkin S. I.<sup>4</sup>, Lebedeva V. K.<sup>3</sup>, Lebedev D. S.<sup>3</sup>, Solovieva O. E.<sup>1,4</sup>

**Aim.** To determine quantitative criteria for assessing the therapeutic benefits and the most informative time frames after cardiac resynchronization therapy (CRT) to assess its long-term effectiveness (1, 2, 3 years of follow-up) based on retrospective analysis. To assess the CRT effectiveness, parameters of left

ventricular (LV) reverse remodeling and signs characterizing the clinical CRT response were considered.

**Material and methods.** This single-center, retrospective, non-randomized study included data from 278 patients with implanted CRT devices. Quantitative criteria

for assessing CRT effectiveness were determined using a two-step cluster analysis of patients 1, 2, and 3 years after CRT by LV reverse remodeling parameters.

**Results.** In the dataset with satisfactory division accuracy, after the first year, two clusters were identified, which are conventionally named as “non-responders” and “responders”. Two and three years after therapy, patients were classified into three clusters: “non-responders”, “responders” and “super-responders”. For the obtained clusters, we found cutoff values for LV reverse remodeling parameters, which can be used as criteria for response to therapy.

The study identified the most informative time frames for assessing the postoperative CRT effectiveness 1, 2, 3 years after the surgery. At the same time, the clinical response to therapy is manifested earlier in comparison with the reverse LV remodeling.

Despite the high divisibility of patients into responders and non-responders, predictive models of CRT effectiveness created using the available data from standard diagnostic protocols for heart failure patients have insufficient accuracy to be used for making decisions on therapy appropriateness. This circumstance indicates the need to receive additional data to improve the forecasting quality.

**Conclusion.** The study revealed a period for assessing the clinical response and changes in LV reverse remodeling after CRT surgery, which is important for the optimal choice of postoperative therapy. It has been shown that in most cases, one year after surgery is sufficient to assess the clinical response, and the process of LV reverse remodeling can last up to two years on average.

When assessing the CRT effectiveness by reverse remodeling, along with a change in LV end-systolic volume (ESV), it is necessary to take into account LV end-diastolic volume (EDV) changes. The change in LV ejection fraction showed a significantly lower value among the analyzed parameters in assessing the CRT effectiveness. Based on the cluster classification of patients, a dividing rule was

established for responders and non-responders in the first and second years after surgery with an accuracy of 97%: a decrease in LV ESV and EDV by 9% or more compared to preoperative values.

**Keywords:** cardiac resynchronization therapy, cardiac resynchronization therapy effectiveness, forecasting models, long-term postoperative period.

**Relationships and Activities.** This work was supported by a Russian Science Foundation grant № 19-14-00134.

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg; <sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>4</sup>Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia.

Chumarnaya T.V.\* ORCID: 0000-0002-7965-2364, Lyubimtseva T.A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Solodushkin S.I. ORCID: 0000-0002-1959-5222, Lebedeva V.K. ORCID: none, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Solovieva O. E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

\*Corresponding author: chumarnaya@gmail.com

**Received:** 31.05.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 03.07.2021

**For citation:** Chumarnaya T.V., Lyubimtseva T.A., Solodushkin S.I., Lebedeva V.K., Lebedev D.S., Solovieva O.E. Evaluation of the long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4531. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4531

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее тяжелым заболеванием сердечно-сосудистой системы с высоким риском неблагоприятных осложнений, в т.ч. внезапной сердечной смерти. Распространенность ХСН (независимо от класса тяжести I-IV) в Российской Федерации (РФ) достигает 7% и продолжает расти с каждым годом, превышая в 2 раза распространенность ХСН в других развитых странах [1]. На основании многочисленных клинических исследований сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) признана немедикаментозным методом, улучшающим функциональный статус, повышающим качество жизни, выживаемость пациентов с ХСН [2]. СРТ направлена на уменьшение атриовентрикулярной, меж- и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда, на повышение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ). Данный метод лечения ХСН приводит к обратному ремоделированию ЛЖ, о чем свидетельствуют увеличение времени наполнения ЛЖ, повышение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ, уменьшение митральной регургитации и дискинезии межжелудочковой перегородки [3].

Возможность достижения эффекта СРТ индивидуальна в каждом конкретном случае, т.к. связана с функциональными и структурными особенностями сердца, а также с их динамикой во времени. С другой стороны, небезопасная для пациентов и дорогостоящая имплантация устройств данного типа часто ока-

зывается избыточной вследствие нецелевого отбора пациентов [4].

Разработка алгоритмов отбора больных, выбор оптимальных условий оперативного вмешательства и послеоперационного лечения на основе современных научных технологий остаются актуальными задачами кардиологии и входят в состав приоритетных задач стратегии развития медицинской науки в РФ.

Многочисленные исследования позволили расширить группу рекомендаций к СРТ для больных с менее выраженным классом ХСН, но более значимой систолической дисфункцией или широким комплексом QRS при несостоятельности оптимальной медикаментозной терапии, прогрессировании заболевания [5, 6]. К настоящему времени остается ряд потенциальных возможностей для уточнения стратификации отбора пациентов для СРТ и увеличения эффективности работы данных устройств.

Остается открытым вопрос в какие сроки после СРТ и по каким показателям оценивать эффективность СРТ. Так, параметры, используемые для оценки успешности СРТ в рандомизированных клинических испытаниях, не согласуются с клинической практикой [7, 8]. В большинстве исследований эффективность оценивается по характеристикам обратного ремоделирования ЛЖ, таким как КСО и ФВ, в то время как в клинической практике немаловажным критерием эффективности являются такие показатели, как облегчение симптомов тяжелой недостаточности кровообращения, улучшение качества жизни [9].

Данное исследование направлено на поиск наиболее информативного срока оценки эффективности СРТ, количественных критериев оценки эффективности и выявление предикторов ответа на СРТ.

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** В одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 278 пациентов с имплантированными устройствами СРТ согласно национальным клиническим рекомендациям [6]. Период сбора данных составил 36 мес. Пациенты проходили обследование до СРТ и после СРТ кратно 12 мес. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ.

**Популяция.** Средний возраст пациентов составил  $63 \pm 12$  года; на момент СРТ 76% имели синусовый ритм; 21% — постоянную форму фибрилляции предсердий; 3% — полную атриовентрикулярную блокаду на фоне фибрилляции предсердий. Проведен анализ параметров ремоделирования ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также анализ клапанного аппарата сердца, в сопоставлении с функциональным классом (ФК) ХСН Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), данными теста шестиминутной ходьбы и результатами опросника качества жизни (EQ-5D-5L, Cansas).

Критериями включения в исследование были:

- возраст старше 18 лет;
- ХСН II-IV ФК по классификации NYHA на амбулаторном этапе лечения;
- ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  (Simpson);
- ширина комплекса QRS  $> 120$  мс;
- синусовый ритм, полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- оптимальная медикаментозная терапия ХСН;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения  $< 3$  мес. до начала исследования;
- пациенты, которым планировалось выполнение реваскуляризации миокарда или трансплантация сердца в течение срока наблюдения;
- врожденные и приобретенные пороки, а также опухоли сердца, аневризма ЛЖ, когда планировалась их хирургическая коррекция в течение срока наблюдения;
- активные воспалительные и аутоиммунные заболевания миокарда;
- тиреотоксикоз на момент включения в исследование;
- анемический синдром: уровень гемоглобина крови  $\leq 90$  г/л;
- заболевания, ограничивающие продолжительность жизни ( $< 1$  года).

**Параметры для оценки результативности СРТ.** Параметры обратного ремоделирования ЛЖ: относительное уменьшение КДО ( $\Delta$ КДО) ЛЖ, относительное уменьшение КСО ( $\Delta$ КСО) ЛЖ. Отрицательное значение  $\Delta$ КДО и  $\Delta$ КСО означает уменьшение объемов ЛЖ по сравнению с дооперационными показателями. Относительное увеличение ФВ ( $\Delta$ ФВ) ЛЖ, т.е. положительное значение  $\Delta$ ФВ, означает увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с дооперационным показателем. Клинический ответ оценивался в виде уменьшения ФК ХСН по сравнению с дооперационным.

**Методы определения критерия оценки эффективности СРТ.** Классификация данных пациентов для определения количественных критериев оценки эффективности СРТ в различные послеоперационные сроки проводилась с помощью двухэтапного кластерного анализа. Для оценки качества связности и разделительной способности кластеров использовалась силуэтная мера, которая измеряется от -1 до 1. Значение меры от -1 до 0,2 считается неудовлетворительным для разделения по кластерам, от 0,2 до 0,49 — средний уровень разделительности, значение 0,5-1 — хороший уровень разделения кластеров. Для оценки диагностической ценности и нахождения порогов отсечения параметров кластеризации использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) использовалась как мера диагностической ценности параметра. Пороги отсечения определялись при балансе чувствительности и специфичности.

**Модели прогноза изменения параметров обратного ремоделирования в различные послеоперационные сроки.** Для построения моделей прогноза величин  $\Delta$ КДО,  $\Delta$ КСО,  $\Delta$ ФВ в разные послеоперационные сроки использовались следующие блоки параметров стандартных протоколов дооперационных исследований:

- Демографический: пол, рост, вес;
- Сердечно-сосудистая патология и перенесенные операции в анамнезе: инфаркт миокарда, стентирование, шунтирование, радиочастотная абляция, протезирование клапанов;
- Сердечная недостаточность (СН): этиология дилатационной кардиомиопатии (ишемического и неишемического генеза), ФК ХСН (тест шестиминутной ходьбы, опросник качества жизни (EQ-5D-5L, Cansas));
- Электрокардиография: QRS, P, PQ, QT, наличие блокад и задержек проводимости;
- ЭхоКГ: КДО и КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический размер ЛЖ и правого желудочка, размер левого и правого предсердия. Наличие/отсутствие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии, по данным ЭхоКГ с тканевым доплером;
- Медикаментозная терапия.

Для улучшения моделей прогноза использовались характеристики, получаемые при установке и на-

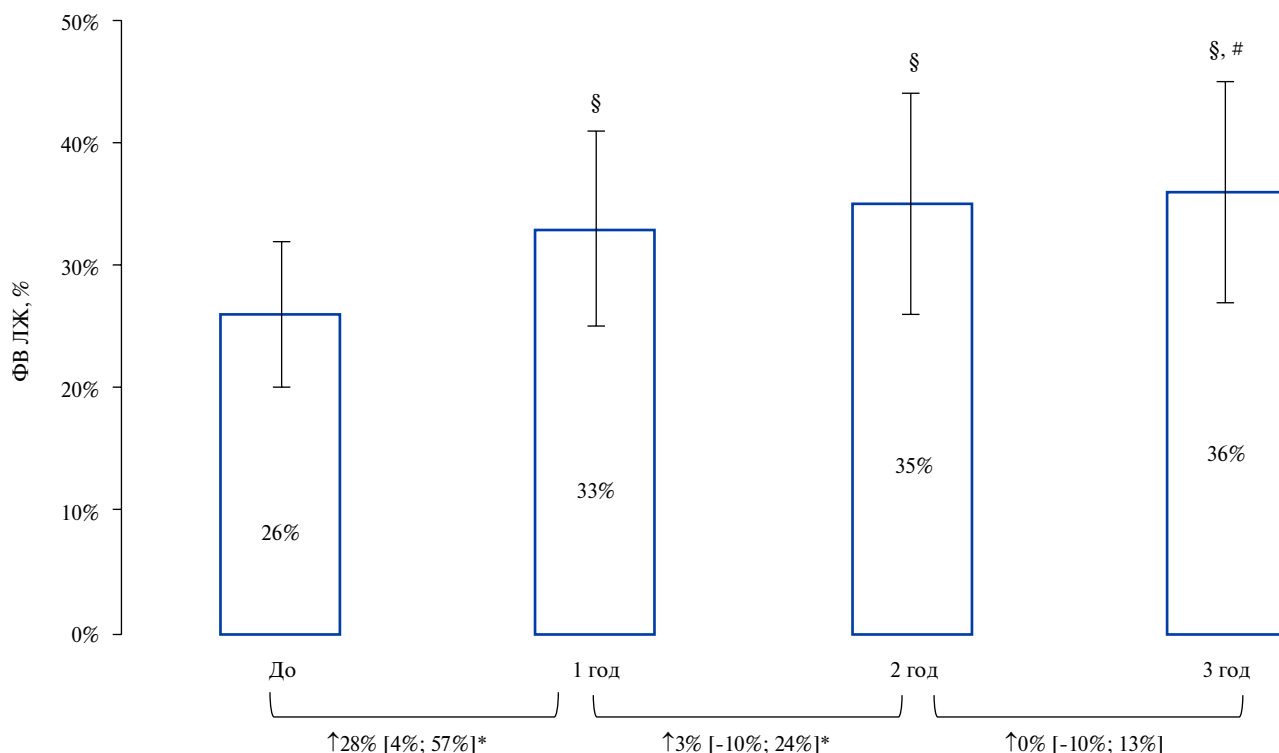


Рис. 1. ФВ ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

Примечание: ↑ —  $\Delta$ ФВ ЛЖ (%) Me [25%;75%], \* —  $p < 0,05$   $\Delta$ ФВ ЛЖ значительно отличается от нуля, § —  $p < 0,05$  сравнение с ФВ ЛЖ до СРТ, # —  $p < 0,05$  сравнение с ФВ ЛЖ через 1 год после СРТ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

стройке имплантируемого электронного устройства (ИЭУ): локализация стимулирующих полюсов право-желудочкового и левожелудочкового электродов; характеристики электрокардиографии при стимуляции. Для прогноза во 2-й и 3-й год после операции для улучшения качества моделей использовались также характеристики  $\Delta$ КДО,  $\Delta$ КСО,  $\Delta$ ФВ в первый год после СРТ.

Прогностические модели строились с помощью логистической регрессии (метод пошаговый, критерий шагового отбора параметров: включение параметра в модель при значимости  $\leq 0,05$ ; исключение параметра из модели при значимости  $< 0,10$ ). Коэффициент детерминации R использовался для оценки линейной связи между прогнозируемым параметрами и предикторами: чем ближе значение к 1, тем связь сильнее. Коэффициент  $R^2$  дает оценку качества модели: какой процент случаев эта модель способна описать. Также приведена точность классификации модели, процент правильно классифицированных наблюдений из рассмотренной выборки.

Статистический анализ и построение информационных моделей проведено с помощью программы IBM SPSS 23. Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ( $m \pm sd$ ) в случае подтверждения нормальности распределения признака, или медиана и [25%; 75%] перцентили в противном

случае. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для проведения парных сравнений использовали непараметрический тест Уилкоксона (англ. Wilcoxon Signed Ranks Test). Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney Test). Сравнение с гипотетической медианой проводилось с помощью одновыборочного критерия знаковых рангов Уилкоксона.

## Результаты

### Анализ динамики показателей результативности СРТ в отсроченном постоперационном периоде

Проведен анализ показателей результативности СРТ в течение трех лет после операции с целью определить оптимальный послеоперационный срок для оценки эффективности СРТ.

#### ФВ ЛЖ

Проведена оценка ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ до имплантации и в отдаленные сроки после имплантации СРТ системы и проанализирована динамика изменения ФВ с момента имплантации до последующего исследования через 1, 2, 3 года (рис. 1).

Показано, что средняя ФВ ЛЖ статистически значимо увеличилась после имплантации СРТ устройств

Таблица 1

Корреляционный анализ между ФК ХСН и параметрами обратного ремоделирования ЛЖ

ФК ХСН		КДО ЛЖ				КСО ЛЖ				ФВ ЛЖ			
		До	1	2	3	До	1	2	3	До	1	2	3
До	r	-0,01	-0,01	0,05	0,02	0,01	0,04	0,06	0,04	-0,06	-0,19	-0,11	-0,13
	p	0,97	0,97	0,62	0,83	0,86	0,56	0,49	0,71	0,35	0,01	0,24	0,23
1 год	r	0,08	0,20	0,17	0,32	0,08	0,23	0,22	0,34	-0,11	-0,24	-0,29	-0,31
	p	0,33	0,01	0,14	0,01	0,32	0,01	0,05	0,01	0,18	0,00	0,01	0,01
2 год	r	-0,188	0,27	0,21	0,24	-0,13	0,25	0,25	0,26	0,02	-0,16	-0,35	-0,26
	p	0,07	0,01	0,03	0,08	0,16	0,02	0,01	0,04	0,85	0,14	0,00	0,05
3 год	r	-0,14	0,32	0,33	0,27	-0,12	0,35	0,41	0,32	0,07	-0,33	-0,48	-0,41
	p	0,24	0,01	0,02	0,02	0,31	0,01	0,03	0,01	0,54	0,01	0,00	0,00

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, r — коэффициент корреляции Спирмана, p — значимость отличия r от нуля.

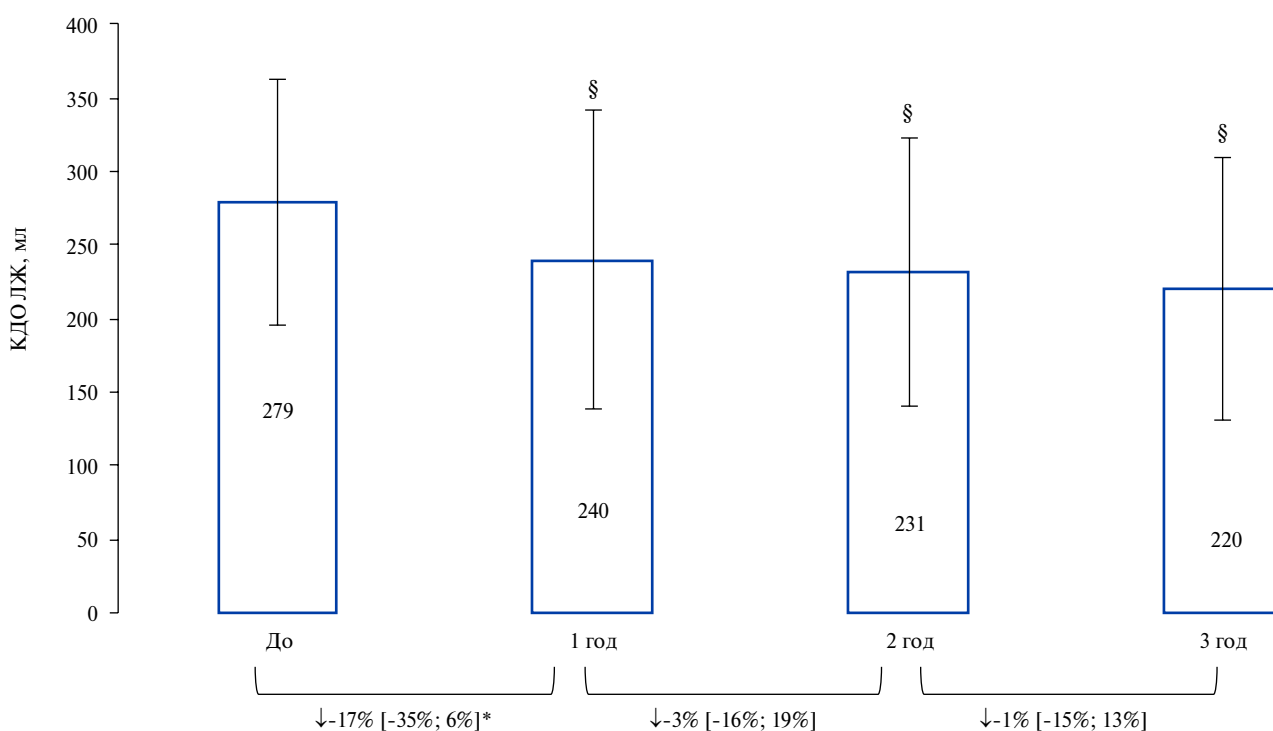


Рис. 2. КДО ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

**Примечание:** ↓ — ΔКДО ЛЖ (%) Ме [25%;75%], \* — p<0,05 ΔКДО ЛЖ значимо отличается от нуля, § — p<0,05 сравнение с КДО ЛЖ до СРТ.

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

для всех рассмотренных этапов по сравнению с дооперационным показателем (рис. 1).

Для парных сравнений в первый год после начала СРТ имела подгруппа из 173 пациентов, из них в 77% случаях ФВ ЛЖ стала больше, в 17% — меньше, в 6% осталась без изменений. Процент прироста данного показателя в первый год после СРТ составлял 28% [4; 57], наблюдалось значимое отличие процента прироста от нулевого значения (p=0,000).

Среднее значение ФВ ЛЖ через 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения показателя через 1 год после СРТ (35±9 и 33±8, p=0,070).

Однако дополнительный процент прироста на этапе от 1 до 2 лет достоверно отличался от нуля (p=0,033) и составлял 3% [-10; 24] (рис. 1). Для парных сравнений в промежутке от одного до двух лет имела подгруппа из 119 пациентов, в 54% случаях из них ФВ ЛЖ стала больше, в 43% — меньше, в 3% осталась без изменений.

При сравнении ФВ ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима (35±9 и 36±9, p=0,459) и дополнительный прирост ФВ ЛЖ достоверно не отличался от нуля (p=0,326) (табл. 1). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет по-

сле СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 48% случаев ФВ ЛЖ стала больше, для 42% — меньше, для 10% осталась без изменений.

#### КДО ЛЖ

Проведен анализ изменения КДО ЛЖ по данным ЭхоКГ до СРТ и через 1, 2 и 3 года после операции (рис. 2).

**Таблица 2**

**Описательные статистики для подгрупп со снижением ФК ХСН в первый год после СРТ и без снижения ФК ХСН**

Параметр		Снижение ФК ХСН через 1 год		Значимость различий
		Есть	Нет	
ФВ ЛЖ (%)	До	26±0,6	25±0,8	0,071
	1 год	34±0,8	32±1,1	0,052
	2 год	38±1,3	31±1,4	0,002
	3 год	39±1,5	32±2,2	0,007
КСО ЛЖ (мл)	До	200±8	221±10	0,09
	1 год	142±7	190±12	0,003
	2 год	137±11	189±13	0,004
	3 год	129±11	191±16	0,006
КДО ЛЖ (мл)	До	277±9	300±11	0,189
	1 год	213±9	275±15	0,002
	2 год	216±14	265±15	0,018
	3 год	204±14	272±19	0,011

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Показано, что среднее значение КДО ЛЖ статистически значимо уменьшалось на фоне СРТ на всех рассмотренных этапах по сравнению с дооперационным показателем (табл. 2).

Для парных сравнений в первый год после имплантации устройства имелась подгруппа из 173 пациентов, из них в 71% случаях КДО ЛЖ уменьшился, в 29% — стал больше. Процент снижения КДО ЛЖ в первый год после СРТ составлял 17% [-6%; 35%] при значимом отличии процента снижения от нуля ( $p < 0,001$ ).

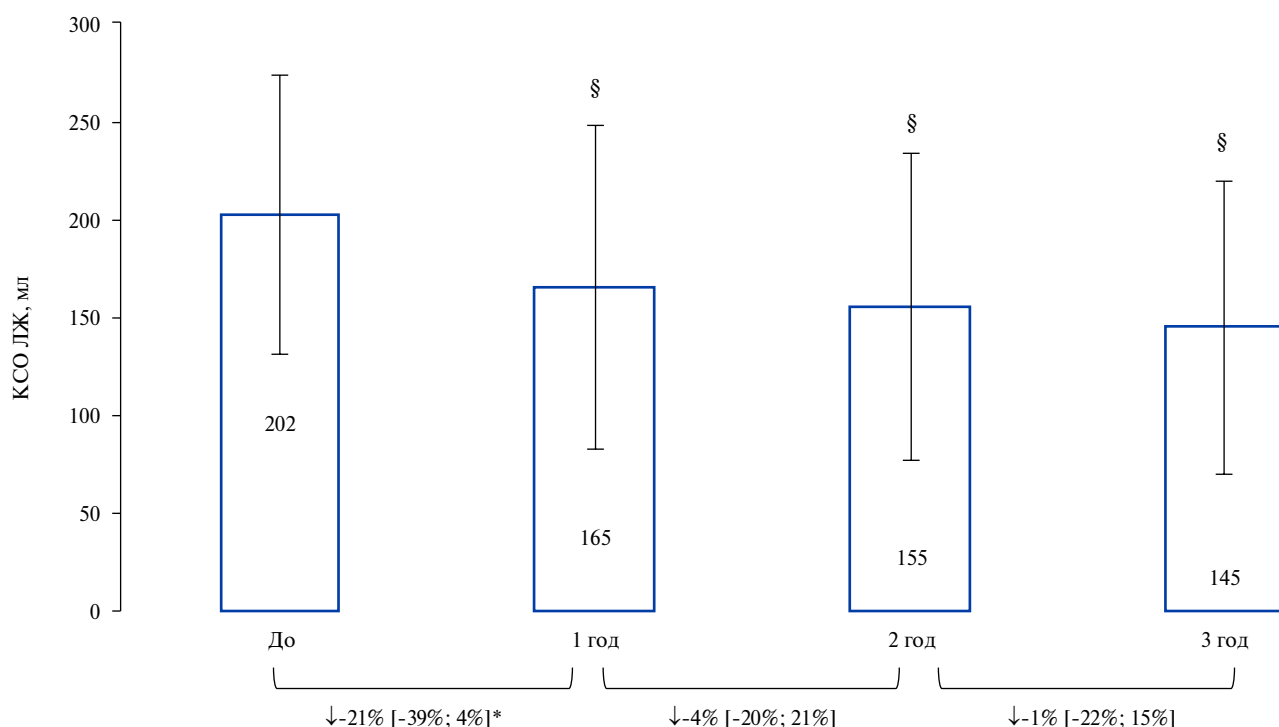
Значение КДО ЛЖ в 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения в 1 год после СРТ

**Таблица 3**

**Комбинации изменения показателя ФК ХСН**

Положительная динамика (снижение ФК ХСН), n=56	
Снизился на 1 году и остался неизменным	32,5%
Снизился на 2 году и остался неизменным	10%
Снизился только на 3 году	11,3%
Снижение на 1 и 2 году, 3 год не изменился	11,3%
Снижение на 1 году, 2 год нет изменений, 3 год снижение	5%
Отрицательная динамика (увеличение ФК ХСН или без изменений), n=24	
Оставался неизменным, увеличился на 2 году	1,3%
Снижение на 1 и 2 годах и увеличение на 3 году	1,3%
Снижение на 1 году, на 2 году увеличение, 3 год без изменений	1,3%
Не изменился	26%

**Сокращения:** ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



**Рис. 3.** КСО ЛЖ через 1, 2, 3 года после СРТ.

**Примечание:** ↓ — ΔКСО ЛЖ (%) Ме [25%; 75%], \* —  $p < 0,05$  ΔКСО ЛЖ значимо отличается от нуля, § —  $p < 0,05$  сравнение с КСО ЛЖ до СРТ.

**Сокращения:** КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

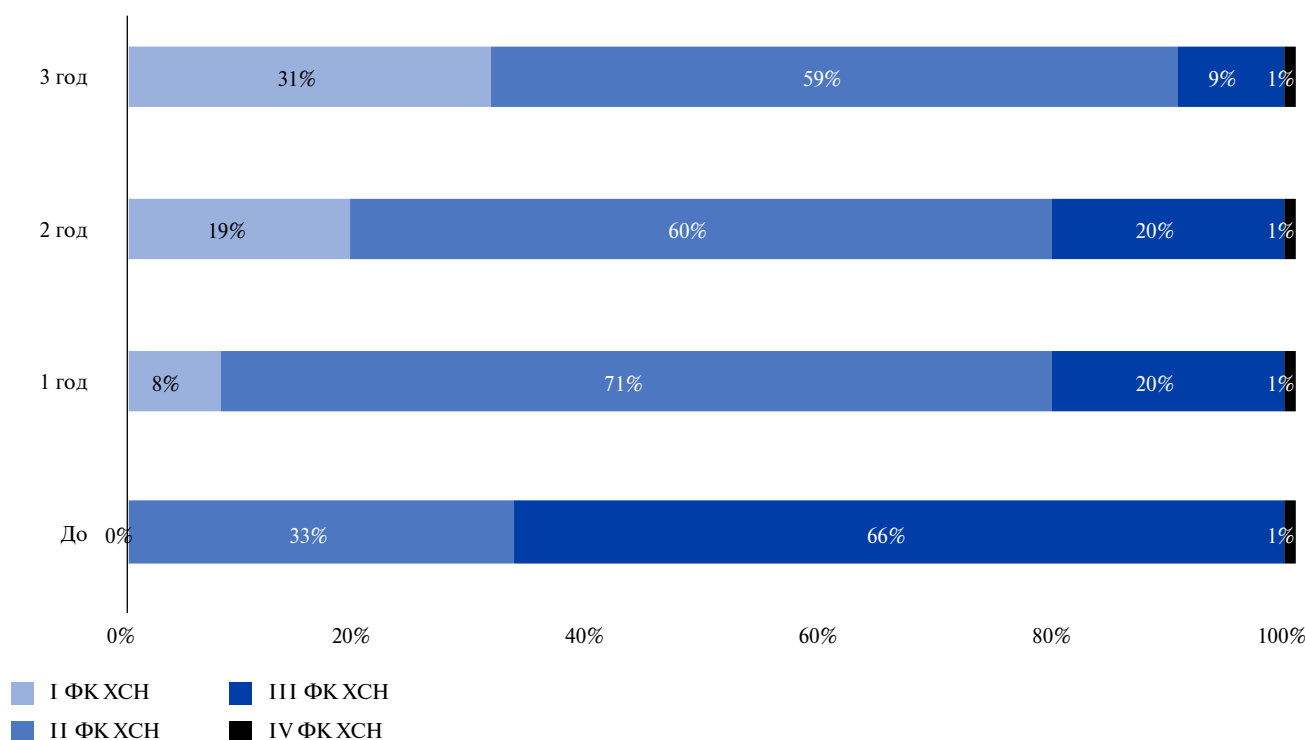


Рис. 4. ФК ХСН через 1, 2, 3 года после СРТ.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

( $240 \pm 101$  и  $231 \pm 91$ ,  $p=0,286$ ). Процент уменьшения данного параметра на этапе от 1 до 2 лет также достоверно не отличался от нуля ( $p=0,968$ ) (рис. 2). Для парных сравнений в промежутке от 1 до 2 лет имела подгруппа из 119 пациентов, из них в 70% случаях КДО ЛЖ стал меньше, в 29% — больше, в 1% остался без изменений.

При сравнении КДО ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима ( $231 \pm 91$  и  $220 \pm 90$ ,  $p=0,171$ ) и снижение данного показателя достоверно не отличалось от нуля ( $p=0,342$ ) (рис. 2). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет после СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 72% случаев КДО ЛЖ уменьшился, для 28% — увеличился.

#### КСО ЛЖ

Проведен анализ изменения КСО ЛЖ по данным ЭхоКГ до СРТ и через 1, 2 и 3 года после операции (рис. 3).

Показано, что среднее значение КСО ЛЖ статистически значимо уменьшалось на всех рассмотренных этапах по сравнению с дооперационным показателем (рис. 3).

Для парных сравнений в первый год после начала СРТ имела подгруппа из 173 пациентов, из них в 73% случаях КСО ЛЖ уменьшился, в 27% — стал больше. Процент снижения в первый год после СРТ составлял 21% [-4%; 39%], наблюдалось значимое отличие процента снижения от нуля ( $p < 0,001$ ).

Значение КСО ЛЖ через 2 года после СРТ статистически не отличалось от значения данного параметра через 1 год после СРТ ( $165 \pm 83$  и  $155 \pm 78$ ,  $p=0,180$ ). Процент снижения на этапе от 1 до 2 лет также достоверно не отличался от нуля ( $p=0,577$ ) (рис. 3). Для парных сравнений в промежутке от 1 до 2 лет имела подгруппа из 119 пациентов, из них в 72% случаях КСО ЛЖ стал меньше, в 27% — больше, в 1% остался без изменений.

При сравнении КСО ЛЖ на этапе от 2 до 3 лет после операции разница статистически незначима ( $155 \pm 78$  и  $145 \pm 75$ ,  $p=0,377$ ) и снижение показателя достоверно не отличалось от нуля ( $p=0,435$ ). Для парных сравнений в промежутке от 2 до 3 лет после СРТ подгруппа включала 88 пациентов, для 73% случаев КСО уменьшился, для 27% — увеличился.

#### ФК ХСН

Проведен анализ изменения ФК ХСН у пациентов в течение 3 лет после СРТ (рис. 4).

В подгруппе пациентов ( $n=80$ ), для которых имела информация о ФК ХСН на всех рассматриваемых этапах, наблюдались следующие комбинации изменения данного показателя — таблица 3.

Так, положительную динамику изменения ФК ХСН за весь период наблюдения демонстрировали 70,1% пациентов, после 1 года положительная динамика наблюдалась у 48,8%. С учетом пациентов, у которых не наблюдалось положительного изменения в рассматриваемые сроки (26% пациентов), можно

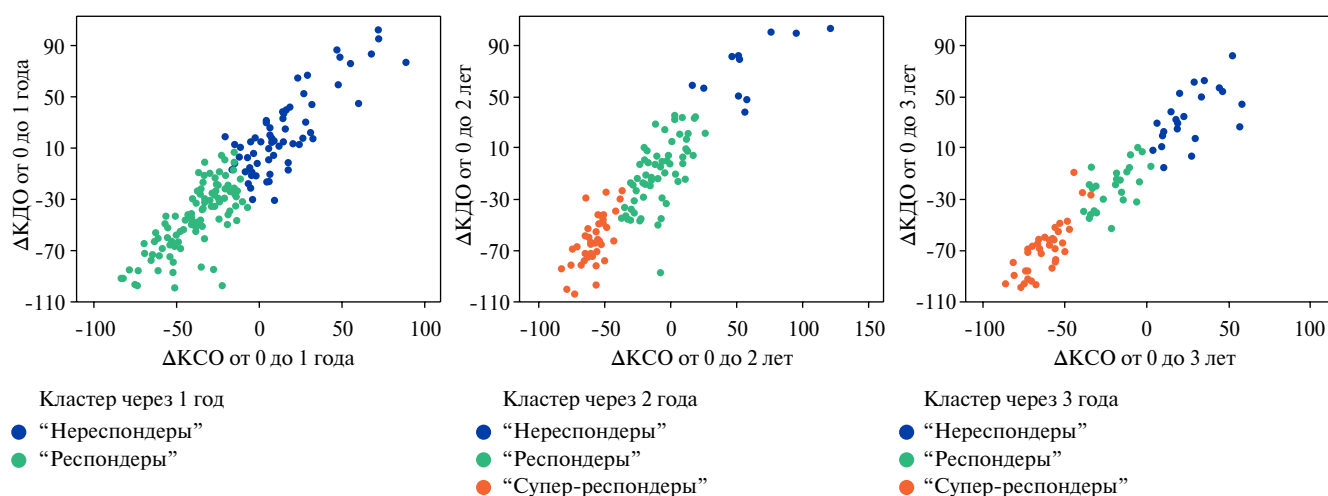


Рис. 5. Кластеризация при разных послеоперационных сроках.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем.

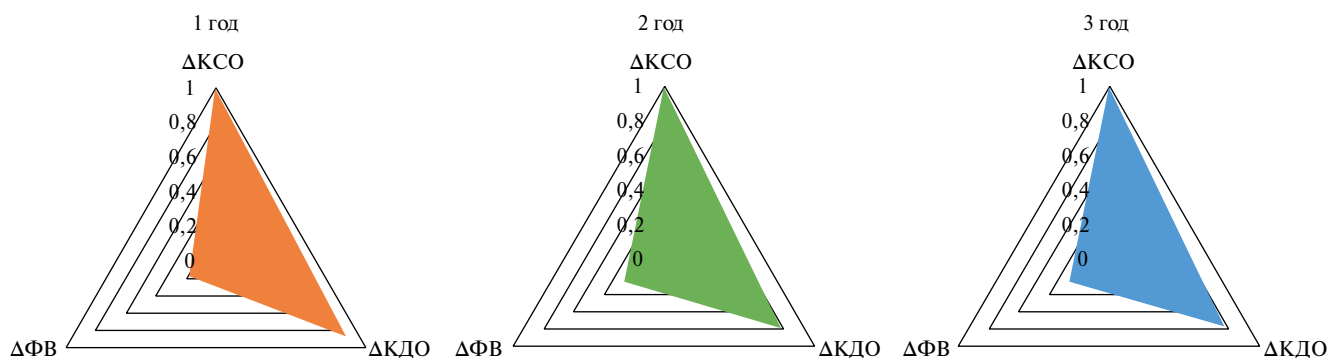


Рис. 6. Важность параметров при кластеризации в рассматриваемые послеоперационные сроки.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса.

рекомендовать оценку эффективности СРТ по изменению ФК ХСН через 1 год после СРТ.

*Зависимость ФК ХСН и параметров обратного ремоделирования ЛЖ*

Исследована связь параметров обратного ремоделирования ЛЖ и ФК ХСН. Корреляционный анализ показал наличие слабой, но статистически значимой связи между ФК ХСН и параметрами обратного ремоделирования ЛЖ на всех рассмотренных послеоперационных этапах (табл. 1).

Для сравнения сроков снижения ФК ХСН и процесса обратного ремоделирования ЛЖ после СРТ группу пациентов разделили на две подгруппы: 1 группа — ФК ХСН снизился в течение первого года после СРТ, 2 группа — ФК ХСН не стал ниже (т.е. остался прежним или увеличился). Подгруппы статистически не отличались по ФВ ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ до начала СРТ (табл. 1). В первый год после имплантации СРТ у пациентов, чей ФК ХСН снизился, наблюдалась тенденция к большему приросту ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, чей ФК ХСН не снизился (с 26% до 34% и с 25% до 32%, соответственно (табл. 1)), но эта тенденция статистически незначима. Только после двух лет наблюдалась зна-

чимая разница между ФВ ЛЖ для рассмотренных подгрупп. В группе пациентов, чей ФК ХСН снизился в первый год после СРТ, КСО и КДО ЛЖ стали значительно меньше по сравнению с аналогичными параметрами в группе пациентов, чей ФК ХСН не снизился в первый послеоперационный год. Такая же картина наблюдалась на 2 и 3 год после СРТ.

**Критерий оценки эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ.** С помощью двухэтапного кластерного анализа получена классификация пациентов в сроке 1, 2 и 3 года после СРТ. Классификация проводилась по параметрам  $\Delta$ ФВ ЛЖ,  $\Delta$ КСО ЛЖ и  $\Delta$ КДО ЛЖ в указанные сроки. Изменение ФК ХСН оценивалось при кластеризации, но в классификации не участвовало, т.к. для всех периодов изменение ФК ХСН имело практически нулевую важность при разделении и резко снижало силуэтную меру кластеризации.

В первый год с лучшей силуэтной мерой связности кластеров, равной 0,54, выделялись 2 кластера (рис. 5). Самым важным параметром для разделения кластеров являлся  $\Delta$ КСО, далее по убыванию важности  $\Delta$ КДО и  $\Delta$ ФВ ЛЖ (рис. 6). Первый кластер мы условно назвали “нереспондеры”, второй кластер



Таблица 4

Кластерный анализ параметров обратного ремоделирования ЛЖ

Год	Параметр	Кластер	Медиана (%) [25%; 75%]	Порог отсеечения (%), (Se, Sp)	AUC [95% ДИ]	P
1	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=67, 39%)	8 [-4; 25]	>-9 (0,96,0,91)	0,995 [0,989; 1,00]	0,000
		“респондеры” (n=106, 61%)	-36 [-52; -25]	≤-9 (0,96, 0,91)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	11 [-3; 24]	>-9 (0,9, 0,89)	0,962 [0,939; 0,985]	0,000
		“респондеры”	-30 [-43; -18]	≤-9 (0,9, 0,89)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	5 [-12; 26]	<15 (0,75, 0,72)	0,754 [0,678; 0,830]	0,000
		“респондеры”	40 [15; 71]	≥15 (0,75, 0,72)		
2	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=24, 20%)	52 [50; 62]	>-9 (1, 0,92)	0,998 [0,990; 1]	0,000
		“респондеры” (n=59, 50%)	-10 [-20; 3]	≤-9 и >-37 (1, 0,98)		
		“супер-респондеры” (n=36, 30%)	-56 [-64; -51]	≤-37 (1, 1)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	78 [5; 86]	>-9 (1, 0,80)	0,959 [0,929; 0,992]	0,000
		“респондеры”	-13 [-26; -4]	≤-9 и >-40 (0,95, 0,85)		
		“супер-респондеры”	-65 [-77; -52]	≤-40 (0,9, 0,9)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	6 [-27; 25]	<0 (0,59, 0,80)	0,677 [0,491; 0,860]	0,045
		“респондеры”	18 [0; 40]	≥0 и <43 (0,71, 0,80)		
		“супер-респондеры”	72 [47; 115]	≥43 (0,8, 0,8)		
3	ΔКСО ЛЖ	“нереспондеры” (n=23, 26%)	18 [11; 33]	>0 (1, 0,99)	0,998 [0,991; 1]	0,000
		“респондеры” (n=26, 30%)	-19 [-33; -12]	≤0 и >-37 (0,98, 0,98)		
		“супер-респондеры” (n=39, 44%)	-63 [-73; -56]	≤-37 (0,97, 0,97)		
	ΔКДО ЛЖ	“нереспондеры”	28 [20; 49]	>0 (0,95, 0,95)	0,978 [0,952; 1]	0,000
		“респондеры”	-20 [-37; -9]	≤0 и >-40 (0,93, 0,93)		
		“супер-респондеры”	-70 [-87; -61]	≤-40 (0,92, 0,92)		
	ΔФВ ЛЖ	“нереспондеры”	13 [0; 30]	<15 (0,69, 0,67)	0,769 [0,661; 0,877]	0,000
		“респондеры”	27 [13; 39]	≥15 и <42 (0,75, 0,73)		
		“супер-респондеры”	77 [56; 119]	≥42 (0,82, 0,82)		

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Se — чувствительность, Sp — специфичность, P — значимость AUC.

“респондеры”, и нашли для них критерии разделения (табл. 4, рис. 5). В кластере “нереспондеры” у большего числа пациентов ФК ХСН не менялся (увеличение ФК — 2%; без изменений ФК — 51%; снижение ФК — 47%), в то время как в кластере “респондеры” больше пациентов, у которых наблюдалось снижение ФК ХСН (увеличение ФК — 1%; без изменений ФК — 38%; снижение ФК — 61%).

На этапе двух лет после СРТ с наилучшей мерой связности кластеров, равной 0,57, выделялись 3 кластера. Самым важным параметром при разделении кластеров так же, как и в первый год, являлся ΔКСО ЛЖ с максимальной мерой важности равной 1,00. ΔКДО ЛЖ также имел высокую важность при разделении, а ΔФВ ЛЖ оказывал наименьшее влияние на кластеризацию (рис. 6). Так, в первый кластер попали пациенты с отрицательной динамикой изменения КСО, КДО и ФВ ЛЖ, и на 90% он состоял из пациентов из кластера “нереспондеры”, полученного по данным за 1 год. Второй и третий кластер — это пациенты с положительной динамикой. Во втором кластере 54% пациентов в первый год были в кластере “нереспондеры” и 46% в кластере “респондеры”. Третий кластер целиком состоял из пациентов, ко-

торые в первый год попали в кластер “респондеры”. Полученные кластеры по данным на второй год мы условно назвали: первый кластер — “нереспондеры”, второй кластер — “респондеры” и третий — “супер-респондеры”. В группе “нереспондеров” наблюдалось увеличение ФК СН у 8%, ФК СН без изменений у 75% и снижение ФК СН у 17%; у “респондеров” и “супер-респондеров” увеличение ФК СН наблюдается у 2%, без изменения у 31% и снижение ФК СН — у 67%.

Через 3 года после СРТ выделялись также 3 кластера с наилучшей мерой связности кластеров равной 0,56. Самым важным параметром для разделения кластеров являлся ΔКДО ЛЖ, чуть меньше важность у ΔКСО ЛЖ, ΔФВ ЛЖ оказывал наименьшее влияние на кластеризацию (рис. 6). Как и этапом ранее, в первый кластер попали пациенты с отрицательной динамикой изменения КСО, КДО и ФВ ЛЖ и на 100% он состоял из пациентов из кластера “нереспондеры”, полученного по данным за второй год. Второй и третий кластер — это пациенты с положительной динамикой, состоящие из пациентов кластера “респондеры” и “супер-респондеры”, полученных по данным за второй год. Среди “нереспондеров”

Таблица 5

## Информационные модели прогноза СРТ в зависимости от послеоперационного срока

Параметры	Нестандартизованные коэффициенты		R <sup>2</sup>	P	Точность классификации
	Значение	P			
<b>1 год</b>					
Параметры только до СРТ					
Пол (0-М;1-Ж)	0,72	0,033	0,22	0,031	62%
Константа	0,28	0,191			
Улучшение модели (+ параметры при установке ИЭУ)					
Пол (0-М;1-Ж)	0,92	0,032	0,48	0,000	70%
Площадь левого предсердия	-0,59	0,046			
QRS при стимуляции	-0,02	0,019			
Константа	6,34	0,002			
<b>2 год</b>					
Параметры только до СРТ					
КСО ЛЖ до	-0,01	0,024	0,31	0,042	58%
Константа	1,58	0,026			
Улучшение модели (+ изменение ФВ, КСО, КДО в первый год)					
ΔКСО ЛЖ в 1 год	-0,04	0,000	0,64	0,000	69%
КСО ЛЖ до	-0,01	0,179			
Константа	1,67	0,033			
<b>3 год</b>					
Параметры только до СРТ					
ФВ ЛЖ до	0,07	0,059	0,19	0,010	53%
Константа	-1,68	0,80			
Улучшение модели (+ изменение ФВ, КСО, КДО ЛЖ в первый год)					
ФВ ЛЖ	0,03	0,590	0,47	0,001	72%
ΔКСО ЛЖ в 1 год	-0,08	0,000			
Константа	1,18	0,452			

**Сокращения:** ИЭУ — имплантируемое электронное устройство, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

увеличение ФК СН наблюдалось у 8%, без изменений у 81% и снижение показателя у 11%; среди “респондеров” и “супер-респондеров” у 12% пациентов ФК оставался без изменений, у 88% наблюдалось снижение ФК СН

Для полученных кластеров мы нашли критерии разделения (табл. 4, рис. 5). Так, исходя из оценки важности параметров кластеризации, диагностической ценности и полученных порогов отсечения этих параметров, в первый год после СРТ “респондерами” можно считать пациентов, у которых относительное снижение КСО ЛЖ составило  $\geq 10\%$ , снижение КДО ЛЖ на  $\geq 9\%$  по сравнению с дооперационными показателями. Через 2 года после СРТ критерии разделимости кластеров: “нереспондеры” так же, как и по данным первого года — те пациенты, у которых за 2 года изменение КСО и КДО ЛЖ не превышает 9%. При снижении КСО и КДО ЛЖ более чем на 37% и 40%, соответственно, пациент попадает в кластер “супер-респондеров”. Через 3 года после СРТ меняется граница между кластерами “нереспондеров” и “респондеров”, так при любом снижении КСО и КДО ЛЖ, отличным от нуля, за 3 года

после СРТ пациент попадает в кластер “респондеров”. Граница между “респондерами” и “супер-респондерами” остается такой же, как и при сроке 2 года (табл. 4).

#### Информационные модели прогноза эффективности СРТ

С помощью логистической регрессии построены прогностические модели попадания в кластер с отрицательной динамикой параметров обратного ремоделирования, т.е. в группу “нереспондеров”, и в кластеры с положительной динамикой, т.е. в группу “респондеров” и “супер-респондеров”, полученные на основе проведенного нами кластерного анализа (табл. 5). Для построения моделей использовались блоки параметров дооперационных стандартных протоколов, описанных в разделе “Материал и методы”.

Построенные модели на основе параметров дооперационных стандартных протоколов получились значимыми, но предсказательная мощность этих моделей низкая, точность классификации не превышает 62% (табл. 5). При использовании параметров, которые получены при имплантации ИЭУ, качество прогноза в первый год улучшилось, точность клас-

сификации повысилась до 70%. При использовании информации об изменении ФВ, КСО и КДО ЛЖ в первый год после начала СРТ удалось улучшить точность моделей прогноза для второго и третьего послеоперационного года, но их точность также не превысила 72%.

### Обсуждение

Проведен анализ показателей результативности ресинхронизирующей терапии в течение трех лет с целью определения наиболее информативного послеоперационного срока для оценки эффективности СРТ, поиск надежного количественного правила оценки эффективности СРТ в указанные периоды и поиск предикторов изменения параметров обратного ремоделирования на этапах 1, 2, 3 года после СРТ по дооперационным данным и данным в указанные сроки наблюдения.

Сначала мы провели оценку ответа на СРТ с помощью параметров, характеризующих обратное ремоделирование ЛЖ. У большинства пациентов КСО и КДО ЛЖ уменьшается по сравнению с дооперационными в течение всех трех лет после СРТ. Темпы снижения этих показателей замедляются через 2 и 3 года после начала СРТ и статистически не отличаются от нуля. На основании этого можно рекомендовать оценивать изменение этих параметров через 1 год после имплантации системы СРТ. В то же время у большинства пациентов ФВ ЛЖ продолжает увеличиваться по сравнению с дооперационным показателем более длительный период на этапе трех лет после установки СРТ, хотя темпы роста ФВ ЛЖ через 2 и 3 года после операции также замедляются по сравнению с первым годом после имплантации. Учитывая, что в интервале от года до двух лет наблюдается прирост ФВ ЛЖ, достоверно отличный от нуля, а на этапе от двух до трех лет прирост статистически не отличается от нуля, можно рекомендовать оценивать изменение ФВ ЛЖ через 2 года после СРТ. Аналогичные результаты получены в исследованиях, которые отображены в обзоре Cleland JG, et al. [10].

Оценка клинического ответа на СРТ проводилась с помощью оценки изменения ФК ХСН в течение трех лет после начала СРТ. Снижение ФК ХСН наблюдается на всем протяжении исследования по сравнению с дооперационным, при этом положительную динамику изменения ФК ХСН за весь период наблюдения демонстрируют 70,1% пациентов. После 1 года положительная динамика наблюдается у 48,8%, а у 26% пациентов не наблюдается положительного изменения ни в первый год, ни в последующие рассматриваемые сроки, так что после первого года для 74,5% пациентов можно сделать вывод об клиническом ответе на терапию, в связи с этим можно рекомендовать оценку эффективности СРТ по изменению ФК ХСН через 1 год после имплантации.

На основе полученных результатов выдвинута гипотеза, что снижение ФК ХСН происходит раньше, чем обратное ремоделирование ЛЖ. Мы показали, что у пациентов, демонстрирующих снижение ФК ХСН через год после СРТ, объем ЛЖ и в конечную диастолу, и в конечную систолу значительно меньше по сравнению с объемом ЛЖ у пациентов без снижения ФК ХСН, но разница между ФВ ЛЖ в рассматриваемых группах остается статистически незначимой вплоть до 2 лет СРТ. Процесс обратного ремоделирования продолжается до 2 лет после начала СРТ, в то время как снижение ФК ХСН мы наблюдаем уже через год после имплантации и далее показатель в большинстве случаев не снижается. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу гипотезы о более раннем снижении ФК ХСН по сравнению с обратным ремоделированием. Временной интервал для оценки успешности СРТ остается открытым вопросом [7, 10], в большинстве научных исследований успешность СРТ рассматривается через 6 мес. после терапии. Как показывают наши исследования, такой срок недостаточен для оценки эффективности терапии. Аналогичные выводы были сделаны в работе Кузнецова В., и др. [11], которые показали, что наибольшее число респондеров и все супер-респондеры появляются в отдаленном послеоперационном периоде. Более того, пациенты, демонстрирующие быстрый ответ на СРТ в раннем послеоперационном периоде до 3 мес., имели меньшую выживаемость в сроке до 5 лет после начала СРТ [11].

Количественные критерии оценки успешности СРТ также продолжают обсуждаться. В обзоре [4, 10] приведено порядка десяти критериев результативности СРТ, применяемых в разных исследованиях с использованием параметров обратного ремоделирования ЛЖ. Для объективизации количественных показателей для оценки эффективности СРТ мы применили двухэтапный кластерный анализ и провели автоматизированную классификацию пациентов в сроки 1, 2 и 3 года после СРТ по параметрам обратного ремоделирования. Для всех послеоперационных периодов относительное снижение КСО и КДО ЛЖ имеют высокую важность при разделении на кластеры, в то время как изменение ФВ ЛЖ неожиданно для нас было определено как наименее значимый параметр при кластеризации. В сроке 1 год после СРТ с хорошей разделительной способностью выделяется 2 кластера. Один кластер с отрицательной динамикой параметров обратного ремоделирования мы условно назвали “нереспондеры”, а кластер с положительной динамикой изменений параметров обратного ремоделирования — “респондеры”. Критерий оценки эффективности в первый год после СРТ на основе кластерного анализа: снижение КСО и КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационным, соответствует оценкам, применяемым для определения

респондеров во многих других исследованиях [4]. В последующие сроки после начала СРТ с хорошей разделительной способностью выделяется 3 кластера. Один кластер так же, как и в первый год, — “нереспондеры”. А вот пациенты с положительной динамикой делятся на 2 кластера, которые мы назвали “респондеры” и “супер-респондеры”. Стратификация пациентов в кластер “супер-респондеры” согласуется с исследованиями, которые говорят о появлении супер-респондеров именно в отдаленные послеоперационные периоды [11-13], и по нашим данным это происходит через 2 года после СРТ. Критерии делимости кластеров: “нереспондеры” так же, как и по данным первого года, те пациенты, у которых за 2 года изменение КСО и КДО ЛЖ не превышало 9%. При снижении КСО и КДО ЛЖ более чем на 37% и 40%, соответственно, пациент попадает в кластер “супер-респондеров”. Через 3 года после СРТ немного меняется граница между кластерами “нереспондеров” и “респондеров”, так при любом снижении КСО и КДО ЛЖ за 3 года после СРТ пациент попадает в кластер “респондеров”. Такой результат может быть связан с наименьшей, по сравнению с прошлыми периодами, когортой, равной 88 пациентам, данные которых использовались для кластеризации. Критерии попадания в кластер “супер-респондеров” совпадают с предыдущим периодом.

Используя критерии оценки успешности СРТ, полученные на основе проведенного нами кластерного анализа, с помощью логистической регрессии построены прогностические модели эффективности СРТ по дооперационным параметрам, получаемым в клинике при стандартных протоколах диагностики пациентов с ХСН. Хотя построенные модели демонстрируют статистическую значимость со значимыми коэффициентами при переменных моделей, предсказательная мощьность этих моделей низкая. Так, построенная по дооперационным данным модель для предсказания ответа на терапию через 1 год включает только пол пациента, имеет коэффициент  $R^2 < 0,22$ , так что модель правильно описывает только 22% случаев, при этом точность классификации на рассмотренной выборке 62% — также низкая. С увеличением срока послеоперационного периода предсказательная мощьность моделей еще снижается. При использовании дополнительных характеристик, получаемых при установке и настройке ИЭУ, а также параметров  $\Delta$ КДО,  $\Delta$ КСО,  $\Delta$ ФВ ЛЖ через год после имплантации СРТ, для прогноза ответа в более отдаленные сроки через 2 и 3 года, предсказательная мощьность моделей повышается, но  $R^2$  не превышает 0,64, а точность классификации 72%. Полученные результаты указывают на то, что рассмотренные блоки параметров, получаемые в клинике при стандартных протоколах дооперационной диагностики

и стратификации пациентов для СРТ, не позволяют надежно прогнозировать эффективность СРТ в отдаленные послеоперационные сроки, что согласуется с исследованиями [14, 15]. Поиск предикторов эффективности СРТ продолжается, и мы надеемся, что в решении этой задачи могут помочь предсказания, сделанные в рамках персонифицированных моделей сердца.

**Ограничения исследования.** В исследовании рассмотрены интервалы, кратные 1 году после терапии, ретроспективные данные не позволили провести дополнительно исследование в 3, 6, 18, 30 мес. после терапии, что дало бы возможность более точно оценить сроки клинического ответа на СРТ и ответа по параметрам обратного ремоделирования ЛЖ.

Уменьшение численности пациентов в когорте через 2 и особенно через 3 года после СРТ по сравнению с числом пациентов после 1 года могло повлиять на точность оценки динамики показателей КДО, КСО, ФВ, ФК ХСН и точность кластеризации.

### Заключение

В результате исследования определен срок для оценки клинического ответа и изменения параметров обратного ремоделирования ЛЖ после операции СРТ, что важно для оптимального выбора послеоперационного лечения пациентов. Для клинического ответа в большинстве случаев достаточного одного послеоперационного года. В то время как процесс обратного ремоделирования ЛЖ может продолжаться в среднем до двух лет.

При оценке эффективности СРТ по параметрам обратного ремоделирования наряду с изменением КСО ЛЖ необходимо учитывать изменение КДО ЛЖ. Изменение ФВ ЛЖ показало существенно меньшую значимость среди анализируемых параметров при оценке эффективности СРТ. На основе кластерной классификации пациентов установлено разделяющее правило для респондеров и нереспондеров в первый и второй послеоперационный год с точностью 97%: снижение КСО и снижение КДО ЛЖ на 9% и более по сравнению с дооперационными показателями.

Прогностические модели эффективности СРТ, обученные на имеющихся наборах дооперационных данных, регистрируемых в рамках стандартных протоколов диагностики пациентов с ХСН, обладают недостаточной точностью, чтобы использовать их в помощь принятия решений о целесообразности проведения терапии. Это обстоятельство указывает на необходимость привлечения дополнительных данных для улучшения качества прогноза.

**Отношения и деятельность.** Работа поддержана грантом РНФ № 19-14-00134.

## Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Van Hirtum JJ. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2006;17(8):899-901. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00499.x.
3. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(15):1539-49. doi:10.1056/NEJMoa050496.
4. Zhang Q, Zhou Y, Yu C-M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Current opinion in cardiology.* 2015;30(1):40-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000140.
5. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, et al. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronization therapy in 11 088 patients who is doing what to whom and how? *European journal of heart failure.* 2018;20(6):1039-51. doi:10.1002/ejhf.1142.
6. Bokeria L, Neminushchiy N, Postol A. Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(3):102-16. (In Russ.) Бокерия Л., Неминуший Н., Постол А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(3):102-16. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
7. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European heart journal.* 2017;38(19):1463-72. doi:10.1093/eurheartj/ehw270.
8. Tomassoni G. How to define cardiac resynchronization therapy response. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2016;7:S1-7. doi:10.19102/icrm.2016.070003.
9. van't Sant J, Mast T, Bos M, et al. Echo response and clinical outcome in CRT patients. *Netherlands Heart Journal.* 2016;24(1):47-55. doi:10.1007/s12471-015-0767-5.
10. Cleland JG, Ghio S. The determinants of clinical outcome and clinical response to CRT are not the same. *Heart failure reviews.* 2012;17(6):755-66. doi:10.1007/s10741-011-9268-9.
11. Kuznetsov VA, Soldatova AM, Krinochkin DV, Enina TN. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure: whether we should expect for an "early" response? *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(3):172-7. (In Russ.) Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Криночкин Д. В., Енина Т. Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2017;18(3):172-7. doi:10.18087/rhfj.2017.3.2341.
12. Ghani A, Delnoy PPH, Adiyaman A, et al. Predictors and long-term outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy. *Clinical cardiology.* 2017;40(5):292-9.
13. Liu X, Hu Y, Hua W, et al. A Predictive Model for Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy: The QQ-LAE Score. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:3856294. doi:10.1155/2020/3856294.
14. Poulidakis E, Aggeli C, Sideris S, et al. Echocardiography for prediction of 6-month and late response to cardiac resynchronization therapy: implementation of stress echocardiography and comparative assessment along with widely used dyssynchrony indices. *The international journal of cardiovascular imaging.* 2019;35(2):285-94. doi:10.1007/s10554-018-01520-6.
15. Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine learning prediction of response to cardiac resynchronization therapy: Improvement versus current guidelines. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2019;12(7):e007316. doi:10.1161/CIRCEP.119.007316.