

Гаспарян Арменуи Жораевна

**Значение мониторингирования концентрации нейрогормональных маркеров
ST2 и NT-proBNP у больных с сердечной недостаточностью, высоким риском
развития внезапной сердечной смерти и различными имплантированными
устройствами**

14.01.05 Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук

Шлевков Николай Борисович

Официальные оппоненты:

Новикова Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Орлова Яна Артуровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», Ученый секретарь МНОЦ МГУ.

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Ускач Т.М.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДСН – декомпенсация сердечной недостаточности

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИМТ – индекс массы тела

КВД – кардиовертер-дефибриллятор

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСС – устройство для проведения модуляции сердечной сократимости

ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СРТ – устройство для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии

СРТ-Д – устройство для проведения СРТ с функцией дефибриллятора

СУЭКГ – сигнал-усредненная электрокардиограмма

ФВ – фракция выброса

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭШ – «электрический шторм»

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2-го типа

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Введение

Пароксизмальные желудочковые тахикардии (ПЖТ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя наиболее неблагоприятными проявлениями различных заболеваний сердца, нередко развивающимися у одних и тех же пациентов [S.G. Priori, 2015; D.Tomasoni, 2019]. Эффективное лечение больных ХСН требует не только комплексного воздействия на патогенетические механизмы этого состояния, но и применение средств для профилактики возникновения ПЖТ [T.A. McDonagh, 2021]. Лекарственные методы лечения ХСН и ПЖТ не всегда достигают положительных результатов [S.G. Priori, 2015; T.A. McDonagh, 2021]. В таких случаях целесообразно применение немедикаментозных методов лечения ХСН, включая имплантацию устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) или устройств для модуляции сердечной сократимости (МСС) [D.Tomasoni, 2019]. Основным методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие ПЖТ является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) [S.G. Priori, 2015; A. Velasco, 2017].

Современные рекомендации предполагают динамический контроль уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) для оценки эффективности лечения больных ХСН [T.A. McDonagh, 2021]. Ограничением их использования является недостаточная специфичность, что является основанием для поиска других, альтернативных биомаркеров [A. Medina, 2016]. Особый интерес в этой связи представляет изучение растворимого супрессора туморогенности 2-го типа (sST2), первые исследования которого показали высокий потенциал для стратификации больных по риску развития и прогрессирования сердечной недостаточности [D. Gruson, 2014]. При этом практически не исследована роль оценки динамических изменений уровня sST2-маркера у больных ХСН на фоне применения различных стратегий их немедикаментозного лечения, таких как применение СРТ и устройств МСС. Так же до настоящего времени не изучена взаимосвязь между уровнем биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) и риском возникновения у больных ХСН жизнеугрожающих ПЖТ. Все это послужило основанием для планирования настоящей работы с целью улучшения прогноза и качества жизни больных, а также проведения их более точной стратификации по степени риска ВСС.

Цель исследования:

Изучить значимость мониторинга уровня биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) для прогнозирования возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, устройствами для модуляции сердечной сократимости и ресинхронизирующей терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить взаимосвязь между значениями биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) и показателями желудочковой эктопической активности, наличием «поздних потенциалов» желудочков по данным 12-канального суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру (ХМЭКГ), а также параметрами тяжести структурного поражения миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием.
2. Оценить зависимость между изменениями биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) и течением ХСН у больных с имплантированными КВД, МСС, СРТ-Д (изменение функционального класса ХСН, наличие декомпенсации ХСН).
3. Изучить динамику уровней биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) у больных ХСН и имплантированными КВД, МСС, СРТ-Д с наличием и отсутствием жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.
4. Сопоставить характер изменений биомаркеров (sST2 и NT-proBNP) у больных ХСН с наличием и отсутствием положительного ответа на применение СРТ-Д и системы МСС.

Научная новизна работы

Впервые изучена взаимосвязь между значениями биомаркера sST2 у больных со сниженной насосной функцией сердца, ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, высоким риском ВСС и показателями желудочковой эктопической активности, наличием «поздних потенциалов» желудочков по данным 12-канального суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, а также с особенностями фиброзно-рубцового поражения миокарда по МРТ сердца с контрастированием. Впервые изучена роль исходных значений биомаркеров sST2 и NT-proBNP и их динамических изменений у исследуемой категории больных для прогнозирования возникновения ПЖТ, а также ответа на применение СРТ и МСС устройств.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования были определены значения биомаркеров sST2 и NT-proBNP, предрасполагающие к возникновению ПЖТ и ДСН у больных с имплантированными КВД, СРТ и МСС устройствами. Динамическое исследование биомаркеров у ряда больных с ХСН создало дополнительные возможности выявления субклинических форм ДСН и возрастания риска развития потенциально фатальных ПЖТ, что, в свою очередь, позволит более оперативно вносить изменения в проводимую лекарственную терапию и в параметры работы имплантированных устройств. По результатам работы были определены независимые факторы, ассоциированные с отсутствием ответа на применение СРТ и МСС устройств. Это позволяет рекомендовать пациентам с потенциальным риском ДСН более тщательное наблюдение и скорейшее решение вопроса о применении других альтернативных методов лечения. Полученные результаты внедрены в научную и клиническую практику ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%) и сердечной недостаточностью II-III ФК (по NYHA) значения биомаркера NT-proBNP продемонстрировали более сильные положительные корреляционные связи с размером левого предсердия и систолическим давлением в легочной артерии по данным ЭхоКГ, чем значения биомаркера sST2.
2. У исследованных больных определение значения биомаркера sST2 при выписке из стационара имеет более высокую диагностическую значимость в отношении прогнозирования возникновения декомпенсации ХСН в течение 2 лет наблюдения, чем аналогичная оценка значения биомаркера NT-proBNP.
3. Оценка уровней NT-proBNP и sST2 у исследованных пациентов с систолической ХСН может быть использована для прогнозирования пароксизмов желудочковой тахикардии, но не явлений «электрического шторма».
4. К возникновению ПЖТ у исследуемых пациентов предрасполагают следующие факторы: наличие постинфарктного кардиосклероза, исходное значение NT-proBNP более 3200 пг/мл, значения sST2 более 30 нг/мл через 3 месяца после имплантации устройств, отсутствие признаков «ответа» на применение СРТ или МСС устройств, все значения NT-proBNP выше 1100 пг/мл за 12 месяцев наблюдения.

5. Признаками, ассоциированными с возникновением явления «электрического шторма» у исследуемых пациентов, являются: значение КСР ЛЖ более 7,0 см по ЭхоКГ, наличие пробежек желудочковой тахикардии по данным ХМЭКГ, отсутствие признаков «ответа» на применение устройств для СРТ или МСС.

6. К достижению эффекта от проведения СРТ у исследуемых больных предрасполагают следующие факторы: значение концентрации NT-proBNP исходно менее 3900 пг/мл, значение концентрации sST2 исходно менее 50 нг/мл, переднезадний размер левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ, наличие менее 3 сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца.

7. К достижению эффекта от применения устройств МСС у исследуемых пациентов предрасполагают следующие факторы: возраст больных менее 56 лет, значение ИМТ менее 28 кг/м², исходное значение концентрации биомаркера sST2 в плазме крови менее 30 нг/мл, значение конечно-диастолического размера ЛЖ менее 7,8 см по данным ЭхоКГ.

8. Единственным универсальным маркером «отклика» больных ХСН со сниженной сократительной функцией левого желудочка на применение СРТ и МСС устройств являлись меньшие исходные значения биомаркера sST2 (менее 50 нг/мл – для СРТ и менее 30 нг/мл – для МСС-устройств).

Степень достоверности и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации и 12 тезисов, представленных на отечественных и международных конференциях, включая: 6-ю и 7-ю Конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2017 и 2018 гг.; 19-й и 22-ой Конгрессы РОХМиНЭ, Ростов-на-Дону, 2018 и 2021 гг.; Heart Failure & 5th World Congress on Acute Heart Failure, Вена, Австрия, 2018 г.; Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 2018 г. и Санкт-Петербург, 2021 г.; Конгресс «Сердечная недостаточность», Москва, 2018 г.; Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ!», Москва, 2020 и 2021 гг.; Heart Failure 2021 Online Congress. Апробация диссертации состоялась 29.03.2019 г. на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В проспективное исследование включались пациенты, которые проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; органическое поражение сердца со снижением ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; симптомы ХСН II-III ФК (по NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение не менее 3 месяцев.

Критерии не включения: наличие противопоказаний к имплантации КВД, СРТ-Д или/и МСС; признаки ДСН, показания к выполнению экстренной/срочной операции; активные онкологические заболевания; условия, препятствующие участию пациента в исследовании и динамическому наблюдению.

Критериям включения в исследование соответствовали 69 пациентов (59 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 59 лет (от 26 до 86 лет). Из них 36 (52%) больных страдали ишемической болезнью сердца (преимущественно постинфарктным кардиосклерозом), 33 (48%) – неишемической кардиомиопатией: у 20 (29%) – дилатационная кардиомиопатия, у 11 (16%) – декомпенсированное «гипертоническое сердце», у 2 (3%) – постмиокардитический кардиосклероз. ХСН II ФК имела у 37 (54%) больных, III ФК – у 32 (46%) больных.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II принимали 60 (88%) пациентов, бета-адреноблокаторы – 68 (98%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 65 (94%), петлевые диуретики – 63 (92%), дигоксин – 28 (41%).

Общеклиническое и клинико-лабораторное обследование включало: осмотр врача кардиолога, оценку выраженности ХСН, клиническое и биохимическое исследование крови, определение ТТГ, Т4 свободного, измерение биомаркеров NT-proBNP и sST2, тест 6-минутной ходьбы. Инструментальные методы обследования: рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ в 12-ти отведениях, ЭхоКГ, 12-ти канальное ХМЭКГ, МРТ сердца с контрастированием. Методики оценки общей и локальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ, расчета показателей сигнал-усредненной ЭКГ по ХМЭКГ, анализа фиброзно-рубцового поражения миокарда по МРТ с контрастированием описаны в опубликованных работах по теме диссертации.

По окончании исходного обследования пациентам были имплантированы: СРТ-Д – 39 (57%) больным, КВД – 23 (33%) больным и устройства для проведения МСС – 12 (17%) больным. При этом, у 5 пациентов (7%) с ранее имплантированными КВД в рамках данного исследования были дополнительно имплантированы МСС. Клинико-инструментальные характеристики больных с различными имплантированными устройствами представлены в таблице 1.

Методики определения концентраций биомаркеров NT-proBNP и sST2

Определение концентрации NT-proBNP проводилось в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью набора proBNP II (Cobas Roche Diagnostics, Germany). Определение концентрации sST2-рецептора проводилось в плазме крови. Анализ осуществлялся на приборе Luminometer Photometer LMA 01 фирмы Beckman Coulter (450 нм) с помощью набора для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay).

Структура исследования

Динамическое наблюдение за пациентами составляло 24 месяца. На каждом этапе проводилась оценка общего состояния пациента, выполнялись клинический осмотр и опрос врачом кардиологом, тест 6-минутной ходьбы, определение класса ХСН, наличия и выраженности застойных явлений, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, определение уровня биомаркеров (NT-proBNP и sST2). Исходно, через 1, 6, 12 и 24 месяца после имплантации устройства проводилось ХМЭКГ, ЭхоКГ, проверка параметров работы имплантированного устройства.

Промежуточные точки исследования:

- 1) возникновение устойчивых ЖТ/ФЖ, требовавших срабатывания КВД/СРТ-Д;
- 2) возникновение «ЭШ» (3-х и более устойчивых ЖТ/ФЖ в течение 24 часов);
- 3) наличие положительных результатов применения СРТ и МСС-устройств (уменьшение КСО ЛЖ по ЭхоКГ на $\geq 15\%$ от исходного через 6 мес. наблюдения)
- 4) ДСН, потребовавшая госпитализации в стационар.

Конечные точки исследования:

- 1) смерть пациента от сердечных причин (ВСС, ДСН);
- 2) окончание полного периода наблюдения в течение 24 месяцев.

Таблица 1. Характеристика больных по типам имплантированных устройств

Параметры	Пациенты с СРТ (n=39)	Пациенты с МСС (n=12)	Пациенты с КВД (n=18)
Клинические параметры			
Возраст, лет	61[56;69]	45 [37;56]	63 [55;69]
Наличие ПИКС, n	21 (54%)	3 (25%)	12 (67%)
ХСН II / III ФК, n	17(43%)/22(57%)	6 (50%) / 6 (50%)	14(78%)/4(22%)
Значения биомаркеров крови			
NT-proBNP, пг/мл	2343[1075;3468]	1110 [687;2210]	1011 [333;1993]
sST2, нг/мл	26 [21;50]	21 [20;37]	22 [20;30]
Данные ЭКГ			
Наличие ФП, n	16 (40%)	3 (25%)	2 (11%)
Длит-ность QRS, мс	180[159;192]	113[106;125]	123[100;127]
Наличие БЛНПГ, n	34 (87%)	2 (17%)	0 (0%)
Данные ХМЭКГ и СУЭКГ			
Сред. ЧСС, уд./мин.	68 [64;74]	63 [57;76]	59 [54;64]
Общее кол-во ЖЭ	605 [230;3223]	531 [359;977]	876 [224;4136]
Есть парные ЖЭ	23 (70%)	4 (33%)	17 (74%)
Есть пробежки ЖТ	8 (24%)	2 (17%)	9 (39%)
Фильтрован. QRS, мс	Нет анализа	125 [122;128]	126 [120;146]
«L40», мс	Нет анализа	36 [27;44]	67 [36;77]
«A40», мкВ	Нет анализа	8,4 [5,7;27,3]	7,6 [5,5;18,0]
Данные ЭхоКГ			
ЛП, см	4,9 [4,6;5,2]	5,0 [4,4;5,2]	4,55 [4,4;4,9]
КСР ЛЖ, см	6,2 [5,7;6,8]	6,5 [5,8;7,3]	5,6 [4,6;6,3]
КДР ЛЖ, см	7,3 [6,9;7,8]	7,2 [7,0;8,3]	6,5 [6,4;7,0]
СДЛА, мм.рт.ст.	41 [35;57]	30 [23;33]	36 [30;42]
ФВ ЛЖ, %	25 [24;33]	26 [23;30]	35 [24;40]
Данные МРТ сердца с контрастированием			
Масса миокарда,г	122 [97;159]	100 [97;130]	105 [99,7;123,5]
Масса фиброза, г	10,2 [5,1;16,6]	6,5 [4,2;8,2]	14,4 [6,5;22,3]
Масса «серой зоны»,г	25,0 [20,8;31,4]	25,3 [15,9;29,1]	22,7 [17,9;25,4]
Кол-во сегментов ЛЖ с фиброзом	3 [1;6]	1 [0;3]	6 [4;8]

Примечания: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, «A40» –среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного QRS, «L40» – длительность низкоамплитудных сигналов в конечной части QRS

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакетов программ Statistica 12,0, SPSS 22,0 и MedCalc 5,0. Изучаемые параметры были

обозначены в качестве медианы и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентили. Количество случаев в группах обозначали как «n». Для сравнительного анализа признаков использовали U-тест Манна–Уитни для сравнения непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для сравнения дискретных величин. Корреляционный анализ между переменными проводился по методу Спирмена. Связь характеризовалась как сильная – при значениях коэффициента корреляции $R > 0,7$, средней силы – при $0,5 < R < 0,7$ и слабая – при значениях $R < 0,5$. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые (значение $p < 0,05$) различия между группами, применяли ROC-анализ. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с промежуточными и конечными точками исследования проводился многофакторный регрессионный анализ признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая структура и результаты исследования представлены на рисунке 1.

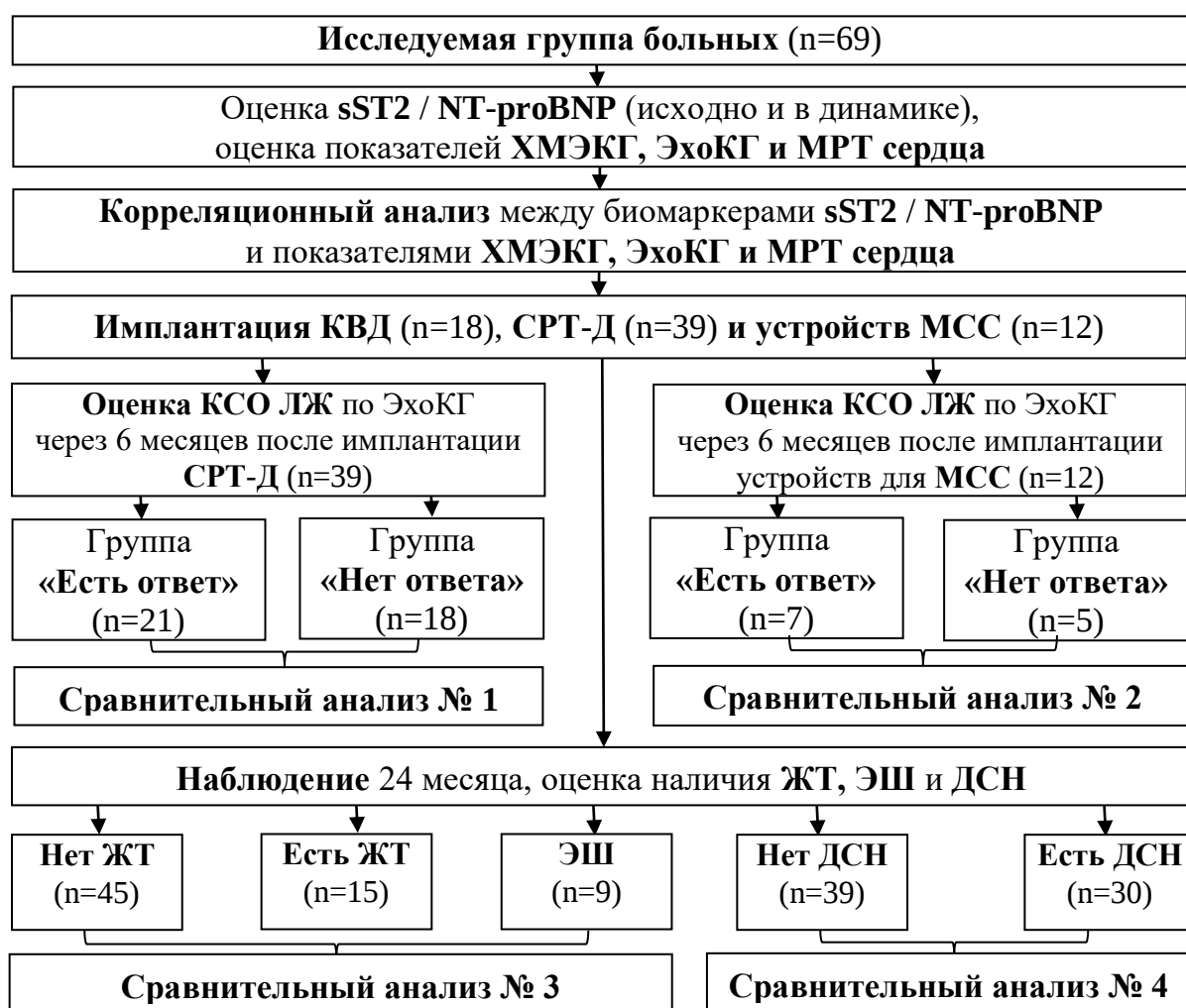


Рисунок 1. Схема исследования с результатами наблюдения за пациентами

Результаты корреляционного анализа значений NT-proBNP / sST2 и параметров структурного поражения миокарда по ЭхоКГ и МРТ сердца

Корреляционный анализ между параметрами ЭхоКГ, с одной стороны, и значениями биомаркеров NT-proBNP и sST2 в динамике, с другой, выявил 52 статистически значимых взаимосвязей между переменными (таблица 2).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа значений NT-proBNP/ sST2 в динамике с выбранными параметрами ЭхоКГ

Параметры ЭхоКГ	Значения NT-proBNP в динамике					
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Среднее значение
ПЗР ЛП	0,49 *	0,47 *	0,52 *	0,57 *	0,50 *	0,57 *
СДЛА	0,45 *	0,48 *	0,52 *	0,58 *	0,56 *	0,62 *
	Значения sST2 в динамике					
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Среднее значение
ПЗР ЛП	0,36 *	0,37 *	0,40 *	0,44 *	0,53 *	0,45 *
СДЛА	0,37 *	0,37 *	0,46 *	0,46 *	0,40 *	0,47 *

Примеры корреляционных кривых между исследуемыми биомаркерами и исходным значением СДЛА по ЭхоКГ представлен на рисунке 2.

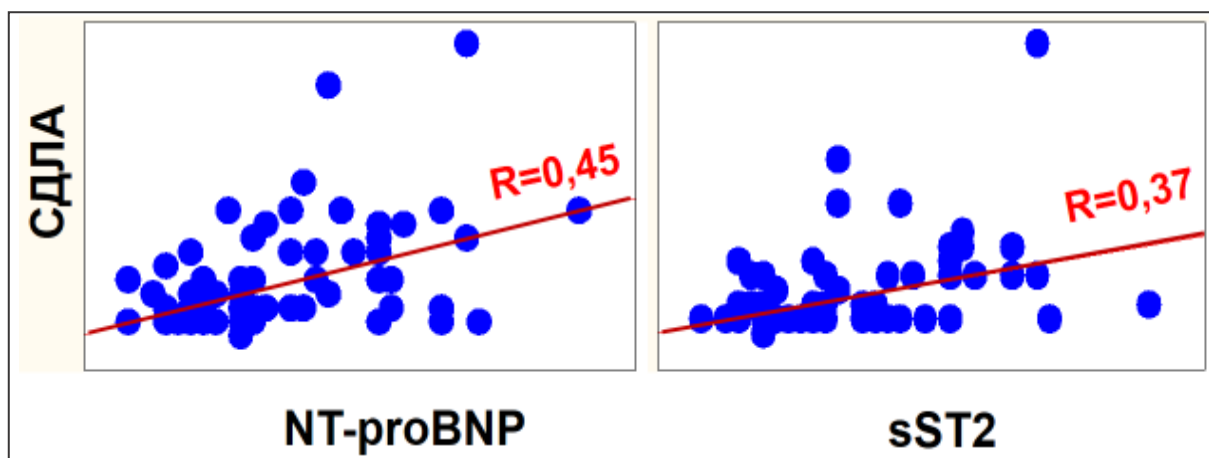


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между исходными значениями СДЛА по ЭхоКГ и уровнями биомаркеров NT-proBNP и sST2

Корреляционный анализ между параметрами МРТ сердца с контрастированием, с одной стороны, и значениями биомаркеров NT-proBNP и sST2 в динамике, с другой, выявил 16 статистически значимых взаимосвязей между переменными. Оба биомаркера при динамическом наблюдении демонстрировали средней силы положительные корреляционные связи с исходным количеством пораженных сегментов ЛЖ по МРТ сердца с контрастом (таблица 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа значений NT-proBNP/ sST2 в динамике с количеством пораженных сегментов ЛЖ по данным МРТ сердца

Количество пораженных сегментов ЛЖ по МРТ сердца	Значения NT-proBNP в динамике					
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Среднее значение
	0,16	0,30	0,43	0,50 *	0,57 *	0,33
	Значения sST2 в динамике					
	0,46 *	0,52 *	0,47 *	0,43	0,61 *	0,51 *

Результаты корреляционного анализа NT-proBNP /sST2 и параметров ХМЭКГ

Корреляционный анализ между параметрами ЖЭ по ХМЭКГ, с одной стороны, и биомаркерами NT-proBNP и sST2, с другой, выявил 31 статистически значимую взаимосвязь между переменными. NT-proBNP исходно и оба биомаркера в динамике имели слабой силы положительные связи с ЖТ (таблица 4).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа значений NT-proBNP и sST2 в динамике с отдельными показателями ХМЭКГ

Параметры ХМЭКГ	Значения NT-proBNP в динамике					
	Исх.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Ср. значение
Общ.кол-во ЖЭ	0,36 *	0,32 *	0,38 *	0,36 *	0,26 *	0,38 *
Пробежки ЖТ	0,29 *	0,28 *	0,27 *	0,25	0,34 *	0,27 *
	Значения sST2 в динамике					
	Исх.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Ср. значение
Общ.кол-во ЖЭ	0,08	0,08	0,15	0,22	0,08	0,09
Пробежки ЖТ	0,25	0,23	0,20	0,27 *	0,29 *	0,23

Статистически значимых корреляционных зависимостей между NT-proBNP и sST2 в динамике и параметрами СУЭКГ выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа значений NT-proBNP/ sST2 в динамике с показателями «L40» и «A40» по СУЭКГ

Параметры СУЭКГ	Значения NT-proBNP в динамике					
	Исх.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Ср. значение
«L40»	0,35	0,37	0,37	0,38	0,30	0,35
«A40»	-0,17	-0,34	-0,34	-0,15	-0,43	-0,24
	Значения sST2 в динамике					
	Исх.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Ср. значение
«L40»	0,29	0,29	0,16	0,33	-0,05	0,04
«A40»	-0,01	-0,01	-0,32	-0,20	-0,19	-0,01

Примечания: «A40» –среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного QRS, «L40» – длительность низкоамплитудных сигналов в конечной части QRS

Результаты анализа факторов, ассоциированных с наличием декомпенсации ХСН у исследованных больных

По итогам наблюдения эпизоды ДСН были выявлены у 30 (43%) пациентов. Однофакторный анализ показателей выявил 9 статистически значимых различий между больными с наличием и отсутствием ДСН. По итогам ROC-анализа клинических признаков (таблица 6), наибольшую диагностическую ценность для выявления ДСН имело повышение СДЛА более 40 мм рт.ст. по ЭхоКГ ($S=0,726$). При сравнении между собой биомаркеров исходный уровень $sST2 > 30$ нг/мл имел большее значение площади под ROC-кривой ($S=0,704$) и наиболее высокую специфичность (79%) для выявления ДСН, по сравнению со значениями $NT-proBNP > 1000$ пг/мл ($S=0,637$) у исследованных пациентов (рисунок 3).

Таблица 6. Сравнение диагностической ценности исследованных показателей в отношении развития декомпенсации ХСН по итогам наблюдения

Параметры	Площадь под ROC-кривой (95%ДИ)	Чувствительность	Специфичность
СДЛА ≥ 40 мм рт ст (ЭхоКГ)	0,726 (0,597-0,855)	72 %	74 %
Размер ЛП > 48 мм (ЭхоКГ)	0,723 (0,593-0,853)	86 %	68 %
$sST2$ (исх.) > 30 нг/мл	0,704 (0,576-0,832)	69 %	79 %
Возраст старше 63 лет	0,641 (0,504-0,778)	55 %	71%
ХСН III ФК (по NYHA)	0,638 (0,497-0,779)	66 %	65 %
$NT-proBNP$ (исх.) > 1000 пг/мл	0,637 (0,500-0,775)	76 %	50 %

Примечания: ДИ – доверительный интервал, ЛП – левое предсердие

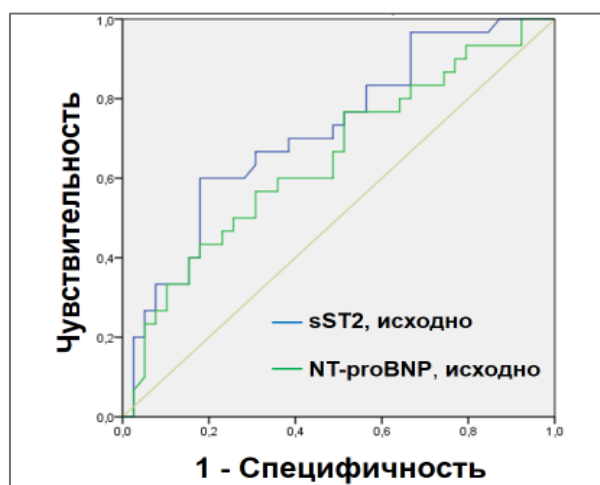


Рисунок 3. ROC-кривые для исходных значений биомаркеров $NT-proBNP$ и $sST2$ в отношении развития декомпенсации ХСН по итогам наблюдения

Результаты анализа факторов, ассоциированных с положительными результатами применения СРТ у исследованных больных

По результатам однофакторного анализа больные ХСН с наличием положительных результатов (группа «СРТ+», n=21) применения СРТ статистически значимо отличались от пациентов с отсутствием такового (группа «СРТ-», n=18) по 11 признакам (таблица 7).

Таблица 7. Результаты однофакторного и многофакторного анализов признаков, ассоциированных с наличием эффекта от применения СРТ у исследованных больных

Параметры	Группа «СРТ+» (n=21)	Группа «СРТ-» (n=18)	Р (одноф.)	Р (многоф.)
ХСН II / III ФК, n	13(61%)/8(39%)	5(28%)/13(72%)	0,045	> 0,05
Наличие ФП,	3 (14 %)	8 (44 %)	0,041	> 0,05
Терапия дигоксином	6 (29 %)	12 (67 %)	0,025	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	1554 [762;2343]	3607 [1367;5171]	0,028	0,005
sST2, нг/мл	24[19;45]	50[23;69]	0,019	0,005
ПЗР ЛП, см (ЭхоКГ)	4,7[4,5;5,2]	5,2[4,9;5,4]	0,022	0,002
ПЗР ПЖ, см (ЭхоКГ)	2,8[2,4;3,1]	3,5 [2,7;3,7]	0,009	> 0,05
Масса фиброза, г (МРТ)	4,2[3,7;6,7]	11,6[8,1;21,5]	0,003	> 0,05
Количество сегментов фиброза в ЛЖ (МРТ)	1 [0;1]	5 [3;8]	0,019	0,001

Примечания: ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПЗР – переднезадний размер, «СРТ+» – наличие эффекта СРТ, «СРТ-» – отсутствие эффекта СРТ, статистически значимые различия выделены **жирным** шрифтом

По данным многофакторного и ROC-анализов признаков независимыми факторами, ассоциированными с достижением эффекта от проведения СРТ, являлись:

- 1) значение NT-proBNP в плазме крови исходно менее 3900 пг/мл;
- 2) значение sST2 в плазме крови исходно менее 50 нг/мл;
- 3) переднезадний размер левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ;
- 4) наличие менее 3-х сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца.

Наличие 2-х из 4-х представленных выше признаков позволяло прогнозировать положительный результат применения СРТ с точностью 87% (чувствительность 90%, специфичность 83%).

Результаты анализа факторов, ассоциированных с положительными результатами применения устройств МСС у исследованных больных

По результатам однофакторного анализа больные ХСН с наличием положительных результатов (группа «МСС+», n=21) применения МСС-устройств статистически значимо отличались от пациентов с отсутствием такового (группа «МСС-», n=18) по 9 признакам (таблица 8).

Таблица 8. Результаты одно- и многофакторного анализа клинико-инструментальных показателей между группами больных ХСН с наличием («МСС+») и отсутствием («МСС-») ответа на применение имплантированных устройств МСС

Параметры	Группа «МСС+»(n=7)	Группа «МСС-»(n=5)	Р (одноф.)	Р (многоф.)
Возраст, лет	39 [33;51]	57 [39;65]	0,045	0,049
Масса тела, кг	80 [69;85]	95 [89;95]	0,047	> 0,05
ИМТ, кг/м²	25 [22;27]	32 [29;33]	0,041	0,048
NT-proBNP, пг/мл	791 [596;1054]	2340[1110;2930]	0,031	> 0,05
sST2, нг/мл	20 [19;21]	41 [26;49]	0,042	0,042
Длит-ть QRS, мс	110 [95;125]	125[114;135]	0,048	> 0,05
ПЗР ЛП, см (ЭхоКГ)	4,5 [4,0;4,7]	5,2 [5,0;5,4]	0,01	> 0,05
КДР ЛЖ, см (ЭхоКГ)	7,1 [6,9;7,2]	8,4 [8,2;8,5]	0,048	0,002
КСР ЛЖ, см	6,1 [5,8;6,5]	7,5 [7,2;7,6]	0,048	0,002

Примечания: ЛП – левое предсердие, «МСС+» – наличие эффекта МСС, «МСС-» – отсутствие эффекта МСС, ПЗР – переднезадний размер, статистически значимые различия выделены **жирным** шрифтом

По данным многофакторного и ROC-анализов признаков независимыми факторами, ассоциированными с достижением эффекта от применения устройств МСС, являлись:

- 1) возраст больных менее 56 лет;
- 2) значение индекса массы тела менее 28 кг/м²;
- 3) исходное значение биомаркера sST2 в плазме крови менее 30 нг/мл;
- 4) значение КДР ЛЖ менее 7,8 см по данным ЭхоКГ.

При наличии 2-х из 4-х вышеуказанных признаков было возможно прогнозировать положительный результат применения МСС с точностью 92% (чувствительность 86%, специфичность 100%).

Результаты анализа факторов, ассоциированных с возникновением ПЖТ у исследованных больных

По результатам наблюдения, составившего 28 (22-33) месяцев, эпизоды ЖТ/ФЖ были зарегистрированы у 33 (48%) пациентов, из них ЖТ/ФЖ без ЭШ у 24 (35%) больных и явление ЭШ – у 9-ти (13%) пациентов. По результатам однофакторного анализа больные с наличием ПЖТ (группа «ЖТ без ЭШ», n=15) статистически значимо отличались от пациентов с отсутствием ПЖТ (группа «Нет ЖТ», n=45) по 29 признакам, в том числе по значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2 (исходно и в динамике, см. рисунок 4).

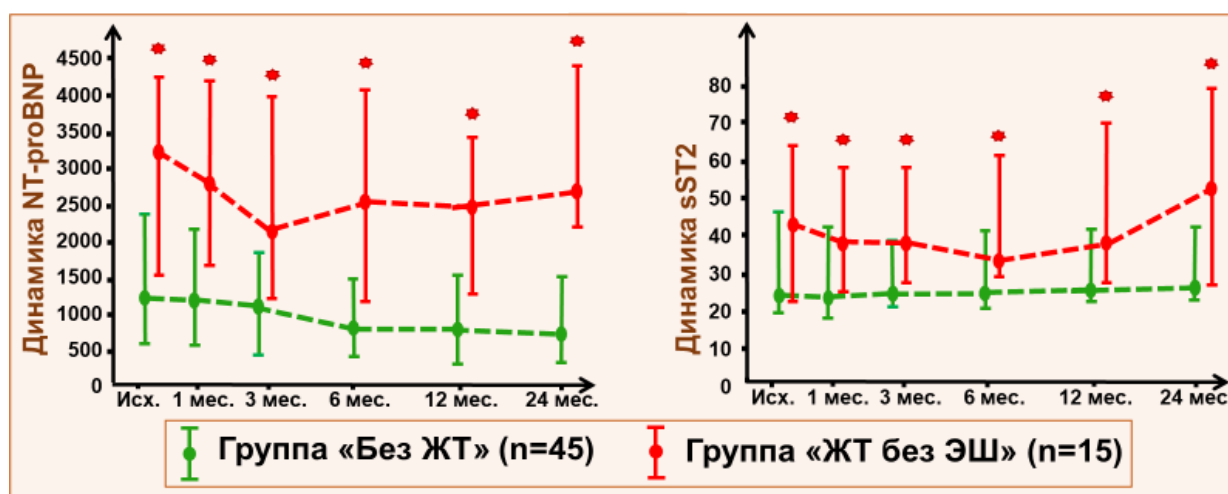


Рисунок 4. Динамика значений биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных с наличием и отсутствием ЖТ

По итогам ROC-анализа наибольшую диагностическую ценность имело исходное значение NT-proBNP ($S=0,73$, см.таблицу 9). Несколько меньшую диагностическую ценность имели минимальное значение NT-proBNP за 12 месяцев ($S=0,691$) и уровень sST2 через 3 месяца после имплантации устройств ($S=0,628$).

Таблица 9. Сравнение диагностической ценности клинико-инструментальных показателей в отношении развития ЖТ (без «ЭШ»)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувстви- тельность	Специфич- ность
NT-proBNP исходно > 1270 пг/мл	0,73 (ДИ: 0,58-0,88)	87 %	54 %
Миним. значение NT-proBNP за 12 мес. наблюдения > 1100 пг/мл	0,691 (ДИ: 0,53-0,85)	67 %	79 %
sST2 исходно > 26 нг/мл	0,608 (ДИ: 0,50-0,80)	73 %	59 %
sST2 через 3 мес. после имп.устройств > 30 нг/мл	0,628 (ДИ: 0,50-0,78)	60 %	65 %

По результатам многофакторного анализа независимыми факторами, ассоциированными с возникновением ПЖТ у исследованных больных, являлись:

- 1) отсутствие положительных результатов применения СРТ или МСС-устройств;
- 2) наличие постинфарктного кардиосклероза;
- 3) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл;
- 4) минимальное значение NTproBNP >1100 пг/мл за 12 месяцев наблюдения;
- 5) значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств.

Наличие 3-х из 5-ти вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ у исследованных больных с точностью 82% (чувствительность 89%, специфичность 60%).

Результаты анализа факторов, ассоциированных с возникновением «электрического шторма» у исследованных больных

По результатам однофакторного анализа больные с наличием ЭШ (n=9) статистически значимо отличались от пациентов с отсутствием ПЖТ (группа «Нет ЖТ», n=45) по 13 признакам. При этом различий между группами по значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2 в динамике выявлено не было (рисунок 5).

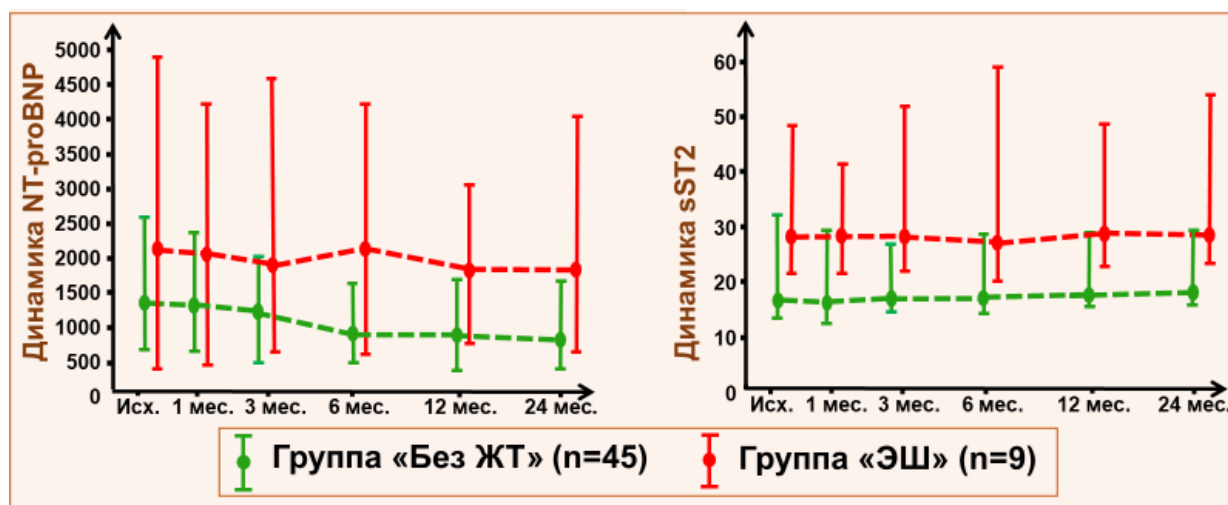


Рисунок 5. Динамика значений биомаркеров NT-proBNP и sST2 в группах больных с отсутствием ЖТ и наличием ЭШ

Принимая во внимание, что значения биомаркеров NT-proBNP и sST2 статистически значимо не различались у пациентов без ЖТ и с ЭШ, они не были включены в ROC-анализ. По результатам ROC-анализа наибольшую диагностическую ценность ($S=0,729$) имело повышение КСР ЛЖ более 7,0 см по данным исходной ЭхоКГ (таблица 10).

Таблица 10. Сравнение диагностической ценности показателей в отношении развития ЭШ у исследованных пациентов (n=69)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувствитель- ность	Специфич- ность
КСР ЛЖ >7 см (по ЭхоКГ)	0,729 (ДИ: 0,62-1,0)	78%	71%
Регистрация >540 ЖЭ/сут	0,717 (ДИ: 0,552-0,881)	78%	61%
Наличие пробежек ЖТ	0,714 (ДИ: 0,504-0,923)	56%	87%
Положительный результат применения СРТ/МСС	0,689 (ДИ: 0,520-0,858)	67%	66%

По результатам многофакторного анализа независимыми факторами, ассоциированными с возникновением ЭШ у исследованных больных, являлись:

- 1) значение КСР ЛЖ более 7,0 см (по ЭхоКГ);
- 2) наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ;
- 3) отсутствие положительных результатов применения СРТ или МСС-устройств.

Наличие 2-х из 3-х вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение «электрического шторма» у исследованных больных с точностью 90% (чувствительность 93%, специфичность 78%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск оптимальных методов ведения больных ХСН и ПЖТ продолжает быть одной из актуальных задач современной кардиологии. Полученные в настоящей работе результаты указывают на перспективность динамической оценки уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с систолической ХСН не только для оценки риска ДСН, но и для прогнозирования возникновения пароксизмов ЖТ/ФЖ. В то же время мониторинг значений этих биомаркеров не позволяло предсказывать возникновение ЭШ у больных ХСН. Различия между факторами, ассоциированными с развитием приступов ЖТ и явлений ЭШ косвенно указывают на разные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих явлений. В то же время, в работе было показано, что процессы обратного ремоделирования сердца вследствие применения СРТ или МСС-устройств сопряжены со значительным снижением риска возникновения приступов ЖТ и явлений ЭШ.

Другим не менее важным результатом работы явилась верификация возможности использования биомаркеров NT-proBNP и sST2 в качестве дополнительных маркеров положительных результатов применения СРТ и МСС устройств у больных систолической ХСН. При этом, единственным универсальным маркером «отклика» больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на применение обоих типов устройств для лечения ХСН являлись меньшие исходные значения sST2 (менее 50 нг/мл – для СРТ-Д; менее 30

нг/мл – для МСС). Это указывает на потенциальную возможность повышения эффективности использования этих методов при их применении в более ранние сроки от дебюта заболевания, а также после достижения максимально возможной компенсации явлений ХСН у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) значения биомаркера NT-proBNP имеют средней силы положительные корреляции с размером левого предсердия, систолическим давлением в легочной артерии по данным ЭхоКГ и с общим количеством сегментов фиброзно-рубцового поражения левого желудочка по данным МРТ сердца с контрастированием, а также слабые положительные корреляционные связи – с размерами обоих желудочков и наличием множественных форм желудочковой эктопической активности по ХМЭКГ.

2. У исследованных больных значения биомаркера sST2 имеют средней силы положительные корреляционные связи исключительно с общим количеством сегментов фиброзно-рубцового поражения левого желудочка по данным МРТ сердца с контрастированием, а также слабые положительные корреляционные связи – с размерами левого предсердия и обоих желудочков, систолическим давлением в легочной артерии по данным ЭхоКГ и наличием множественных форм желудочковой эктопической активности по ХМЭКГ.

3. У больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) значения биомаркера sST2 более 30 нг/мл при выписке из стационара имеют более высокую диагностическую значимость (чувствительность=69%, специфичность=79%) в отношении прогнозирования возникновения декомпенсации сердечной недостаточности в течение 2-х лет наблюдения, чем аналогичные значения биомаркера NT-proBNP (более 1000 пг/мл).

4. Факторами, ассоциированными с возникновением ПЖТ у исследуемых пациентов, являются: 1) отсутствие положительных результатов применения СРТ или МСС устройств; 2) наличие постинфарктного кардиосклероза; 3) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл; 4) минимальное значение NTproBNP >1100 пг/мл за 12 месяцев наблюдения; 5) значение sST2 >30 нг/мл через 3 месяца после имплантации устройств.

Наличие 3-х из 5-ти вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ у исследованных больных с точностью 82% (чувствительность 89%, специфичность 60%).

5. Значения биомаркеров sST2 и NT-proBNP, определяемые непосредственно после имплантации КВД, СРТ-Д и/или МСС устройств, а также в течение последующего года наблюдения не позволяют прогнозировать возникновение у пациентов со сниженной сократительной функцией ЛЖ и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) явления «электрического шторма».

6. Факторами, ассоциированными с возникновением «электрического шторма» у исследуемых пациентов, являются: 1) значение КСР ЛЖ более 7,0 см (по ЭхоКГ); 2) наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ; 3) отсутствие положительных результатов применения СРТ или МСС устройств. Наличие 2-х из 3-х признаков позволяло прогнозировать возникновение ЭШ у исследованных больных с точностью 90% (чувствительность 93%, специфичность 78%).

7. Факторами, ассоциированными с достижением эффекта от проведения СРТ, являются: 1) наличие менее 3 сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца; 2) переднезадний размер левого предсердия менее 4,8 см по данным ЭхоКГ; 3) значение концентрации NT-proBNP исходно менее 3900 пг/мл; 4) значение концентрации sST2 исходно менее 50 нг/мл. Наличие 2-х из 4-х признаков позволяло прогнозировать положительный результат применения СРТ с точностью 87% (чувствительность 90%, специфичность 83%).

8. Факторами, ассоциированными с достижением эффекта от применения МСС устройств, являются: 1) возраст больных менее 56 лет; 2) значение индекса массы тела менее 28 кг/м²; 3) исходное значение биомаркера sST2 в плазме крови менее 30 нг/мл; 4) значение КДР ЛЖ менее 7,8 см по данным ЭхоКГ. Наличие 2-х из 4-х вышеуказанных признаков позволяло прогнозировать положительный результат применения устройств МСС с точностью 92% (чувствительность 86%, специфичность 100%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования возникновения пароксизмальных желудочковых тахикардий у больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) целесообразно

рассмотрение следующих признаков: 1) наличие ПИКС в анамнезе, 2) значение NT-proBNP исходно до имплантации устройств и через 12 месяцев после имплантации устройств, 3) значение sST2 через 3 месяца после имплантации устройств, 4) отсутствие эхокардиографических признаков «ответа» на применение СРТ или МСС.

2. У больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) для прогнозирования ответа на ресинхронизирующую терапию может быть рассмотрена целесообразность оценки следующих показателей: 1) значение NT-proBNP исходно до имплантации СРТ (СРТ-Д), 2) значение sST2 менее 50 нг/мл исходно до имплантации СРТ (СРТ-Д), 3) ПЗР ЛП менее 4,8 см по данным ЭхоКГ, 4) наличие менее 3-х сегментов фиброза в ЛЖ по данным МРТ сердца.

3. У больных со сниженной сократительной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) и сердечной недостаточностью II–III ФК (по NYHA) для прогнозирования ответа на применение устройств для модуляции сердечной сократимости может быть рассмотрена целесообразность оценки следующих показателей: 1) возраст менее 56 лет, 2) ИМТ менее 28 кг/м², 3) значение sST2 менее 30 нг/мл исходно до имплантации МСС, 4) значение КДР ЛЖ менее 7,8 см по данным ЭхоКГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гаспарян А.Ж.** Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами. / Гаспарян А.Ж., Гусева Е.В., Тарасовский Г.С., Каштанова С.Ю., Уцумуева М.Д., Шарф Т.В., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Масенко В.П., Скворцов А.А., Шлевков Н.Б. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – 25(12). – С. 72–78.
2. Шлевков Н.Б. Растворимый рецептор подавления туморогенности второго типа (sST2) – новый потенциальный биомаркер положительных результатов применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости у больных хронической сердечной недостаточностью. / Шлевков Н.Б., **Гаспарян А.Ж.**, Жамбеев А.А., Салами Х.Ф., Гусева Е.В., Тарасовский Г.С., Шарф Т.В., Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А., Скворцов А.А., Голицын С.П. // Альманах клинической медицины. – 2021. – 49. – С. 99–112.

3. **Гаспарян А.Ж.** Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. // Кардиология. – 2020. – 60 (4). – С. 101–108.
4. Жамбеев А.А. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием для оценки риска внезапной сердечной смерти у различных категорий кардиологических пациентов. / Жамбеев А.А., **Гаспарян А.Ж.**, Стукалова О.В., Шлевков Н.Б. // REJR. – 2017. – 7(4). – С. 130–139.
5. Шлевков Н.Б. Особенности фиброзного поражения миокарда, ассоциированные с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями у больных постинфарктным кардиосклерозом и неишемической кардиомиопатией. / Шлевков Н.Б., Жамбеев А.А., **Гаспарян А.Ж.**, Шитов В.Н., Стукалова О.В. // Терапевтический архив. – 2018. – 90(9). – С. 42–47.
6. **Гаспарян А.Ж.** Оценка значимости динамического мониторингирования уровней sST2 и NT-proBNP у больных хронической сердечной недостаточностью и различной эффективностью применения имплантируемых устройств. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Шарф Т.В., Шитов В.Н., Каштанова С.Ю., Уцумеева М.Д., Миронова Н.А., Масенко В.П., Скворцов А.А. // 6-ой Евразийский конгресс кардиологов. – 2018. – Материалы. – С. 33.
7. **Гаспарян А.Ж.** Динамические изменения уровней нейрогормональных маркеров sST2 и NT-pro-BNP у больных ХСН и различными результатами применения имплантированных устройств. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Шарф Т.В., Масенко В.П. // 19-ый Конгресс РОХМиНЭ. – 2018. – Материалы. – С. 54–55.
8. Salami H.F. Last but not least: second half of the QRS complex is more important for differential diagnosis between ventricular tachycardias and various aberrant supraventricular tachycardias./ Salami H.F., Zhambeev A.A., **Gasparyan A.Zh.**, Novikov P.S., Mironov N.YU., Shlevkov N.B. // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Suppl. S. – P. 918.
9. **Gasparyan A.** Dynamic changes of sST2 and NT-proBNP levels in responders and non-responders to cardiac resynchronization and cardiac contractility modulation therapies. / Gasparyan A., Shlevkov N., Sharf T., Shitov V., Kashtanova S., Utsumueva M., Mironova N., Masenko V., Skvortcov A. European Journal of Heart Failure. – 2018. – Suppl. S. – P.310.
10. **Гаспарян А.Ж.** Клиническая значимость оценки уровней sST2 и NT-proBNP у больных хронической сердечной недостаточностью и различной эффективностью применения имплантируемых устройств. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Шарф Т.В., Шитов В.Н., Каштанова С.Ю., Уцумеева М.Д., Миронова Н.А., Масенко В.П., Скворцов А.А. // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2018. – Материалы. – С. 165.

11. **Гаспарян А.Ж.** Динамика уровней нейрогормональных маркеров sST2 и NT-proBNP у больных с различными имплантируемыми устройствами. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Шарф Т.В., Шитов В.Н., Каштанова С.Ю., Уцумуева М.Д., Миронова Н.А., Масенко В.П., Скворцов А.А. // Конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2018. – Материалы. – С. 98–99.
12. **Гаспарян А.Ж.** Прогнозирование желудочковых тахикардий у больных систолической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами с помощью биомаркеров. / Гаспарян А.Ж., Тарасовский Г.С., Каштанова С.Ю., Уцумуева М.Д., Шарф Т.В., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Шлевков Н.Б. // Конференция «Кардиология на марше!». – 2020. – Материалы. – С. 36.
13. **Гаспарян А.Ж.** Место биомаркеров NT-proBNP и sST2 в оценке риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у больных систолической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами. / Гаспарян А.Ж., Тарасовский Г.С., Каштанова С.Ю., Уцумуева М.Д., Шарф Т.В., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Шлевков Н.Б. // 21-й Конгресс РОХМиНЭ. – 2020. – Материалы. – С. 17.
14. **Гаспарян А.Ж.** sST2 — новый потенциальный биомаркер «ответа» пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н. Б., Тарасовский Г. С., Шитов В. Н., Шарф Т. В., Масенко В. П., Стукалова О. В., Скворцов А. А. // 22-й Конгресс РОХМиНЭ. – 2021. – Материалы. – С. 25–26.
15. **Gasparyan A.** sST2 is a new potential predictor of the response to cardiac resynchronization therapy and of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure. / Gasparyan A., Shlevkov N., Zhambeev A., Salami KH., Tarasovsky G., Shitov V., Sharf T., Masenko V., Stukalova O., Skvortsov A., Golitsyn S. // European Journal of Heart Failure. – 2021. – Suppl. S.
16. **Гаспарян А.Ж.** ST2 - потенциальный биомаркер эффективности применения сердечной ресинхронизирующей терапии и модуляции сердечной сократимости. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Тарасовский Г.С., Шитов В.Н., Шарф Т.В., Масенко В.П., Стукалова О.В., Скворцов А.А., Голицын С.П. // Конференция «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021». – 2021. – Материалы. – С. 108.
17. **Гаспарян А.Ж.** Место биомаркеров NT-proBNP и sST2 в прогнозировании «ответа» больных хронической сердечной недостаточностью на применение имплантируемых СРТ- и МСС-устройств. / Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Тарасовский Г.С., Гусева Е.В., Шитов В.Н., Шарф Т.В., Масенко В.П., Стукалова О.В., Скворцов А.А., Голицын С.П. // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2021. – Материалы. – С. 640.