



Матюкевич М.Ч. ✉, Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардией. Проспективное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Матюкевич М.Ч. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор материала и данных для анализа, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовка текста рукописи; Снежицкий В.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Подана: 28.02.2023

Принята: 10.04.2023

Контакты: marinamat0305@gmail.com

Резюме

Введение. Оценка клинической картины, на фоне которой развиваются желудочковые нарушения ритма, крайне важна. Определение предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией (НУЖТ) на фоне ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности (СН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% и фибрилляцией предсердий (ФП) улучшит проведение риск-стратификации в данной группе пациентов.

Цель. Определить предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП и эпизодами НУЖТ.

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование, в котором приняли участие 143 пациента. В основную группу вошли 48 пациентов с СН, ФП и НУЖТ. Группы сравнения составили 44 пациента с СН, ФП без НУЖТ и 51 пациент с СН без ФП и НУЖТ. На момент включения всем пациентам выполнены ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, запись ЭКГ при помощи «Интекард 7.3», определение уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), предсердного натрийуретического пептида (ANP) и циркулирующего неприлизина.

Результаты. Средний период наблюдения составил 18 (от 14 до 24) месяцев. У пациентов с СН, ФП и НУЖТ чаще наступали прогрессирование СН и/или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сравнении с группой с СН и ФП (27 (56%) против 12 (27%), $p=0,01$) и в сравнении с группой с СН без ФП и НУЖТ (27 (56%) против 6 (12%), $p<0,001$).

У пациентов с СН, ФП и НУЖТ в качестве предикторов госпитализации, связанной с прогрессированием СН, определены повышенный уровень NT-proBNP ≥ 1265 пг/мл и уровень ANP ≥ 266 пг/мл (ОР=2,204 (95% ДИ 1,256–4,598; $p=0,005$) и ОР=2,48 (95%



ДИ 1,476–4,126; $p=0,03$) соответственно). Предиктором госпитализации, связанной с прогрессированием СН, и/или смерти от ССЗ определен уровень неприлизина ≥ 38 пг/мл (ОР=2,37; 95% ДИ 1,519–3,695; $p=0,04$). Предикторами острого события и/или смерти от ССЗ определены уровень BNP ≥ 575 пг/мл, показатель QRSd ≥ 38 мс и количество эпизодов НУЖТ ≥ 9 за сутки (ОР=3,039 (95% ДИ 1,337–6,909; $p=0,004$), ОР=2,544 (95% ДИ 1,289–5,837; $p=0,02$) и ОР=3,37 (95% ДИ 1,723–6,593; $p=0,006$) соответственно).

Выводы. Пациенты с СН, ФП и эпизодами НУЖТ имеют значимо более неблагоприятный прогноз и повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия, натрийуретические пептиды, прогноз

Maryna Ch. Matsiukevich ✉, Viktor A. Snezhitskiy
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Predictors of Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure, Atrial Fibrillation and Nonsustained Ventricular Tachycardia. Prospective Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Maryna Ch. Matsiukevich – concept and design of the study, collection of materials, analysis and statistical processing of the received data, preparation of the manuscript; Viktor A. Snezhitskiy – concept and design of the study, editing.

Submitted: 28.02.2023

Accepted: 10.04.2023

Contacts: marinamat0305@gmail.com

Abstract

Introduction. The impact of ventricular arrhythmias depends on the presence of clinical picture. Determination of predictors of adverse outcome in patients with nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) in patients with coronary heart disease, heart failure (HF) with left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$ and atrial fibrillation (AF) will improve risk stratification in this group.

Purpose. To determine predictors of cardiovascular events in HF patients with LVEF $<50\%$, with permanent or long-term persistent (>12 months) forms of AF and episodes of NSVT.

Materials and methods. A cohort prospective study. Totally 143 patients. The main group included 48 patients with HF, AF and NSVT. The comparison groups consisted of 44 patients with HF, AF without NSVT and 51 patients with HF without AF and NSVT. At the time of inclusion, all patients underwent Echocardiography, 24-hours ECG, ECG recording using Intecard 7.3, determination of the levels of brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), atrial natriuretic peptide (ANP), and soluble neprilysin.

Results. The median follow-up was 18 [14 to 24] months. Patients with HF, AF, and NSVT were more likely to progress to HF and/or cardiovascular death (CVD) compared with the HF and AF group (27 (56%) vs 12 (27%); $p=0,01$) and compared with the HF group without

AF and NSVT (27 (56%) vs 6 (12%); $p < 0.001$). In patients with HF, AF, and NSVT, NT-proBNP levels ≥ 1265 pg/mL and ANP levels ≥ 266 pg/mL were predictors of HF hospitalization (OR=2.204 (95% CI 1.256–4.598; $p=0.005$) and OR=2.48 (95% CI 1.476–4.126; $p=0.03$), respectively). Neprilysin level ≥ 38 pg/mL was determined as a predictor of hospitalization associated with HF hospitalization and/or CVD (OR=2.37 (95% CI 1.519–3.695; $p=0.04$). Predictors of cardiovascular event and/or CVD were BNP ≥ 575 pg/mL, QRSd ≥ 38 ms, and NSVT episodes ≥ 9 per day (OR=3.039 (95% CI 1.337–6.909; $p=0.004$), OR=2.544 (95% CI 1.289–5.837; $p=0.02$) and OR=3.37 (95% CI 1.723–6.593; $p=0.006$), respectively).

Conclusions. Patients with HF, AF, and episodes of NSVT have a significantly poorer prognosis and an increased risk of acute cardiovascular events.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia, natriuretic peptides, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (СН) среди населения развитых стран достигает 1–2% и увеличивается до 8–10% у людей в возрасте старше 70 лет [1]. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в лечении, у некоторых пациентов СН неуклонно прогрессирует до «стадии D» согласно определению Американской школы кардиологов / Американской кардиологической ассоциации [2]. Тем не менее, есть препятствия для быстрого и точного распознавания прогрессирующей СН. Изменения миокарда при прогрессирующей СН могут привести к развитию электрофизиологического субстрата, способствующего развитию желудочковых аритмий (ЖА), что поддерживает дальнейшее дезадаптивное ремоделирование, ухудшение насосной функции и в конечном итоге приводит к смерти [3]. Практически у всех пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНсНФВ ЛЖ) при длительной записи электрокардиограммы (ЭКГ) регистрируются желудочковые нарушения ритма, в том числе эпизоды асимптомной неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) [4]. В большинстве случаев причиной смерти у пациентов с СН являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в первую очередь внезапная сердечная смерть (ВСС).

Наиболее ранние классификации желудочковых аритмий основывались на ЭКГ-критериях вне клинической картины. Автор J. Bigger в 1984 г. объединил развитие ЖА при наличии структурной патологии сердца с особенностями клинической картины для стратификации риска ВСС [5]. В отечественной литературе в публикациях профессора М.С. Кушаковского [6] намеренно рассматриваются аритмии при разных нозологиях, что является весьма актуальным.

Оценка клинической картины, на фоне которой развиваются ЖА, важна, так как эпизоды НУЖТ как у молодых людей без структурного заболевания сердца, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к ЖА «высоких градаций», однако имеют неодинаковый прогноз. ЖА рассматриваются в качестве наиболее вероятной причины синкопальных состояний как у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), так и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [7].

Правильная оценка клинической картины и определение предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с ЖА на фоне ИБС, СН с ФВ ЛЖ $< 50\%$ в



сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) значительно улучшат проведение риск-стратификации в данной группе пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП и эпизодами НУЖТ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое когортное проспективное исследование, в котором приняли участие 143 пациента. Критерии включения в основную группу: документально зафиксированная манифестация СН с ФВ ЛЖ <50% в течение не менее трех месяцев до момента включения в исследование, постоянная или длительно персистирующая (>12 месяцев) форма ФП и ИБС, диагноз верифицирован при наличии $\geq 50\%$ стеноза коронарной артерии по данным коронарографии. В группы сравнения вошли пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% и ФП без эпизодов НУЖТ и пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% без эпизодов ФП и НУЖТ. Критерии невключения в основную группу: пароксизмальная форма ФП, ИМ менее 6 месяцев в анамнезе, стеноз коронарной артерии >90%, острая СН, полная блокада одной из ножек пучка Гиса, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или электрокардиостимулятор, оперированные клапанные пороки любой локализации, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м²), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения.

На момент включения в исследование всем пациентам было выполнено трансторакальное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по стандартному ЭхоКГ-протоколу, оценка ФВ ЛЖ проводилась в В-режиме по методу Симпсона. Выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с трехканальной записью для оценки среднесуточных показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и характера ЖА. Показатели поверхностной ЭКГ оценивались с использованием 12-канальной цифровой ЭКГ-системы для диагностики и прогнозирования жизнеугрожающих ЖА «Интекард 7.3» («Кардиан»). Зарегистрированный кардиокомплекс QQRST подвергался автоматической разметке с определением границ зубца Р, комплекса QRS и окончания зубца Т. Дисперсия QRS (QRSd) рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями продолжительности QRS в 12 отведениях. Продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) рассчитывалась по формулам Fridericia и Hodges.

Комплаентность пациентов оценивалась при помощи опросника Мориски – Грина.

Определение уровней ANP, BNP, N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) и растворимого неприлизина в сыворотке венозной крови проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа Human ANP ELISA Kit, Human BNP ELISA Kit, Human NT-proBNP ELISA Kit, Human NEP (Neprilysin) ELISA Kit соответственно. Методика выполнения соответствовала инструкции, предоставленной производителем. Ожидаемые нормальные значения: для ANP – 50–200 пг/мл, для BNP – 0–30 пг/мл, для NT-proBNP – 0–125 пг/мл и для NEP – 0–20 пг/мл.

Конечными точками в исследовании определены: 1) госпитализация, связанная с прогрессированием СН; 2) госпитализация, связанная с прогрессированием СН, или смерть от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ); 3) развитие острого ССС: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия напряжения, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) или смерть от ССЗ; 4) общая смертность. Критериями прогрессирования СН являлись нарастание клинических симптомов СН, повышение функционального класса СН по New York Heart Association (NYHA) в сочетании с повышением концентрации NT-proBNP, необходимость инфузионной диуретической терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия) и RStudio (с версией языка R 4.1). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Описательные статистики численных показателей были представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me – медиана [Lq 25-й процентиль; Uq 75-й процентиль]. Сравнение уровней показателей между 2 группами проводилось при помощи непараметрического критерия – U-критерия Манна – Уитни, между тремя и более группами – при помощи непараметрического H-критерия Краскела – Уоллиса. Качественные показатели в группах описывались при помощи абсолютной (n) и относительной частот встречаемости (процента). Для оценки прогностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялись метод логистической регрессии с построением ROC-кривых и модель многофакторного регрессионного анализа. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Этапы и методы исследования соответствуют стандартам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, вошедших в исследование, 92 человека (60,5%) имели постоянную или длительно персистирующую форму ФП. В группу 1 были включены 48 пациентов с СН в сочетании с ФП и НУЖТ, в группу 2 – 44 пациента с СН в сочетании с ФП без НУЖТ, в группу 3 – пациенты с СН и синусовым ритмом (СР). Общая клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в табл. 1.

Средний период наблюдения составил 18 (от 14 до 24) месяцев. Пациенты находились на сопоставимой медикаментозной терапии. С целью антиаритмической терапии пациенты принимали препараты группы бета-адреноблокаторов (БАБ). Амиодарон был назначен пациентам на период времени до достижения необходимого терапевтического эффекта БАБ. Период приема амиодарона в исследуемых группах был сопоставим и в среднем составил в группе СН+ФП+НУЖТ 24,5 [14; 35] дня, в группе СН+ФП – 21 [14; 28] день, $p > 0,05$.

За период наблюдения в группе 1 были госпитализированы из-за прогрессирования СН 23 (48%) пациента, острое ССС развилось у 12 (25%) человек: впервые возникшая и прогрессирующая стенокардия напряжения – у 2 и 8 пациентов, ИМ – 1 пациент и ОНМК – 1 пациент. Всего в группе 1 умерли 7 (14%) пациентов, причины

Таблица 1
Общая клинико-анамнестическая характеристика групп
Table 1
Patients' characteristics of studied groups

	СН+ФП (n=92)		СН+СР (n=51)
	«НУЖТ» (n=48)	«Без НУЖТ» (n=44)	
Возраст, лет	62,5 [55; 66]	58,5 [52; 64]	58 [54; 62]
Мужской пол, n (%)	43 (89,6)	34 (77,2)	43 (84,3)
ИМТ, кг/м ²	32 [29; 34,6]	31 [26,8; 35]	28,9 [24,7; 33]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	60,5 [49; 69]	65,5 [50; 72,5]	65 [52; 77]
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	89 [78,5; 100]*	80 [66; 97]*	77 [68; 83]
Госпитализация из-за СН в анамнезе, n (%)	14 (31) [#]	10 (23)	4 (8)
Фенотип СН, n (%): СНснФВ / СНуснФВ	22 (46) / 26 (54)	15 (34) / 29 (66)	14 (27) / 37 (73)
ССН, n (%): ФК 1 ФК 2 ФК 3	2 (4,2) 18 (37,5) 8 (17)	2 (4,5) 14 (32) 6 (14)	3 (5,8) 25 (49) 7 (14)
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (31)	10 (23)	22 (43)
СН (NYHA), n (%): ФК I ФК II ФК III	0 (0) 36 (75) 12 (25)	6 (14) 28 (64) 10 (22)	5 (9,8) 38 (75) 8 (16)
АГ, n (%), всего	43 (89)	37 (84)	45 (88)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	13 (27)	8 (18)	12 (24)
Эхокардиографические параметры			
Размер ЛП (передне-задний), мм	47 [43; 50]*	44,5 [42; 47]*	40 [37; 45]
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	102,2 [90; 120,8]*, [#]	89,9 [76,9; 104]	94,4 [84,8; 110,8]
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	60,8 [50,4; 77,1]*, [#]	50 [41; 62,8]	53 [46; 65,4]
ФВ ЛЖ, %	40 [34; 45]	41 [38; 46]	42 [39; 45]
ЭКГ-параметры			
Продолжительность QRS, мс	109 [98; 115]*, [#]	99 [93; 106]	101 [91; 111]
QRSd, мс	34,5 [24; 49]*, [#]	25 [17; 38]	26 [18; 38,5]
QTc (Fredericia), мс	409 [396; 424] [#]	391 [384; 409]	396 [383; 415]
QTc (Hodges), мс	416 [402; 427] [#]	401 [387; 416]	396 [388; 417]
fQRS, n (%)	29 (60)	19 (43)	20 (39)
Компоненты системы НУП			
BNP, пг/мл	298,8 [149; 500,6]*, [#]	152 [145,7; 335,4]*	124 [94,3; 328,5]
NT-proBNP, пг/мл	2071,5 [1385,6; 4652,4]*, [#]	1171 [778,5; 1552]*	934 [581; 1334,5]
ANP, пг/мл	192,8 [146,6; 293,4]*	165,8 [151,5; 222,5]*	146,9 [131,5; 167,4]
Неприлизин, пг/мл	2,44 [0,49; 43,7] [#]	2,3 [0,43; 30,2]	0,87 [0,18; 28,9]

Примечания: * p<0,05 в сравнении с группой СН+СР; [#] p<0,05 в сравнении с группой с СН+ФП без НУЖТ; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); ФК ССН – функциональный класс стабильной стенокардии напряжения; ФК NYHA – функциональный класс по New York Heart Association; СНснФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (≤40%); АГ – артериальная гипертензия; ЛП – левое предсердие; ИКДО ЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; ИКСО ЛЖ – индекс конечно-систолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; QRSd – дисперсия QRS; QTc – скорректированный интервал QT; fQRS – фрагментация комплекса QRS; НУП – натрийуретические пептиды; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; ANP – предсердный натрийуретический пептид.

Таблица 2
Структура принимаемой терапии за период наблюдения
Table 2
Characteristics of applied therapy

	СН+ФП		СН+СР (n=51)
	«НУЖТ» (n=48)	«Без НУЖТ» (n=44)	
иАПФ, n (%)	24 (50)	24 (55)	35 (69)
БРА, n (%)	14 (29)	13 (30)	12 (24)
АРНИ, n (%)	10 (21)	7 (16)	4 (7,8)
БАБ, n (%)	47 (98)	44 (100)	51 (100)
АМКР, n (%)	31 (65)	32 (73)	27 (53)
Петлевые диуретики, n (%)	25 (52)	19 (43)	20 (39)
Статины, n (%)	45 (94)	42 (95)	49 (96)
Амиодарон, n (%)	11 (23)	7 (16)	4 (8)
Антикоагулянты, n (%): варфарин	13 (27)*	15 (34)*	1 (2)
НОАК	35 (73)*	29 (66)*	0 (0)

Примечания: * p<0,05 в сравнении с группой СН+СР; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БАБ – бета-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

смерти: острая СН – 2 пациента, ИМ – 1 пациент, ТЭЛА – 1 пациент, онкологические заболевания – 3 пациента. В группе 2 за период наблюдения из-за прогрессирования СН были госпитализированы 11 (25%) человек, острое ССС развилось у 5 пациентов: прогрессирующая стенокардия напряжения – у 4 пациентов, ОНМК – у 1 пациента. В группе 2 умерли 2 (4,5%) пациента, причины смерти: ОНМК – 1 пациент, онкологические заболевания – 1 пациент. В группе 3 за период наблюдения из-за прогрессирования СН были госпитализированы 6 (12%) пациентов, острое ССС развилось у 4 человек: прогрессирующая стенокардия – у 3 пациентов и ИМ – у 1 пациента. Всего в группе 3 умерли 2 (4%) пациента, причины смерти: ТЭЛА – 1 пациент, онкологические заболевания – 1 пациент. Общие данные о клинических исходах в группах представлены в табл. 3.

На рис. 1–4 представлены кривые Каплана – Мейера для оценки риска наступления неблагоприятного исхода в исследуемых группах.

Таблица 3
Наблюдаемые исходы в исследуемых группах
Table 3
Long-term cardiovascular outcomes of studied groups

	СН+ФП		СН+СР (n=51)
	«НУЖТ» (n=48)	«Без НУЖТ» (n=44)	
Госпитализация из-за прогрессирования СН, n (%)	23 (48)*, #	11 (25)*	6 (12)
Госпитализация из-за прогрессирования СН или смерть от ССЗ, n (%)	27 (56)*, #	12 (27)*	7 (14)
Острое ССС + смерть от ССЗ, n (%)	16 (33)*, #	6 (14)	5 (10)
Общая смертность, n (%)	7 (14)#	2 (4,5)	2 (4)

Примечания: * p<0,05 в сравнении с группой СН+СР; # p<0,05 в сравнении с группой с СН+ФП без НУЖТ.

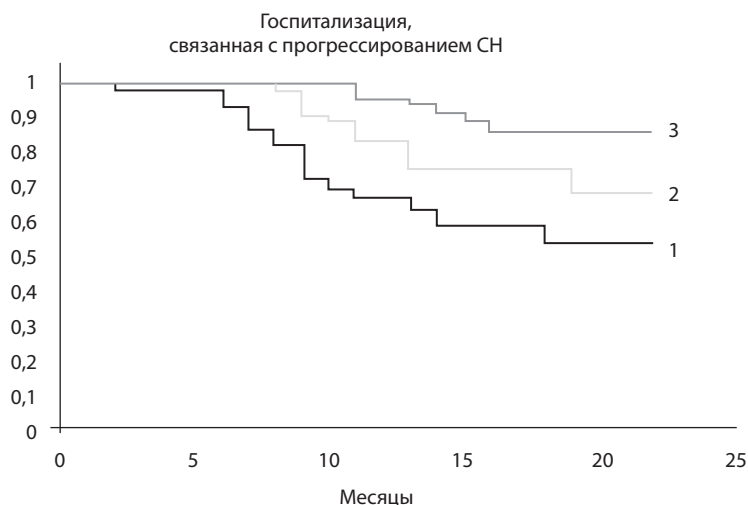


Рис. 1. Кривая Каплана – Мейера для оценки риска наступления госпитализации из-за прогрессирования СН: (1) СН+ФП+НУЖТ; (2) СН+ФП; (3) СН+СР

Примечания: 1 vs 2, $p=0,039$; 1 vs 3, $p<0,001$; 2 vs 3, $p=0,03$.

Fig. 1. Kaplan-Meier curve for HF hospitalization: (1) HF+AF+NSVT; (2) HF+AF; (3) HF+SR

Notes: 1 vs 2, $p=0,039$; 1 vs 3, $p<0,001$; 2 vs 3, $p=0,03$.

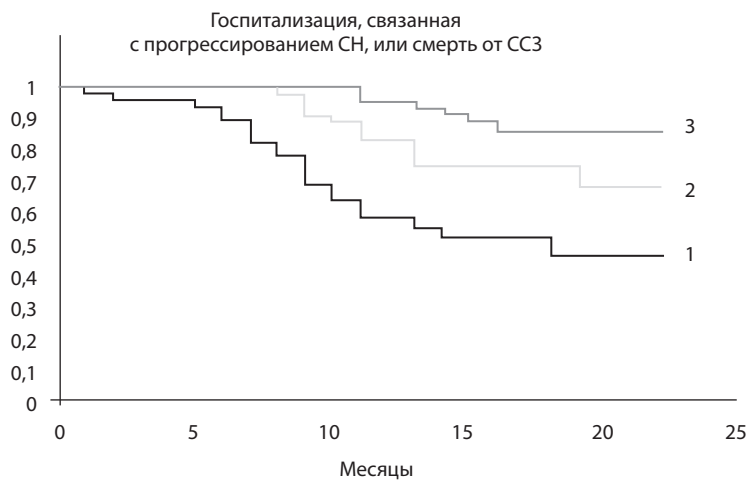


Рис. 2. Кривая Каплана – Мейера для оценки риска наступления госпитализации из-за прогрессирования СН или смерти от ССЗ: (1) СН+ФП+НУЖТ; (2) СН+ФП; (3) СН+СР

Примечания: 1 vs 2, $p=0,009$; 1 vs 3, $p<0,001$; 2 vs 3, $p=0,03$.

Fig. 2. Kaplan-Meier curve for HF hospitalization or cardiovascular mortality: (1) HF+AF+NSVT; (2) HF+AF; (3) HF+SR

Notes: 1 vs 2, $p=0,009$; 1 vs 3, $p<0,001$; 2 vs 3, $p=0,03$.

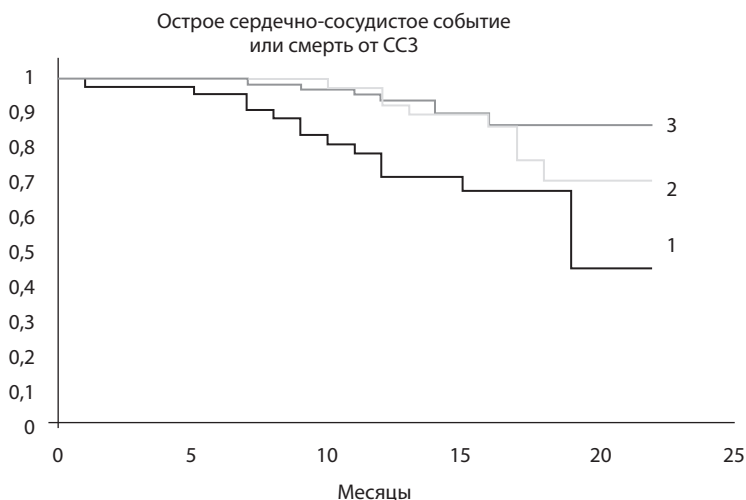


Рис. 3. Кривая Каплана – Мейера для оценки риска наступления острого сердечно-сосудистого события или смерти от ССЗ: (1) СН+ФП+НУЖТ; (2) СН+ФП; (3) СН+СР

Примечания: 1 vs 2, $p=0,045$; 1 vs 3, $p=0,002$; 2 vs 3, $p=0,2$.

Fig. 3. Kaplan-Meier curve for cardiovascular event or cardiovascular mortality: (1) HF+AF+NSVT; (2) HF+AF; (3) HF+SR

Notes: 1 vs 2, $p=0.045$; 1 vs 3, $p=0.002$; 2 vs 3, $p=0.2$.

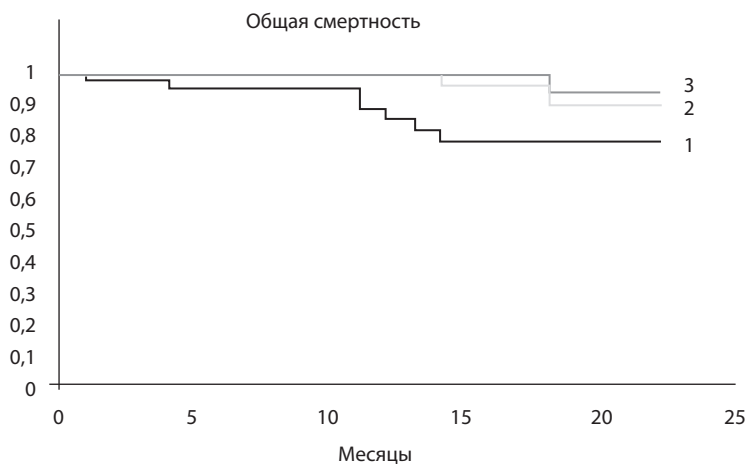


Рис. 4. Кривая Каплана – Мейера для оценки общей смертности: (1) СН+ФП+НУЖТ; (2) СН+ФП; (3) СН+СР

Примечания: 1 vs 2, $p=0,048$; 1 vs 3, $p=0,001$; 2 vs 3, $p=0,3$.

Fig. 4. Kaplan-Meier curve for all-cause mortality: (1) HF+AF+NSVT; (2) HF+AF; (3) HF+SR

Notes: 1 vs 2, $p=0.048$; 1 vs 3, $p=0.001$; 2 vs 3, $p=0.3$.

Сравнительная характеристика основных клинико-anamнестических, ЭхоКГ-, ЭКГ- и лабораторных данных пациентов группы с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП и НУЖТ в зависимости от исхода представлена в табл. 4.

При проведении сравнительного анализа основных клинико-anamнестических, ЭхоКГ-, ЭКГ- и лабораторных показателей в группе 1 в отношении общей смертности выявлено, что пациенты, у которых за время наблюдения наступила смерть от общих причин, имели более низкий показатель СКФ в сравнении с остальными пациентами

Таблица 4

Сравнительный анализ основных показателей пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП и НУЖТ в зависимости от исхода

Table 4

Main characteristics of patients with heart failure with LV EF <50%, AF and NSVT according to outcomes

	СН+ФП+НУЖТ (n=48)		P
	«Госпитализация из-за СН» (n=23)	«Нет госпитализации из-за СН» (n=25)	
Пол мужской, n (%)	16 (88,9)	27 (90)	0,725
Возраст, лет	62,5 [55; 65]	57 [53; 64]	0,251
ИМТ, кг/м ²	29,9 [28,1; 32,3]	31,9 [29; 34,5]	0,163
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55 [46; 64]	62,5 [49; 69]	0,809
СН (НУНА), n (%): ФК II / ФК III	14 (61) / 9 (39)	22 (88) / 3 (12)	0,032
Фенотип СН, n (%): СНснФВ / СНуснФВ	10 (43) / 13 (57)	12 (48) / 13 (52)	0,771
Эхокардиографические параметры			
Размер ЛП (передне-задний), мм	49 [44; 50]	47 [43; 52]	0,6
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	103,7 [100; 122,75]	101,1 [86,5; 119]	0,757
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	68,3 [51,7; 75,6]	59,7 [47,6; 77,1]	0,711
ФВ ЛЖ, %	40 [35; 45]	41 [36; 46]	0,271
ЭКГ-параметры			
Продолжительность QRS, мс	117,5 [105; 120]	110,5 [102; 120]	0,234
QRSd, мс	39,5 [33; 46]	31,5 [26; 39]	0,055
QTc (Fredericia), мс	404 [390; 433]	411 [400; 422]	0,78
QTc (Hodges), мс	417 [402; 430]	416 [404; 421]	0,432
fQRS, n (%)	15 (65)	14 (56)	0,228
Данные ХМ ЭКГ			
Ср/сут ЧСС, уд/мин	92 [80; 99]	87 [77; 93]	0,112
Кол-во НУЖТ/сутки	5 [1; 12]	1 [1; 4]	0,02
Наибольшая продолжительность эпизода НУЖТ, кол-во QRS	7 [4; 9]	3 [3; 6]	0,021
Компоненты системы НУП			
BNP, пг/мл	558,3 [333,7; 1909,4]	340,2 [248,4; 502,8]	0,04
NT-proBNP, пг/мл	3338 [1204; 4950]	1063 [804; 1968]	0,005
ANP, пг/мл	244 [157; 652]	178 [143; 216]	0,032
Неприлизин, пг/мл	33,6 [0,83; 53,7]	1,68 [0,33; 7,33]	0,098

Продолжение таблицы 4

	«Госпитализация из-за СН или смерть от ССЗ» (n=27)	«Нет госпитализации из-за СН или смерти от ССЗ» (n=21)	
Пол мужской, n (%)	20 (91)	23 (88)	0,455
Возраст, лет	61,5 [55; 65]	57 [53; 64]	0,966
ИМТ, кг/м ²	31,5 [28,5; 34,3]	30 [26,7; 32,6]	0,827
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 [45; 77]	60,5 [50; 68]	0,376
СН (NYHA), n (%): ФК II / ФК III	19 (70) / 8 (30)	17 (81) / 4 (19)	0,418
Фенотип СН, n (%): СНснФВ / СНуснФВ	13 (48) / 14 (52)	9 (43) / 12 (57)	0,81
Эхокардиографические параметры			
Размер ЛП (передне-задний), мм	49 [45; 50]	47 [43; 54]	0,739
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	103,3 [100; 124]	101 [87,8; 109,7]	0,868
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	71,3 [51,7; 77,6]	58,3 [47,6; 77,1]	0,867
ФВ ЛЖ, %	40 [35; 44]	41 [36; 45]	0,428
ЭКГ-параметры			
Продолжительность QRS, мс	117,5 [107,5; 120]	110 [105; 118]	0,135
QRSd, мс	38 [32; 46]	30 [22; 40]	0,04
QTc (Fredericia), мс	414 [396; 434]	406 [398; 422]	0,738
QTc (Hodges), мс	420 [408; 429,5]	412 [402; 421]	0,139
fQRS, n (%)	18 (67)	11 (52)	0,755
Данные ХМ ЭКГ			
Ср/сут ЧСС, уд/мин	98 [87; 105]	83 [72; 92]	0,073
Кол-во НУЖТ/сутки	3 [1; 9]	2 [1; 4]	0,162
Наибольшая продолжительность эпизода НУЖТ, кол-во QRS	7 [4; 9]	4 [3; 6]	0,01
Компоненты системы НУП			
BNP, пг/мл	574,5 [424,8; 1930,7]	314,1 [247,6; 450,8]	0,017
NT-proBNP, пг/мл	3447,5 [1404,6; 5405]	1039,3 [748; 1968]	0,011
ANP, пг/мл	237,8 [149,1; 625,1]	169,9 [145; 215,7]	0,109
Неприлизин, пг/мл	33,6 [0,69; 54,8]	1,68 [0,44; 5,79]	0,04
	«Острое ССС или смерть от ССЗ» (n=16)	«Нет острого ССС или смерти от ССЗ» (n=32)	
Пол мужской, n (%)	15 (94)	28 (87,5)	0,734
Возраст, лет	61 [54; 64,5]	60 [53; 65]	0,799
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,2; 34,6]	31,7 [28,4; 33,3]	0,615
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 [45,5; 69,5]	61,5 [49; 68]	0,457
СН (NYHA), n (%): ФК II / ФК III	12 (75) / 4 (25)	24 (75) / 8 (25)	1,0
Фенотип СН, n (%): СНснФВ / СНуснФВ	9 (56) / 7 (44)	13 (41) / 19 (59)	0,654
Эхокардиографические параметры			
Размер ЛП (передне-задний), мм	49 [43; 52]	47,5 [45; 50]	0,431
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	103,2 [91,3; 135,8]	101,9 [87,1; 112,5]	0,341
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	67,6 [51,4; 90,1]	60,5 [49,1; 75,9]	0,314

Окончание таблицы 4

ФВ ЛЖ, %	40 [37,5; 43,5]	41,5 [35; 45]	0,517
ЭКГ-параметры			
Продолжительность QRS, мс	115 [107,5; 118]	110,5 [104; 116,5]	0,065
QRSd, мс	38,5 [32; 44,5]	32,5 [23; 40]	0,019
QTc (Fredericia), мс	420,5 [400; 444,5]	406 [394; 421,5]	0,105
QTc (Hodges), мс	421 [412; 442]	412 [398; 421]	0,055
fQRS, n (%)	12 (75)	25 (78)	0,337
Данные ХМ ЭКГ			
Ср/сут ЧСС, уд/мин	89 [87; 98]	89 [75; 103]	0,91
Кол-во НУЖТ/сутки	7 [2; 13]	1 [1; 5]	0,001
Наибольшая продолжительность эпизода НУЖТ, кол-во QRS	6,5 [5; 10,5]	5 [4; 7]	0,037
Компоненты системы НУП			
BNP, пг/мл	704,8 [344,4; 2031,5]	340,2 [248; 450,9]	0,003
NT-proBNP, пг/мл	3329 [1404; 5594]	1103 [683; 2771]	0,004
ANP, пг/мл	237,8 [175,8; 409,8]	278,2 [143,8; 270,2]	0,086
Неприлизин, пг/мл	33,6 [0,83; 53,7]	1,7 [0,33; 7,33]	0,818

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI); ФК – функциональный класс; ССН – стабильная стенокардия напряжения; СНснФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ($\leq 40\%$); АГ – артериальная гипертензия; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ИККО – индекс конечно-систолического объема; QRSd – дисперсия QRS; QTc – скорректированный интервал QT; fQRS – фрагментация комплекса QRS.

(43 [38; 59] мл/мин/1,73 м² против 61 [52; 69] мл/мин/1,73 м², $p=0,01$), у них отмечалась тенденция к более высокому уровню неприлизина в сравнении с остальными пациентами (37,6 [33,5; 47,4] пг/мл против 1,9 [0,48; 38,5] пг/мл, $p=0,18$) и NT-proBNP (3764 [1355,2; 4316] пг/мл против 1265 [836; 3338] пг/мл, $p=0,14$), уровень статистической значимости не достигнут.

При помощи многофакторного регрессионного анализа были определены значимые предикторы развития сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с СН в сочетании с ФП и НУЖТ, данные представлены в табл. 5.

При помощи ROC-анализа для каждого из предикторов были рассчитаны пороговые значения, ассоциированные с риском развития неблагоприятного исхода в группе пациентов с СН с ФВ ЛЖ $<50\%$ в сочетании с ФП и НУЖТ. Предикторы развития

Таблица 5
Параметры многофакторного регрессионного анализа
Table 5
Multiple regression models

	Показатель	b	Std. Err.	p
Госпитализация из-за СН	ANP	0,315	0,134	0,02
	NT-proBNP	0,295	0,135	0,03
Госпитализация из-за СН или смерть от ССЗ	Неприлизин	0,345	0,147	0,02
Острое ССС или смерть от ССЗ	QRSd	0,386	0,173	0,03
	BNP	0,402	0,188	0,04
	Кол-во НУЖТ/сутки	0,156	0,156	0,04

Примечания: b – стандартизированный регрессионный коэффициент; Std. Err. – стандартная ошибка среднего.

Таблица 6
Относительный риск
Table 6
Odds ratio

	Предиктор	ОР (95% ДИ)	p
Госпитализация из-за СН	NT-proBNP ≥1265 пг/мл	2,204 (1,256–4,598)	0,005
	ANP ≥266 пг/мл	2,48 (1,476–4,126)	0,03
Госпитализация из-за СН или смерть от ССЗ	Неприлизин ≥38 пг/мл	2,37 (1,519–3,695)	0,04
Острое ССС или смерть от ССЗ	BNP ≥575 пг/мл	3,039 (1,337–6,909)	0,004
	QRSd ≥38 мс	2,544 (1,289–5,837)	0,02
	Кол-во НУЖТ/сут ≥9	3,37 (1,723–6,593)	0,006

Примечания: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

неблагоприятного сердечно-сосудистого события и их значимость у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП и НУЖТ представлены в табл. 6.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с СН, ФП и эпизодами НУЖТ частота случаев госпитализации, связанной с прогрессированием СН, отдельно или в комбинации со смертью от ССЗ была выше в сравнении с пациентами с СР и в сравнении с пациентами с ФП без НУЖТ. Однако показатели частоты развития острого ССС и общей смертности не различались у пациентов с ФП и с СР. Представленные наблюдения можно объяснить тем, что при СНснФВ ЛЖ синдром СН и нарушенные механизмы нейрогуморальной активации в большей степени определяют тяжесть заболевания и прогноз, тогда как ФП развивается на фоне уже имеющихся нарушений. Не оказывая влияния на долгосрочный прогноз у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50%, ФП значительно отягощает течение заболевания и ухудшает качество жизни, повышая риск прогрессирования СН и связанных с этим госпитализаций.

В исследовании В. Zafir et al. [8], в котором проведена оценка отдаленных последствий ФП у пациентов с различными фенотипами СН, установлено, что наличие ФП в меньшей степени влияет на долгосрочный прогноз у пациентов с СНснФВ ЛЖ. Наличие ФП значительно отягощает прогноз у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНсФВ ЛЖ) и СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНуснФВ ЛЖ). Авторы объясняют данные наблюдения тем, что развитие патологического ремоделирования миокарда у пациентов с СНснФВ ЛЖ оказывает первостепенное влияние на продолжительность жизни пациентов перед ФП.

В исследовании Tan N.Y. et al. [3] впервые возникшие эпизоды жизнеугрожающих ЖА у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <40% ассоциированы с повышенным риском смерти у лиц без ИКД. Ремоделирование миокарда является общим патогенетическим процессом развития СН любой этиологии. Морфологической основой ремоделирования миокарда является фиброз, который способствует развитию и прогрессированию СН, независимо от показателя ФВ ЛЖ. Клиническая картина при СН определяется набором фенотипов, которые являются результатом индивидуального пути ремоделирования миокарда и прогрессирования СН [9].



Повышение уровня ANP является значимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с СН, ФП и эпизодами НУЖТ. В исследовании S.P. Murphy et al. [10] продемонстрирована первостепенная роль ANP в патогенезе развития СНснФВ ЛЖ. Научные данные о прогностической роли ANP у пациентов с СН и ФП сильно ограничены. Согласно результатам ранее представленного нами исследования ANP является независимым предиктором госпитализации, связанной с прогрессированием СН, и обладает сопоставимой прогностической значимостью с показателем NT-proBNP [11].

Неприлизин представляет собой металлопротеиназу, которая опосредует антифиброзные, антипролиферативные, сосудорасширяющие и диуретические свойства натрийуретических пептидов (НУП), отвечая за расщепление более 50% субстратов НУП. Неприлизин может секретироваться в кровоток, уровень циркулирующего неприлизина коррелирует со смертностью от ССЗ или госпитализацией из-за прогрессирования СН у пациентов с СНснФВ ЛЖ, при этом не имея связи с функциональным классом СН по NYHA [12]. Согласно проведенному нами ранее исследованию [11] уровень неприлизина коррелирует с уровнем субстратов системы НУП у пациентов с СН и СР, но не у пациентов с СН и ФП, что предполагает включение дополнительных механизмов нейрогуморальной регуляции у пациентов с ФП, влияющих на уровень НУП. Однако при анализе твердых конечных точек у пациентов с СН, ФП и НУЖТ установлено, что повышенный уровень неприлизина ассоциирован с более высоким риском прогрессирования СН и смертностью от ССЗ. Вероятно, это также можно объяснить тем, что наличие прогрессирующей СН в большей степени снижает выживаемость, нежели ФП. Из полученных наблюдений следует, что неприлизин имеет прогностическое значение в отношении наступления неблагоприятного исхода у пациентов, у которых на первый план выходит СНснФВ ЛЖ, а не ФП. В исследовании A. Bayés-Genís et al. [13] более высокий уровень циркулирующего неприлизина у пациентов с острой СН был ассоциирован с более неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом.

В работе J. Rahul et al. [14] значение QRSd ≥ 38 мс ассоциировано с повышенным риском смерти у пациентов с СН (ОР 1,97 (95% ДИ от 1,19 до 3,25), $p=0,008$), а также QRSd значимо выше у пациентов с эпизодами ЖТ в сравнении с пациентами без эпизодов ЖТ (48 ± 16 мс против 46 ± 13 мс, $p < 0,001$). Повышенные концентрации NT-proBNP и BNP ассоциированы с риском развития острого ССС и смерти от ССЗ, ОНМК, прогрессированием СН у пациентов с ИБС даже без наличия СН [15, 16]. В проведенном нами исследовании уровень BNP имеет прогностическую значимость в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий, включая ОНМК, прогрессирование стенокардии и ИМ, что отражает наличие процессов ишемии и фиброза миокарда ЛЖ у пациентов с СН и ИБС и свидетельствует об их взаимоотношающемся течении.

■ ВЫВОДЫ

1. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ $< 50\%$ в сочетании с ФП и эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистого события и/или смерти от ССЗ в сравнении с пациентами с СН и ФП без НУЖТ и в сравнении с пациентами с СН и СР.
2. Повышение концентрации субстратов системы НУП и уровня циркулирующего неприлизина ассоциировано с увеличением риска госпитализации, связанной с

прогрессированием СН, и/или смерти от ССЗ у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП и эпизодами НУЖТ.

3. Увеличение показателей дисперсии QRS, эпизодов НУЖТ за сутки и уровня BNP ассоциировано с повышенным риском развития острого сердечно-сосудистого события и/или смерти от ССЗ у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП и эпизодами НУЖТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bunin Y.A., Zolozova E.A. Ventricular arrhythmias in chronic heart failure: features of treatment and the possibility of improving the prognosis. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):57–61. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190419. (in Russian)
2. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
3. Tan N.Y., Roger V.L., Killian J.M., Cha Y.M., Noseworthy P.A., Dunlay S.M. Ventricular Arrhythmias Among Patients With Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(1):e023377. doi: 10.1161/JAHA.121.023377
4. Bakhshaliyev N., Çelikale I., Enhoş A., Karaçöp E., Uluganyan M., Özdemir R. Impact of atrial flow regulator (AFR) implantation on 12-month mortality in heart failure: Insights from a single site in the PRELIEVE study. *Herz*. 2022;47(4):366–373. English. doi: 10.1007/s00059-021-05063-w
5. Bigger J.T., Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1984;54(9):3D–8D.
6. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Cardiac arrhythmias*. Saint-Petersburg: Foliant. 2014;720.
7. Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminuschiy N.M., Golukhova E.Z., Babokin V.E., Bereznitskaya V.V., Vasichkina E.S., Garkina S.V., Golitsyn S.P., Davtyan K.V., Duplyakov D.V., Zaklyazminskaya E.V., Zenin S.A., Ivanitsky E.A., Ildarova R.A., Komolyatova V.N., Kostareva A.A., Kuchinskaya E.A., Lajovich (Nesterenko) L.Yu., Lebedeva V.K., Lyubimtseva T.A., Makarov L.M., Mamchur S.E., Medvedev M.M., Mironov N.Yu., Mitrofanova L.B., Popov S.V., Revishvili A.S., Rzaev F.G., Romanov A.B., Tatarsky R.B., Termosov S.A., Utsumueva M.D., Kharlap M.S., Tsaregorodtsev D.A., Shkolnikova M.A., Shlevkov N.B., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V., Yashin S.M. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. Available at: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>. (in Russian)
8. Zafir B., Lund L.H., Laroche C., Ruschitzka F., Crespo-Leiro M.G., Coats A.J.S., Anker S.D., Filippatos G., Seferovic P.M., Maggioni A.P., De Mora Martin M., Polonski L., Silva-Cardoso J., Amir O.; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48):4277–4284. doi: 10.1093/eurheartj/ehy626
9. de Boer R.A., De Keulenaer G., Bauersachs J., Brutsaert D., Cleland J.G., Diez J., Du X.J., Ford P., Heinzel F.R., Lipson K.E., McDonagh T., Lopez-Andres N., Lundel I.G., Lyon A.R., Pollesello P., Prasad S.K., Tocchetti C.G., Mayr M., Sluijter J.P.G., Thum T., Tschöpe C., Zannad F., Zimmermann W.H., Ruschitzka F., Filippatos G., Lindsey M.L., Maack C., Heymans S. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):272–285. doi: 10.1002/ehf.1406
10. Murphy S.P., Prescott M.F., Camacho A., Iyer S.R., Maisel A.S., Felker G.M., Butler J., Piña I.L., Ibrahim N.E., Abbas C., Burnett J.C. Jr, Solomon S.D., Januzzi J.L. Atrial Natriuretic Peptide and Treatment With Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2021;9(2):127–136. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.013
11. Matsiukevich M., Snezhitskiy V. Metalloproteinase (Neprilysin) and Natriuretic peptides: Relationship of Metabolic Effects and Clinical Significance in Patients with Heart Failure and Atrial. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(4):482–496. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.008>. (in Russian)
12. Pavo N., Prausmüller S., Bartko P.E., Goliash G., Hülsmann M. Neprilysin as a Biomarker: Challenges and Opportunities. *Card Fail Rev*. 2020;6:e23. doi: 10.15420/cfr.2019.21
13. Bayés-Genís A., Barallat J., Pascual-Figal D., Nuñez J., Miñana G., Sánchez-Mas J., Galan A., Sanchis J., Zamora E., Pérez-Martínez M.T., Lupón J. Prognostic Value and Kinetics of Soluble Neprilysin in Acute Heart Failure: A Pilot Study. *JACC Heart Fail*. 2015;3(8):641–4. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.006
14. Jain R., Gautam S., Wu C., Shen C., Jain A., Giesdal O., Chahal H., Lin H., Bluemke D.A., Soliman E.Z., Nazarian S., Lima J.A.C. Prognostic implications of QRS dispersion for major adverse cardiovascular events in asymptomatic women and men: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(1):45–53. doi: 10.1007/s10840-019-00614-y
15. Stewart R.A.H., Kirby A., White H.D., Marschner S.L., West M., Thompson P.L., Sullivan D., Janus E., Hunt D., Kritharides L., Keech A., Simes J., Tonkin A.M. B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(13):e024616. doi: 10.1161/JAHA.121.024616
16. York M.K., Gupta D.K., Reynolds C.F., Farber-Eger E., Wells Q.S., Bachmann K.N., Xu M., Harrell F.E. Jr, Wang T.J. B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with and without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2079–2088. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.071