



## Новая шкала "Экс-ПРО" для прогнозирования артериальных сосудистых событий у пациентов с экстрасистолией

Германова О. А., Щукин Ю. В., Сюняков Т. С.

**Цель.** Создание шкалы прогнозирования артериальных сосудистых осложнений (инфарктов миокарда, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией.

**Материал и методы.** В исследование вошли 740 пациентов (634 — основная группа, 106 — контроль). У лиц основной группы была зарегистрирована экстрасистолия  $\geq 700$  в сутки, а у группы контроля количество экстрасистол  $< 700$ . Основная группа была разделена на две подгруппы — в зависимости от того, в какую фазу биомеханического кардиоцикла возникла систола желудочков экстрасистолического сокращения — до (I — 192 человека) или после (II — 442 человека) пика E на эхокардиографии. Выполнялись стандартные лабораторные (в т.ч. липидограмма, гемостазиограмма) и инструментальные методы исследования. Проспективное исследование проводилось в течение 1 года от момента первого визита. Конечные точки — развитие артериальных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, ишемические осложнения в других артериальных бассейнах).

**Результаты.** При первом визите группы пациентов были равнозначны по коморбидности, наличию осложнений в анамнезе, данным дополнительных методов исследования. Однако при анализе ишемических сосудистых событий в течение 1 года выявлена статистически достоверно большая частота их встречаемости во II подгруппе. Создание оригинальной шкалы прогнозирования отдаленных осложнений при экстрасистолии  $\geq 700$  в сутки "Экс-ПРО" позволило с высокой точностью предсказать развитие ишемических сосудистых событий у данной категории пациентов (точность прогноза 87,1%).

**Заключение.** Экстрасистолия — дополнительный фактор развития артериальных сосудистых событий в различных артериальных бассейнах. "Экс-ПРО" включает в себя следующие параметры: наличие атеросклеротической бляшки III B по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов, экстрасистолия до пика трансмитрального кровотока 700+ в сутки, гемодинамически незначимый стеноз каротидной бифуркации по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов, женский пол, нарушения локальной сократимости левого желудочка, гемодинамически незначимый стеноз артерий нижних конечностей.

**Ключевые слова:** шкала Экс-ПРО, прогнозирование осложнений при экстрасистолии, экстрасистолия.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Германова О.А.\* — к.м.н., директор Международного Научно-образовательного Центра Кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4833-4563, Щукин Ю.В. — д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Сюняков Т.С. — к.м.н., главный специалист Международного Научно-образовательного Центра Кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, ORCID: 0000-0002-4334-1601.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[olga.germanova111@gmail.com](mailto:olga.germanova111@gmail.com)

АНК — артерии нижних конечностей, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭС — экстрасистолия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 06.05.2024

Принята к публикации 09.08.2024



**Для цитирования:** Германова О.А., Щукин Ю.В., Сюняков Т.С. Новая шкала "Экс-ПРО" для прогнозирования артериальных сосудистых событий у пациентов с экстрасистолией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12S):5713. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5713. EDN FUSDSL

## Novel Ex-PRO score for predicting arterial events in patients with extrasystoles

Germanova O. A., Shchukin Yu. V., Syunyakov T. S.

**Aim.** To create a score for predicting arterial events (myocardial infarctions, strokes, ischemic events in other arterial systems) in patients with extrasystole.

**Material and methods.** The study included 740 patients (634 — the main group, 106 — control). The main group had 700 or more premature beats per day, and the control group had  $< 700$  premature beats. The main group was divided into two subgroups depending on the phase of the biomechanical cardiac cycle in which the ventricular systole of the extrasystolic contraction occurred — before (I —  $n=192$ ) or after (II —  $n=442$ ) the peak E on echocardiography. Standard laboratory (including blood lipid profile, coagulation test) and clinical investigations were performed. The prospective study was conducted for 1 year from the first visit moment. There were following endpoints: arterial events (myocardial infarction, stroke, ischemic events in other arterial systems).

**Results.** At the first visit, the groups of patients were equivalent in comorbidities, prior events, data from additional research methods. However, a significantly

higher prevalence of ischemic events within 1 year was revealed in subgroup II. The creation of an original Ex-PRO score for predicting long-term complications with premature beats  $\geq 700$  or more per day made it possible to predict ischemic events in this category of patients (prediction accuracy 87,1%).

**Conclusion.** Extrasystole is an additional factor in the development of arterial events in various arterial systems. Ex-PRO includes the following parameters: type III B plaque according to extracranial Doppler ultrasound, extrasystole up to the peak transmitral flow  $\geq 700$  per day, hemodynamically insignificant carotid bifurcation stenosis according to extracranial Doppler ultrasound, female sex, impaired left ventricular local contractility, hemodynamically insignificant lower limb artery stenosis.

**Keywords:** Ex-PRO score, prediction of extrasystole complications, extrasystole.

**Relationships and Activities:** none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Germanova O. A.\* ORCID: 0000-0003-4833-4563, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Syunyakov T.S. ORCID: 0000-0002-4334-1601.

\*Corresponding author: olga.germanova111@gmail.com

Received: 28.11.2023 Revision Received: 06.05.2024 Accepted: 09.08.2024

**For citation:** Germanova O. A., Shchukin Yu. V., Syunyakov T.S. Novel Ex-PRO score for predicting arterial events in patients with extrasystoles. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12S):5713. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5713. EDN FUSDSL

### Ключевые моменты

- Шкала прогнозирования отдаленных осложнений при экстрасистолии "Экс-ПРО" включает в себя следующие параметры: бляшка в каротидной бифуркации тип III Б (5 баллов), экстрасистолия до пика трансмитрального кровотока  $\geq 700$  в сутки (4 балла), гемодинамически незначимый стеноз каротидной бифуркации (4 балла), женский пол (2 балла), нарушения локальной сократимости левого желудочка (2 балла), гемодинамически незначимый стеноз артерий нижних конечностей (1 балл).

### Key messages

- The Ex-PRO score for predicting long-term complications in extrasystole includes the following parameters: type III B plaque in the carotid bifurcation (5 points), extrasystole before the peak of transmitral blood flow  $\geq 700$  (4 points), hemodynamically insignificant carotid bifurcation stenosis (4 points), female sex (2 points), left ventricular impaired local contractility (2 points), hemodynamically insignificant lower limb stenosis (1 point).

Прогнозирование артериальных тромбоэмболических осложнений играет важнейшую роль в их профилактике, позволяет определить рациональную тактику ведения пациента, направленную на коррекцию факторов риска (ФР) и подбор эффективной терапии. В связи с этим были разработаны шкалы, которые позволяют оценить вероятность развития осложнений в каждом конкретном клиническом случае.

Шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), SCORE 2, 2-OP применяются для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет [1, 2]. В градации риска учитываются пол, возраст, курение, систолическое артериальное давление, а также уровень холестерина в сыворотке крови. Для лиц моложе 40 лет применяется относительная шкала риска Relative Risk Chart [3]. Для оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда (ИМ) существует прогнозирование с помощью GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) в первые 6-12 ч наблюдения за больными с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST для оценки степени риска развития ближайших (в процессе госпитализации) сердечно-сосудистых исходов (смерть, ИМ), а также в течение последующих 6 мес. [4]. При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST используется шкала CRUSADE [5]. ABCD2 (Age — возраст, Blood pressure — артериальное давление, Clinical features — клинические симптомы, Duration of TIA — продолжительность транзиторной ишемической атаки (ТИА), Diabetes — диабет) применяется неврологами для оценки риска инсульта после перенесенной ТИА [6]. Кроме того, существует

Фрамингемская шкала определения индивидуального 10-летнего риска инсульта. В ней учитываются наиболее важные ФР сердечно-сосудистых осложнений и некоторые значимые для прогноза патологии (нарушения сердечного ритма, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ)), наличие которых ухудшает индивидуальный прогноз [7, 8]. Риск развития инсульта может быть также оценен с помощью пятипроцентной шкалы, а повторный — с помощью ESRS [9].

Широкое применение в последнее время приобрела шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc по оценке риска развития инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В эту шкалу входят ФР, представленные клиническими параметрами, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистые заболевания (ИМ, бляшки в аорте, атеросклероз периферических артерий), инсульт или ТИА в анамнезе, сердечная недостаточность или дисфункция ЛЖ, а также возраст и женский пол [10-12].

Ни в одной из существующих шкал прогнозирования артериальных тромбоэмболических и тромботических осложнений не упоминается экстрасистолия (ЭС); более того, она не относится к числу традиционных ФР этих осложнений.

Цель: создание шкалы прогнозирования артериальных сосудистых осложнений (ИМ, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с ЭС.

### Материал и методы

Было проведено проспективное исследование на базе Самарского государственного медицинского университета, основанное на результатах комплексного об-

следования и лечения 740 пациентов. 634 из них вошли в основную группу, 106 составили группу контроля.

Критерии включения в основную группу: мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; ЭС  $\geq 700$  в сутки по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения в группу контроля: мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; отсутствие ФП и ЭС  $< 700$  в сутки. Критерии невключения: устойчивая артериальная гипертензия с уровнем артериального давления более 160 и 100 мм рт.ст.; наследственная гиперхолестеринемия; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин; хроническая сердечная недостаточность NYHA III функционального класса и выше; хронические очаги инфекции; выявленные признаки внутрисердечного тромбоза; хроническая обструктивная болезнь сердца более, чем легкой степени тяжести; гематологические заболевания, ассоциированные с синдромом гиперкоагуляции; ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ТИА в анамнезе давностью  $< 1$  года; аневризма аорты или верхушки ЛЖ; искусственные клапаны сердца; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (АНК) более I стадии по Фонтейну-Покровскому; гемодинамически значимые стенозы каротидной бифуркации; кардиомиопатии.

У пациентов основной группы по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру была зарегистрирована ЭС в количестве  $\geq 700$  в сутки, а у пациентов группы контроля количество экстрасистол не превышало 700. За основу деления на подгруппы было принято значение 700 экстрасистол, поскольку предварительно был проведен анализ ROC-кривых для поиска оптимального значения Cut-off интервала в отношении исходов для значения  $AUC=0,830$  в отношении специфичности/чувствительности. Кривые пересекаются при значении 700 ЭС в сутки. Таким образом, это значение дает оптимальное соотношение между специфичностью и чувствительностью. Основная группа была разделена на две подгруппы I и II — в зависимости от того, в какую фазу биомеханического кардиоцикла возникала систола желудочков экстрасистолического сокращения — до (I подгруппа — 192 человека) или после (II подгруппа — 442 человека) первого пика кровотока через митральный клапан (пик E на эхокардиографии (ЭхоКГ) в режиме переменного-волнового Допплера), независимо от электрической эктопии. Ни у одного из пациентов, вошедших в исследование, в анамнезе не было ФП; ФП также ни у кого из них не была зарегистрирована по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Подгруппы I и II несколько отличались по количеству, поскольку вариант ЭС до пика E является более редким.

При обследовании пациентам выполнялись стандартные лабораторные (в т.ч. липидограмма, гемостазиограмма) и инструментальные методы исследования. В числе инструментальных методов проводилась ЭхоКГ, при этом особое внимание уделялось соотношению первого пика — E при оценке кровотока через митральный клапан и момента возникновения ЭС. Кроме того, выполнялись ультразвуковое триплексное сканирование (ультразвуковая доплерография (УЗДГ) + цветное доплеровское картирование) брахиоцефальных артерий (БЦС), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, по показаниям — коронарная ангиография, магнитно-резонансная томография или компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое исследование аорты и ее ветвей, АНК. При УЗДГ БЦС особое внимание обращали на наличие бляшки типа III Б (гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента, с признаками нестабильности (с неровной поверхностью — перепад контура  $> 0,8$  мм, кровоизлияние и другие)).

Всем пациентам, вошедшим в исследование, была проведена стресс-ЭхоКГ с лекарственным препаратом (добутином или дипиридамолом), физической нагрузкой или чреспищеводной стимуляцией. Использовались стандартные протоколы и подготовка. У всех пациентов стресс-ЭхоКГ тест был положительным. В связи с этим всем была проведена коронарная ангиография. По ее результатам у большинства больных были диагностированы стенозы коронарных артерий. Тридцати шести, 92, 24 пациентам I, II подгрупп и контрольной группы, соответственно, было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и стентирование коронарных артерий в плановом порядке. Во всех случаях использовались стенты с лекарственным покрытием.

Проспективное исследование проводилось в течение 1 года от момента первого визита. Комбинированные конечные точки — развитие артериальных сосудистых событий (ИМ, инсульт, ишемические осложнения в других артериальных бассейнах).

Все пациенты получали стандартную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям. Поскольку ни у одного пациента ФП не была зарегистрирована, для профилактики тромбоэмболических осложнений антикоагулянты не назначались. Среди всех пациентов основной группы в подгруппах I и II регистрировалась как наджелудочковая, так и желудочковая ЭС. В связи с этим с ЭС в основном были назначены препараты группы  $\beta$ -адреноблокаторов (биспролол 2,5-10 мг в сутки), причем в основном данные препараты были назначены в перечне комплексной терапии ИБС (98 пациентам I подгруппы, 228 II подгруппы, а также 76 группы контроля). Противоваритмические препараты других групп назначались реже и с учетом симптомности проявлений ЭС (пропафенон — 4 пациентам I подгруппы,

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов I, II подгрупп и контрольной группы

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		I, N=192	II, N=442	Контроль, N=106	
Возраст, медиана, (Q1, Q3)		64 (59; 69)	64 (58; 68)	62 (55; 67)	H=5,755, p=0,056
Пол, n (%)	Ж	94 (49,0)	216 (48,9)	52 (49,1)	$\chi^2=0,001$ , df=2, p=0,999
	М	98 (51,0)	226 (51,1)	54 (50,9)	
Курение, n (%)	Да	39 (20,3)	97 (22,0)	22 (20,8)	$\chi^2=0,239$ , df=2, p=0,887
Артериальная гипертензия, n (%)	1 степень	78 (40,6)	174 (39,4)	44 (41,5)	$\chi^2=1,358$ , df=4, p=0,852
	2 степень	98 (51,0)	224 (50,7)	55 (51,9)	
	Нет	16 (8,3)	44 (10,0)	7 (6,6)	
ИМТ, медиана, (Q1, Q3)		27 (24,0; 31,0)	27 (23,0; 31,0)	27 (23,0; 30,0)	H=0,033, p=0,983
ХОБЛ, n (%)	Да	36 (18,8)	88 (19,9)	17 (16,0)	$\chi^2=0,847$ , df=2, p=0,655
СД 2 типа, n (%)	Да	20 (10,4)	48 (10,9)	18 (17,0)	$\chi^2=3,486$ , df=2, p=0,175
ХБП, n (%)	1 стадия	26 (13,5)	57 (12,9)	15 (14,2)	$\chi^2=0,192$ , df=4, p=0,996
	2 стадия	17 (8,9)	41 (9,3)	9 (8,5)	
	Нет	149 (77,6)	344 (77,8)	82 (77,4)	
ХСН: NYHA I, n (%)	Да	115 (59,9)	238 (53,9)	61 (57,6)	$\chi^2=2,116$ , df=2, p=0,347
ХСН: NYHA II, n (%)	Да	77 (40,1)	204 (46,2)	45 (42,5)	$\chi^2=2,116$ , df=2, p=0,348
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	I ФК	95 (49,5)	220 (49,8)	54 (50,9)	$\chi^2=0,452$ , df=4, p=0,978
	II ФК	65 (33,9)	154 (34,8)	34 (32,1)	
	Нет	32 (16,7)	68 (15,4)	18 (17,0)	
ИМ в анамнезе, n (%)	Да	38 (19,8)	87 (19,7)	21 (19,8)	$\chi^2=0,676$ , df=4, p=0,954
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	Да	13 (6,8)	34 (7,7)	7 (6,6)	$\chi^2=0,256$ , df=2, p=0,880
Дистальные эмболии в анамнезе, n (%)	Да	1 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,9)	$\chi^2=0,182$ , df=2, p=0,913
Нарушения локальной сократимости ЛЖ, n (%)	Да	16 (21,6)	18 (25,0)	20 (18,9)	$\chi^2=0,960$ , df=2,000, p=0,619
Стенозы по данным КАГ, n (%)	Да	62 (83,8)	62 (86,1)	88 (83,0)	$\chi^2=0,316$ , df=2,000, p=0,854
УЗДГ БЦС: гемодинамически незначимый стеноз, n (%)	Да	26 (35,1)	24 (33,3)	38 (35,9)	$\chi^2=0,122$ , df=2,000, p=0,941
УЗДГ БЦС: бляшка III Б, n (%)	Да	11 (14,9)	12 (16,7)	16 (15,1)	$\chi^2=0,111$ , df=2,000, p=0,946
УЗДГ АНК: гемодинамически незначимый стеноз, n (%)	Да	8 (10,8)	8 (11,1)	13 (12,3)	$\chi^2=0,106$ , df=2,000, p=0,948

**Сокращения:** АНК — артерии нижних конечностей, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

8 — II подгруппы). Для коррекции липидного профиля все пациенты, вошедшие в исследование, уже на амбулаторном этапе получали статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) или этиловые эфиры омега-3 жирных кислот в терапевтических дозировках. При этом на фоне проводимой терапии показатели липидограмм в подгруппах были равнозначны. У пациентов I и II подгрупп оценивали риск кровотечения. В случае низкого риска (по шкале PRECISE-DAPT<25) двойная антитромботическая терапия (клопидогрел 75 мг/сут. и ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сут.) назначалась в течение 6 мес. после ЧКВ со стентированием, далее пациенты принимали препараты ацетилсалициловой кислоты. В случае высокого риска кровотечения двойная антитромботическая терапия проводилась 1-3 мес. после ЧКВ со стентированием, а далее проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Часть пациентов основной и контрольной групп на амбулаторном

этапе получала антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сут.) (101 пациент I подгруппы, 269 — II подгруппы, 68 — контрольной группы).

При статистической обработке полученных данных мы применяли принципы доказательной медицины. При анализе каждый параметр оценивался на его соответствие нормальному распределению. После выявления нормального распределения признака в группах применялись методы параметрической статистики: характеристика количественных переменных производилась в виде среднего значения и стандартного отклонения, а межгрупповые сравнения проводились при помощи однофакторного дисперсионного анализа с указанием значений критерия F, степеней свободы (df) и статистической значимости модели (p). При нарушении нормальности распределения количественные показатели характеризовались медианами и квартилями 1 и 3 (Q1 и Q3), а межгрупповые сравнения проводились методом

Таблица 2

Отдаленные осложнения в течение 1 года

Осложнение		Группа			р, точный критерий Фишера
		I, N=192	II, N=442	Контроль, N=106	
ИМ через 1 год, п (%)	Есть	11 (5,7)	12 (2,7)	2 (1,9)	0,131
	Нет	181 (94,3)	430 (97,3)	104 (98,1)	
ОНМК через 1 год, п (%)	Есть	18 (9,4)	17 (3,9)	1 (0,9)	0,002
	Нет	174 (90,6)	425 (96,2)	105 (99,1)	
Дистальные эмболии через 1 год, п (%)	Есть	7 (3,7)	1 (0,2)	0 (0,0)	0,001
	Нет	185 (96,4)	441 (99,8)	106 (100,0)	
Любое осложнение через 1 год, п (%)	Есть	36 (18,8)	30 (6,8)	3 (2,8)	0,000
	Нет	156 (81,3)	412 (93,2)	103 (97,2)	

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

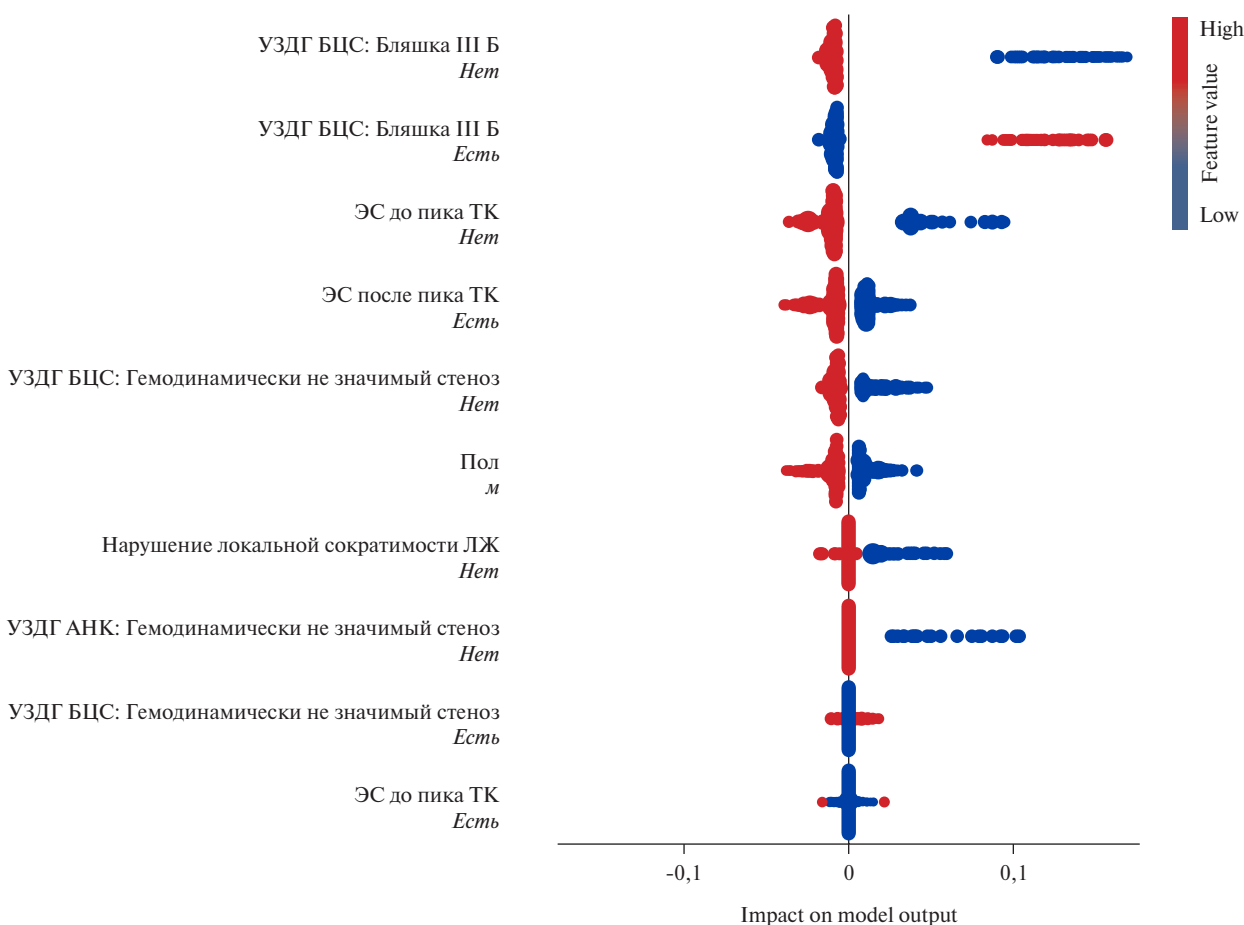


Рис. 1. Предиктивная модель формирования отдаленных осложнений при ЭС.

Сокращения: АНК — артерии нижних конечностей, БЦС — брахиоцефальные сосуды, ЛЖ — левый желудочек, ТК — трансмитральный кровоток, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ЭС — экстрасистолия.

Краскела-Уоллиса с указанием значения статистики N и значения p с последующим вычислением попарных различий методом Steel-Dwass-Critchlow-Fligner при необходимости. Категориальные переменные характеризовались путем указания частот и процентов. При анализе попарных сравнений проводилась поправка на множественность сравнений по методу

Данна с приведением результатов в виде столбчатых диаграмм средних значений, 95% доверительных интервалов, либо медиан с межквартильным размахом и указанием значений p для достоверных различий между группами. Распределение категориальных признаков между группами оценивалось путем создания таблиц сопряженности частот и последующей

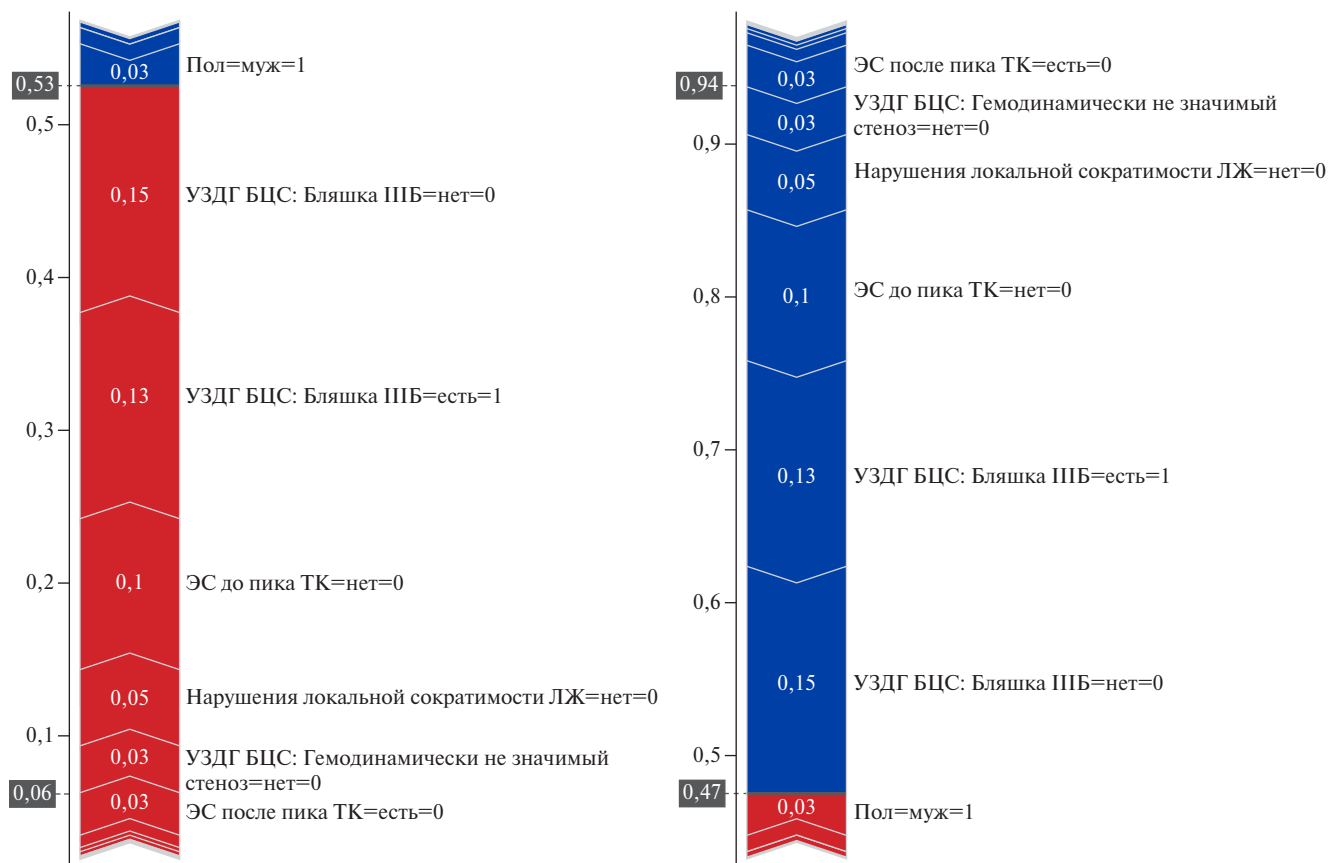


Рис. 2. Предикторы развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС.

**Сокращения:** БЦС — брахиоцефальные сосуды, ЛЖ — левый желудочек, ТК — трансмитральный кровоток, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ЭС — экстрасистолия.

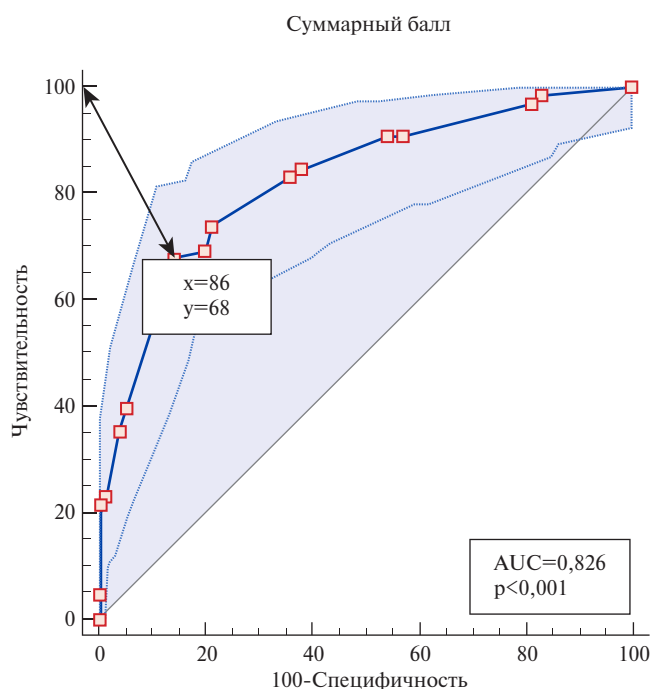


Рис. 3. ROC-кривая и соотношение чувствительности/специфичности предложенной модели по оценке риска ишемических сосудистых событий при ЭС.

их оценки с помощью  $\chi^2$ -теста для случаев, когда частота в любой из ячеек таблицы превышала 5, либо с помощью точного критерия Фишера во всех остальных случаях. Для создания инструмента для прогноза ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС использована модель логистической регрессии с расчетом весовости переменных для показателя F1, т.е. весовость переменных определялась как среднее изменение значения F1 при 10 последовательных пермутациях. Статистически значимыми считали результаты при  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc® Statistical Software version 20.118 (MedCalc Software Ltd, Бельгия; <https://www.medcalc.org>; 2022), GraphPad Prism for Windows, version 10.1.0 (GraphPad Software, США, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) и свободной программной среды R (<https://cran.rstudio.com/>).

### Результаты

При первом визите группы пациентов были равнозначны по коморбидности, наличию осложнений в анамнезе, а также по данным дополнительных методов исследования (табл. 1).

Таблица 3

Основы данных статистических расчетов полученной модели

Cutoff Value	Table Counts				Youden Index	Accuracy	Sens. + Spec.	Distance to corner	LR+	LR-	DOR (LR+/LR-)
	TP	FP	FN	TN							
≥0,00	65	675	0,09	0,09	0,09	0,09	1	1	1		
≥1,00	64	560	0,24	0,24	0,24	0,24	1,15	0,83	1,19	0,09	13,14
≥2,00	63	549	0,26	0,26	0,26	0,26	1,16	0,81	1,19	0,16	7,23
≥3,00	59	384	0,47	0,47	0,47	0,47	1,34	0,58	1,6	0,21	7,45
≥4,00	59	366	0,50	0,50	0,50	0,50	1,37	0,55	1,67	0,2	8,3
≥5,00	55	256	0,64	0,64	0,64	0,64	1,47	0,41	2,23	0,25	9
≥6,00	54	242	0,66	0,66	0,66	0,66	1,47	0,4	2,32	0,26	8,78
≥7,00	48	142	0,79	0,79	0,79	0,79	1,53	0,34	3,51	0,33	10,6
≥8,00	45	134	0,79	0,79	0,79	0,79	1,49	0,37	3,49	0,38	9,08
≥9,00	44	94	0,84	0,84	0,84	0,84	1,54	0,35	4,86	0,38	12,95
≥10,00	39	79	0,86	0,86	0,86	0,86	1,48	0,42	5,13	0,45	11,32
≥11,00	37	72	0,86	0,86	0,86	0,86	1,46	0,44	5,34	0,48	11,07
≥12,00	26	35	0,90	0,90	0,90	0,90	1,35	0,6	7,71	0,63	12,19
≥13,00	23	25	0,91	0,91	0,91	0,91	1,32	0,65	9,55	0,67	14,24
≥14,00	15	8	0,92	0,92	0,92	0,92	1,22	0,77	19,47	0,78	25,01
≥15,00	14	3	0,93	0,93	0,93	0,93	1,21	0,78	48,46	0,79	61,49
≥16,00	3	1	0,91	0,91	0,91	0,91	1,04	0,95	31,15	0,96	32,61
≥17,00	3	0	0,92	0,92	0,92	0,92	1,05	0,95		0,95	

Таблица 4

Статистические расчеты ОШ в каждой группе риска

Риск	RR	95% ДИ	z	p	NNT	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	z	p
Низкий	0,26	0,15; 0,45	4,8	<0,001	2,1	1,7 (защита) 2,8 (защита)	0,11	0,058; 0,22	6,4	<0,001
Средний	0,7	0,39; 1,26	1,2	0,237	15,3	25,8 (риск) 5,9 (защита)	0,65	0,32; 1,30	1,2	0,222
Высокий	3,17	2,00; 5,03	4,9	<0,001	5,3	8,8 (риск) 3,8 (риск)	4	2,18; 7,33	4,5	<0,001
Очень высокий	7,71	4,97; 11,97	9,1	<0,001	2,9	3,5 (риск) 2,4 (риск)	12,19	6,68; 22,25	8,1	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RR — относительный риск.

Однако при анализе ишемических сосудистых событий (ИМ, ОНМК, ТИА, дистальные эмболии в других артериальных бассейнах) в течение 1 года выявлена статистически достоверно большая частота их встречаемости во II подгруппе (табл. 2).

Таким образом, единственным фактором, которым отличались пациенты II подгруппы от I, был момент систолы желудочков в биомеханическом кардиоцикле, а от группы контроля — количеством экстрасистол в сутки ≥700. При наличии у пациентов ЭС до пика трансмитрального кровотока в биомеханическом кардиоцикле, риск развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах выше (отношение шансов (ОШ) 7,923 (2,377, 26,406), z=3,370, p<0,001). А при наличии любой ЭС в количестве 700 в сутки общее ОШ 3,989 (1,231, 12,930), z=2,306, p=0,021.

Таким образом, ЭС, по нашему мнению, может являться дополнительным ФР ишемических сосудистых эпизодов (ОНМК, ИМ, дистальных артериальных эмболий в других сосудистых регионах) на фоне мультифокального атеросклероза. Для прогнозирования этих осложнений при ЭС мы использовали модель логистической регрессии. В качестве зависимой переменной включался бинарный показатель (есть/нет) возникновения отдаленных осложнений, а также бинарные показатели (есть/нет): пол, стенозы по данным УЗДГ БЦС (гемодинамически незначимые), бляшка тип III Б по данным УЗДГ БЦС, нарушения локальной сократимости ЛЖ, атеросклероз АНК по данным УЗДГ, ЭС до или после пика трансмитрального кровотока в количестве 700+ в сутки.

Мы определили, что при ЭС вероятность отдаленных осложнений повышают следующие параметры:

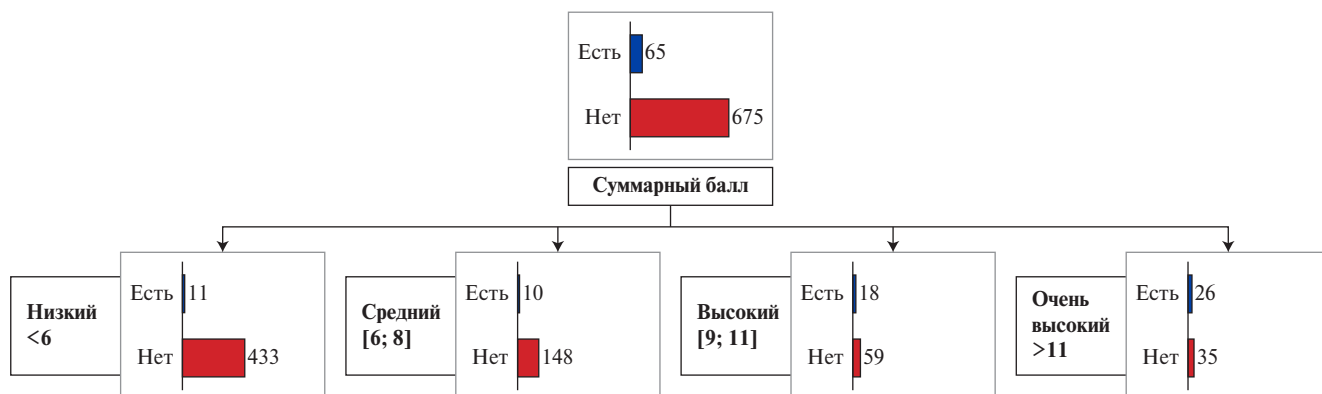


Рис. 4. Риск развития осложнений по шкале "Экс-ПРО": низкий (<6 баллов), средний (6-8 баллов), высокий (8-11 баллов), очень высокий (>11 баллов).

наличие атеросклеротической бляшки III Б по данным УЗДГ БЦС, ЭС до пика трансмитрального кровотока  $\geq 700$  в сутки, гемодинамически незначимый стеноз каротидной бифуркации по данным УЗДГ БЦС, женский пол, нарушения локальной сократимости ЛЖ, гемодинамически незначимый стеноз АНК (рис. 1).

При расчете баллов для негативных значений по создаваемой методике учитывалась значимость предикции в отношении отсутствия отдаленных осложнений. Вклад предикторов в отсутствие отдаленных последствий приведен на рисунке 2.

На основании вклада в развитие ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах, каждому из проанализированных критериев было присвоено определенное количество баллов — от 0 до 5:

- УЗДГ БЦС: бляшка III Б =5;
- ЭС до пика трансмитрального кровотока  $\geq 700$  в сутки =4;
- УЗДГ БЦС: гемодинамически незначимый стеноз =4;
- Женский пол =2;
- Нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипо-, акинезы) =2;
- УЗДГ АНК: гемодинамически незначимый стеноз =1.

Предложенная шкала продемонстрировала свою высокую точность в прогнозировании. Анализ ROC-кривых (рис. 3) продемонстрировал, что значение площади под кривой (AUC) 0,826, а оптимальный балл, обеспечивающий наилучшее разделение прогнозируемых исходов, равен  $\geq 9$  (табл. 3) при значении точности прогноза 87,1%.

Созданная шкала прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС получила название "Экс-ПРО". При сумме баллов <6 риск оценивается как низкий; 6-8 баллов — средний; 9-11 баллов — высокий, >11 — очень высокий.

Распределение риска развития осложнений в зависимости от количества присвоенных баллов по

шкале "Экс-ПРО" и статистические расчеты ОШ представлены на рисунке 4 и в таблице 4.

### Обсуждение

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у пациентов с ЭС чаще развиваются артериальные тромбоземболические события [13]. И если пациентам с ФП рекомендовано принимать пероральные антикоагулянты для профилактики возможных осложнений, то пациентам с частой ЭС эта группа препаратов не показана, более того, часть из них не получают даже антиагреганты. В то же время, по опубликованным данным Американского общества инсульта, ~45% всех верифицированных ишемических инсультов являются криптогенными [11].

До сих пор не существует шкалы прогнозирования сосудистых событий в различных артериальных бассейнах для пациентов с ЭС. Более того, экстрасистолическая аритмия не включена в число ФР развития этих осложнений. Если ЭС монотопная, единичная, ее наличие не придает должного значения, противоаритмическую терапию такой пациент не получает. Впервые о необходимости рассмотрения ЭС как ФР артериальных сосудистых событий, а также взаимосвязи этого нарушения ритма с атеросклерозом магистральных артерий мы упоминали ранее в наших работах [14-16].

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что риск развития артериальных сосудистых событий у пациентов с ЭС 700+ в сутки, особенно при наличии особого ее варианта — с систолой желудочков экстрасистолического сокращения до первого пика кровотока через митральный клапан (пик E на ЭхоКГ в режиме переменного-волнового Допплера), независимо от электрической эктопии (ОШ 7,923 (2,377, 26,406),  $z=3,370$ ,  $p<0,001$ ), возрастает. В связи с этим мы обоснованно считаем, что необходимо рассматривать экстрасистолическую аритмию как дополнительный ФР ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.



Создание оригинальной шкалы прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС "Экс-ПРО" позволило с высокой точностью предсказать развитие ишемических сосудистых событий у данной категории пациентов (точность прогноза 87,1%). Мы рекомендуем использовать ее каждый раз при оценке риска осложнений при ЭС 700+ в сутки. Полученные результаты позволят пересмотреть существующие рекомендации, а именно: рассматривать вопрос о целесообразности купирования ЭС в случае наличия высокого и очень высокого риска осложнений.

**Ограничения исследования.** Исследование моноцентровое, с участием небольшой когорты пациентов, с изучением отдаленных осложнений в течение 1 года. Требуется верификация на большей когорте и более пролонгированного наблюдения. Кроме того, необходимо принимать во внимание критерии включения и невключения в исследование, когда были исключены основные, ранее доказанные, ФР ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.

### Заключение

Экстрасистолическая аритмия — дополнительный фактор развития артериальных сосудистых событий

### Литература/References

- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-67. doi:10.1093/eurheartj/ehab312.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96. doi:10.1177/2047487316653709.
- Wei JL, Ji KO, Xian PC, et al. Validation of the GRACE Risk Score for Acute Coronary Syndrome Patients in an Asian Medical Centre, *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology.* 2022;1:e12. doi:10.15420/japsc.2022.01.
- Al-Daydamony MM, Farag EM. CRUSADE bleeding score as a predictor of bleeding events in patients with acute coronary syndrome in Zagazig University Hospital. *Indian Heart J.* 2016;68(5):632-8. doi:10.1016/j.ihj.2016.03.007.
- Wardlaw J, Brazzelli M, Miranda H, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2014;18(27):1-368, v-vi. doi:10.3310/hta18270.
- Jahangiry L, Farhangi MA, Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome. *J Health Popul Nutr.* 2017;36:36. doi:10.1186/s41043-017-0114-0.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4. doi:10.1161/01.str.27.10.1760.
- Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapyrimal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr Res.* 2005;76(2-3):247-65. doi:10.1016/j.schres.2005.02.013.
- Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, et al. Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant). *Medicine (Baltimore).* 2019;98(31):e16560. doi:10.1097/MD.00000000000016560.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.
- Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207. doi:10.1155/2017/8593207.
- Singh N, Marko M, Ospel JM, et al. The Risk of Stroke and TIA in Nonstenotic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1453-9. doi:10.3174/ajnr.A6613.
- Germanova OA. Extrasystolic arrhythmia as a risk factor of thromboembolic complications. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya.* 2017;17(1-2):57-9. (In Russ.) Германова О.А. Экстрасистолическая аритмия как фактор риска тромбоземболических осложнений. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2017;17(1-2):57-9. doi:10.17816/2072-2354.2017.01.2.57-59.
- Germanova OA, Germanov VA, Shchukin YuV, et al. Extrasystoles: adverse effects of the first postextrasystolic contraction. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2020;(6):89-97. (In Russ.) Германова О.А., Германов В.А., Щукин Ю.В. и др. Экстрасистолия: неблагоприятные эффекты первого постэкстрасистолического сокращения. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2020;(6):89-97. doi:10.20340/vmirvz.2020.6.11.
- Germanova O, Smirnova D, Usenova A, et al. Cryptogenic stroke in the context of pandemic-related stress: the role of arterial hemodynamics. *Psychiatr Danub.* 2022;34(Suppl 8):256-61.

в различных артериальных бассейнах. Особенно неблагоприятным является особый ее вариант — с систолой желудочков экстрасистолического сокращения до первого пика кровотока через митральный клапан (пик E на ЭхоКГ в режиме переменного-волнового Допплера), независимо от электрической эктопии.

Нами предложена шкала прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС "Экс-ПРО", которая включает в себя следующие параметры: наличие бляшки III Б по данным УЗДГ БЦС, ЭС до пика трансмитрального кровотока 700+ в сутки, гемодинамически незначимый стеноз каротидной бифуркации по данным УЗДГ БЦС, женский пол, нарушения локальной сократимости ЛЖ, гемодинамически незначимый стеноз АНК. Шкала была применена в оценке риска осложнений у пациентов с ЭС 700+ в сутки. Верификация данной шкалы на независимой выборке с участием большего количества пациентов откроет перспективы для ее применения при оценке риска отдаленных осложнений при ЭС.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.