

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И СНИЖЕНИИ ОБЩЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Заклязьминская Е. В.²

Цель. Оценить непосредственную эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и комбинированных устройств (CRT-D), их влияние на частоту внезапной смерти и общую летальность у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и уточнить критерии отбора на имплантацию данных устройств.

Материал и методы. Наблюдались 220 больных с синдромом ДКМП: 66 (30%) из них (ср. возраст 48,5±12,8 лет, 47 мужчин) имплантированы ИКД (n=37) и CRT-D (n=29), 154 (70%) больных составили группу сравнения (ср. возраст 47,1±12,4 лет, 104 мужчины). У 60 больных (93,9%) устройства были средством первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Срок наблюдения составил 16 [6; 37] мес. В качестве первичных конечных точек оценивались показатели "смерть+трансплантация", летальность, ВСС, "ВСС+срабатывания", а также "смерть+трансплантация+оправданные срабатывания дефибрилляторов".

Результаты. Летальность у всех больных с синдромом ДКМП составила 19,1%, "смерть+трансплантация" — 21,4%, ВСС — 2,7%. Достоверных различий по этим показателям между больными с обоими устройствами (19,7%; 22,7% и 1,5%), ИКД (21,6%; 24,3% и 2,7%), CRT-D (17,2%; 20,7; и 0) и пациентами без устройств (18,8%; 20,8% и 3,2%) не было. Достоверно более высокие значения показателей "ВСС+срабатывания" (18,2% v 3,2%, p<0,001) и "смерть+трансплантация+срабатывания" (36,4% v 20,8%, p<0,05) у больных с устройствами свидетельствует о реальном вкладе дефибрилляторов в уравнивание показателей общей смертности и ВСС. Среди пациентов с устройствами преобладала генетическая и смешанная (генетическая и воспалительная) природа ДКМП (62,1 v 35,7%, p<0,001), были достоверно меньше исходная ФВ (26,3±9,2 v 30,7±10,3%, p<0,01), конечное ее значение (31,1±11,0 v 39,2±13,5%, p<0,01), достоверно больше КДР левого желудочка (ЛЖ, 6,8±0,8 v 6,5±0,8 см, p<0,05) и степень митральной регургитации. У пациентов с устройствами частота оправданных шоков составила 18,2%. При изолированном миокардите шоков не отмечено. ФВ у пациентов с шоками оказалась достоверно выше (35,3±9,1% v 26,8±9,3%, p<0,05), КДР достоверно меньше (6,2±0,6 см v 6,9±0,9 см, p<0,01), реже встречались на ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ (16,7% v 56,3%, p<0,05), более часто регистрировался низкий вольтаж QRS (33,3% v 10,6%, p=0,53); различий в частоте назначения кардиотропных препаратов не отмечено. Основными предикторами шоков являлась генетическая природа ДКМП (изолированная/в сочетании с миокардитом, 25/75%, в сравнении с 20/33% у пациентов без шоков, p<0,01, ОР 1,58, ОШ 10,93, чувствительность 94,1%, отрицательная предсказательная ценность 99,2%), а также устойчивая (ОР 18,0, специфичность 98,1%) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ОР 1,43, чувствительность и отрицательная предсказательная ценность 100%), снижение вольтжажа QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ (отрицательная предсказательная ценность 92,8% и 95,6%).

Заключение. У больных с синдромом ДКМП имплантация ИКД/CRT-D проводилась с учетом дополнительных критериев (генетическая и смешанная этио-

логия ДКМП, более низкая ФВ и худший ответ на лечение); за счет эффективной ИКД-терапии показатели летальности, "смерть+трансплантация" и ВСС не превысили таковые у менее тяжелых больных без устройств. Оправданные шоки развивались у больных с достоверно более высокой ФВ. В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать генетическую природу ДКМП, особенно ее сочетание с миокардитом, в качестве предикторов благоприятного прогноза — отсутствие неустойчивой желудочковой тахикардии, а также снижения вольтжажа QRS, наличие признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. Предложен алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 67–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-67-79>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, внезапная смерть, кардиовертеры-дефибрилляторы, желудочковая тахикардия.

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виногова, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

blagova@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CRT-D (cardiac resynchronization therapy — defibrillator) — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, LGE (late gadolinium enhancement) — отсроченное накопление гадолиния.

Рукопись получена 25.12.2017

Рецензия получена 26.12.2017

Принята к публикации 09.01.2018

EFFICACY OF CARIOVERTER-DEFIBRILLATORS IN PREVENTION OF SUDDEN DEATH AND OVERALL MORTALITY DECREASE IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF DILATION CARDIOMYOPATHY: DIFFERENTIAL APPROACH

Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Zaklyazminskaya E. V.²

Aim. To evaluate the exact efficacy of the implantable cardioverter-defibrillators (ICD) and combination devices (CRT-D), and to evaluate their influence on the rate of sudden death and overall mortality in patients with the dilation cardiomyopathy syndrome (DCMP), and to clarify the selection criteria for implantation.

Material and methods. Totally, 220 DCMP patients investigated: 66 (30%) of them (mean age 48,5±12,8 y.o., 47 males) underwent implantation of ICD (n=37) and CRT-D (n=29), 154 (70%) patients were in comparison group (mean age 47,1±12,4 y.o., 104

males). In 60 patients (93,9%) the devices were implanted for primary prevention of sudden cardiac death (SCD). Follow-up lasted for 16 [6; 37] months. As primary endpoints, the following parameters were used: "death+transplantation", mortality, SCD, "SCD+shock" and "death+transplantation+proper shocks of the defibrillators".

Results. Mortality in all DCMP patients was 19,1%, "death+transplantation" — 21,4%, SCD — 2,7%. There were no significant differences by these values in patients with both devices (19,7%; 22,7% and 1,5%), ICD (21,6%; 24,3% and

2,7%), CRT-D (17,2%; 20,7; and 0) and patients with no devices (18,8%; 20,8% and 3,2%). Significantly higher rates by “SCD+shocks” (18,2% v 3,2%, $p<0,001$) and “death+transplantation+shocks” (36,4% vs 20,8%, $p<0,05$) in patients with the implanted devices witness for real impact of the defibrillators in equality of overall mortality and SCD parameters. Among the patients with implanted devices, the genetic and mixed (genetic and inflammatory) nature of DCMP predominated (62,1 v 35,7%, $p<0,001$), there was significantly lower EF (26,3±9,2 v 30,7±10,3%, $p<0,01$), its end value (31,1±11,0 v 39,2±13,5%, $p<0,01$), significantly higher end diastolic size of the left ventricle (EDS, LV, 6,8±0,8 v 6,5±0,8 cm, $p<0,05$) and the grade of mitral regurgitation. In patients with the devices, rate of proper shocks was 18,2%. In isolated myocarditis there were no shocks (35,3±9,1% v 26,8±9,3%, $p<0,05$), EDS significantly lower (6,2±0,6 cm v 6,9±0,9 cm, $p<0,01$), ECG signs of LV hypertrophy were more rare (16,7% v 56,3%, $p<0,05$), but more commonly — the low voltage of QRS (33,3% v 10,6%, $p=0,53$); there were no differences in the rates of cardiotropic drugs prescription. Main predictors of the shocks were genetic origin of DCMP (isolated or with myocarditis, 25/75%, comparing with 20/33% in patients with no shocks, $p<0,01$, HR 1,58, OR 10,93, sensitivity 94,1%, negative predictive value 99,2%), and sustained (HR 18,0, sensitivity 98,1%) and non-sustained ventricular tachycardia (HR 1,43, sensitivity and negative predictive value 100%), decrease of QRS voltage and absence of the signs of LV hypertrophy on ECG (negative predictive value 92,8% and 95,6%).

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из ведущих неишемических причин внезапной сердечной смерти (ВСС) и тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) с неблагоприятным прогнозом. В работах 90-х годов приводятся данные о 25-30% летальности в течение года, 50% летальности в течение 5 лет и абсолютной частоте ВСС 12%, которая составляет 25-30% всех смертей от ДКМП [1]. Та же частота ВСС (12%) отмечена и в недавних исследованиях [2]. У лиц 35-49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ишемической болезни сердца) причиной ВСС [3]. В последнее десятилетие летальность при ДКМП снизилась до 7-14% за 5 лет [2, 4], а частота ВСС — на 87% в сравнении с 1977-1984гг, [2]), что достигнуто в результате не только медикаментозной терапии ХСН, но и внедрения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляторов (CRT-D).

По данным пилотного европейского регистра кардиомиопатий 2016г, ИКД имплантированы 36,7% пациентов с ДКМП, в т.ч. 28,0% — с целью первичной профилактики ВСС [5]. Показаниями к имплантации ИКД на сегодня являются: 1) в рамках вторичной профилактики ВСС — фибрилляция желудочков (ФЖ)/желудочковая тахикардия (ЖТ) в анамнезе (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) и гемодинамически хорошо переносимая стабильная ЖТ (IIa B); 2) в рамках первичной профилактики — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% на фоне оптимальной терапии в сочетании с 2-3 ФК ХСН по NYHA (IV) или 1ФК (IIb C), ожидание трансплантации сердца вне клиники (IIa C), [6]. Вместе с тем, данные об эффективности ИКД/CRT-D у пациентов с ДКМП весьма противоречивы.

Conclusion. In DCMP patients, implanting of ICD/CRT-D was performed with acknowledged additional criteria (genetic or mixed DCMP etiology, lower EF and worse response to treatment); due to more effective ICD therapy, the values of mortality, “death+transplantation” and SCD were not higher than in less severe patients with no such devices. Proper shocks developed in patients with significantly higher EF. As an independent SCD risk factor and a criteria for patients selection to defibrillator implantation, genetic origin of DCMP should be used, especially if comorbid with myocarditis. As the predictors for benign outcome — absence of non-sustained ventricular tachycardia, lower QRS voltage, signs of LV hypertrophy on ECG. An algorithm proposed of DCMP patients selection for ICD treatment.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 67–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-67-79>

Key words: dilation cardiomyopathy, myocarditis, sudden death, cardioverter-defibrillator, ventricular tachycardia.

¹V.N. Vinogradov Faculty Clinics of Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

В исследовании SCD-HeFT у больных с неишемической ХСН и ФВ не более 35% установлено достоверное снижение общей смертности в результате ИКД-терапии в сравнении с плацебо и амиодароном [7]. В недавнем исследовании, включавшем 853 больных с ДКМП, ИКД-терапия явилась наиболее мощным предиктором благоприятного прогноза в отношении как смерти от ХСН/трансплантации (HR 0,375, $p<0,001$), так и частоты данных событий в сочетании с ВСС (HR 0,08, $p<0,05$), [4]. В нашумевшем исследовании 2016г DANISH, к которому мы еще вернемся, достоверное влияние ИКД на общую смертность отмечено лишь у “молодых” больных, моложе 68 лет [8], однако целая серия последующих мета-анализов исследований DANISH, DEFINIT и ряда других подтвердила эффективность ИКД в снижении смертности и ВСС при ДКМП, лишь в одном из них подтверждено значение возраста [9-12]. Следует отметить, что в исследование DANISH включались также пациенты с гипертонической и клапанной (неишемической!) этиологией, что никак не соответствует понятию об истинной ДКМП.

В целом, польза ИКД при ДКМП доказана, однако очевидна необходимость поиска дополнительных (помимо ФВ ЛЖ) критериев отбора пациентов на ИКД-терапию. При мета-анализе исследований 12 предложенных ранее предикторов ВСС на большой популяции больных с ДКМП (более 6000) не установлено ценности ни одного из вегетативных тестов [13]. Сообщениям о высокой прогностической значимости параметров автономной модуляции (deceleration capacity, DC) одних авторов [14] противоречат данные других об отсутствии у них преимуществ по сравнению с ФВ [15]. Очевидно, что проблемы стратификации риска ВСС вытекают из выраженной неоднородности “неишемической ДКМП”.

В 2011г нами введен термин “синдром ДКМП” [16], который применяется и в документах европейских экспертов (2016, [17]) и подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к этим больным. Уточнение этиологии синдрома ДКМП представляется одним из главных путей улучшения отбора на ИКД. Элементы этиологического подхода уже нашли отражение в рекомендациях по профилактике ВСС [6]: в качестве самостоятельных показаний к имплантации ИКД, в т.ч. у больных с синдромом ДКМП, рассматриваются мутации в гене ламина, нейротоническая (1 типа), поясно-конечностная 1В дистрофия с показаниями к стимуляции и желудочковыми аритмиями (IIa B), саркоидоз и гигантоклеточный миокардит с нестабильной ЖТ/ клинической смертью (IIb C); при миокардите показания к ИКД рекомендуется рассматривать после разрешения острого эпизода (IIa C).

Таким образом, изучение эффективности кардиовертеров при синдроме ДКМП различной этиологии и выделение новых критериев отбора на терапию является высоко актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было оценить непосредственную эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и комбинированных устройств (CRT-D), их влияние на частоту внезапной смерти и общую летальность у больных с синдромом ДКМП и уточнить критерии отбора на имплантацию данных устройств.

Материал и методы

Пациенты, включенные в исследование. В исследование вошли 220 больных с синдромом ДКМП, 151 мужчина (68,6%), от 16 лет и старше (средний возраст $47,5 \pm 12,5$, от 16 до 77 лет).

Критериями включения были дилатация ЛЖ (конечный диастолический размер, КДР, более 5,5 см) и ФВ ЛЖ менее 50%.

Критериями исключения служили инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес., врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса, двустворчатого аортального клапана), тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, болезни накопления, верифицированные ранее болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 мес., отказ пациента от участия в исследовании.

ХСН имела у всех пациентов, более чем у половины бивентрикулярная: I стадии у 15 (6,8%) больных, IIa у 91 (41,4%), IIb у 106 (48,2%), III у 8 (3,6%), 1 функционального класса (ФК) у 18 больных (8,2%), 2 ФК у 59 (26,8%), 3 ФК у 112 (50,9%) и 4 ФК — у 31

(14,1%). У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний КДР ЛЖ составил $6,5 [6,0; 7,1]$ см, конечный диастолический объем ЛЖ — $185 [140; 204]$ мл, систолический — $120 [92; 168]$ мл, диаметр левого предсердия — $4,8 \pm 0,8$ см, его объем — $107,0 \pm 46,4$ мл, объем правого предсердия — $76 [52; 109]$ мл, передне-задний размер правого желудочка, ПЖ — $3,2 \pm 0,8$ см. Средняя ФВ ЛЖ составила $30,3 \pm 10,1\%$, у 41 больного (18,6%) — 20% и менее, были значительно снижены другие показатели сократимости (среднее значение dP/dt $659 [535; 774,25]$ мм рт.ст., VTI $10,8 \pm 3,9$ см); у 21,8% больных выявлены локальные гипокинезы. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило в среднем $42,2 \pm 16,5$ мм рт.ст.

В группу наблюдения вошли 66 больных (30%), 47 мужчин, средний возраст $48,5 \pm 12,8$ лет, которым до включения исследование или в ходе его были имплантированы ИКД ($n=37$) или CRT-D ($n=29$), причем 60 больным (93,9%) — в качестве первичной профилактики ВСС.

Группу сравнения составили оставшиеся 154 больных (70%), 104 мужчины, средний возраст $47,1 \pm 12,4$ лет, которым не были имплантированы дефибрилляторы или ресинхронизирующие устройства. Сопоставлялась с группой наблюдения частота достижения конечных точек.

Лабораторно-инструментальное обследование было направлено на уточнение этиологии синдрома ДКМП, включало стандартные методы обследования (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), а также определение уровня антикардиальных антител методом ИФА (ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова), ПЦР-диагностику вирусного генома в крови и миокарде (вирусы герпеса 1,2,6 типов, зостер, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19, энтеро/аденовирусы), тредмил-тест (5,9%), коронарографию (41,8%), МСКТ сердца (67,7%), МРТ сердца (22,3%), скинтиграфию с ^{99m}Tc -МИБИ (31,4%), консультацию генетика (РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН) и ДНК-диагностику методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%).

Состояние коронарных артерий не оценивалось только у 16,4% больных с учетом их молодого возраста и полного отсутствия факторов риска, у остальных отсутствие гемодинамически значимых стенозов (от 50%) отмечено в 88,2% случаев; ни в одном случае коронарный атеросклероз не являлся ведущей причиной ДКМП. Морфологическое и вирусологическое исследование миокарда выполнено 84 (38,2%) больных, в том числе 52 эндомикардиальных биопсий ПЖ, 18 интраоперационных биопсий ЛЖ, 5 исследований эксплантационного сердца и 11 аутопсий. Биопсия других органов (легкие, кожа, мышцы, лимфоузлы средостения) выполнена 11 больным (5%).

Таблица 1

Сопоставление исходных параметров и медикаментозного лечения в группе наблюдения (в целом и в подгруппах с шоками/без) и группе сравнения

Параметр	Группа наблюдения ^а	Оправданные шоки ^ш	Без оправданных шоков ^б	Группа сравнения ^с	р ^{нс}
Возраст, лет	48,5±12,8	44,8±14,7	49,5±12,3	47,1±12,4	нд
Срок наблюдения, мес.	21,5 [6; 42,25]	23 [10; 42]	21 [6; 46]	14,5 [5; 35,25]	нд
Первичная/генетическая природа ДКМП	62,1%	100% ^{бс}	53,7% ^{шс}	35,7% ^{бш}	<0,001
Вирус в миокарде	33,3%	33,3% ^с	33,3% ^с	65,9% ^{бш}	0,005
ФК ХСН	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2,375; 3]	3 [2; 3]	нд
Снижение вольтажа QRS	13,6%	33,6% ^{б(0,053)}	10,6% ^{ш(0,053)}	13,6%	нд
ЭКГ-признаки ГЛЖ	43,9%	16,7% ^б	56,3% ^ш	39,6%	нд
Полная блокада ЛНПГ	45,5%	45,5% ^с	45,5% ^с	14,9% ^{бш}	<0,001
Количество желудочковых экстрасистол	1194 [200; 4777]	1265 [413; 4375]	1031 [175; 4888]	456 [92,75; 2885]	0,039
Неустойчивая ЖТ	78,8%	91,7% ^с	81,5% ^с	46,1%	<0,001
Исходная ФВ ЛЖ, %	26,3±9,2	34,3±9,4 ^б	24,2±8,0 ^{шс}	30,7±10,3 ^б	0,008
Первичная ФВ ЛЖ, %	31,2±9,1	31,2±9,8 ^с	31,2±9,0 ^с	41,5±11,1 ^{бш}	<0,001
Конечная ФВ ЛЖ, %	32,1±11,0	33,3±12,8	31,7±10,5 ^с	39,1±13,5 ^б	0,002
Плохой ответ на терапию (прирост ФВ менее 5%)	30,2%	33,3%	22,2%	25,2%	нд
КДР ЛЖ, см	6,8±0,8	6,2±0,6 ^б	6,9±0,9 ^{шс}	6,5±0,8 ^б	0,049
ПЖ, см	3,4±0,8	3,4±0,7	3,4±0,8 ^с	3,1±0,8 ^б	0,025
Митральная регургитация, степень	2 [1,5; 3]	2 [2; 2,5]	2 [1,375; 3] ^с	1,5 [1; 2] ^б	0,001
СДЛА, мм рт.ст.	47,2±17,0	44,6±12,9	47,8±18,0 ^с	40,0±15,8 ^б	0,008
Ингибиторы АПФ	83,3%	91,7%	84,6%	79,9%	нд
β-адреноблокаторы	83,3%	75,0%	88,5%	77,9%	нд
Спиронолактон/эплеренон	81,8%	91,7%	79,6%	83,1%	нд
Амиодарон	62,1%	66,7%	62,3%	55,8%	нд
Базисная терапия миокардита	60,6%	58,3%	61,1%	63,6%	нд

Средний срок наблюдения составил 16 [6; 37] мес. Всем больным проводилась стандартная терапия ХСН, пациентам с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание). Исследование носило характер проспективного, нерандомизированного сопоставления двух групп (наблюдения и сравнения).

Конечные точки исследования включали общую летальность, ВСС, показатели “смерть+трансплантация”, “смерть+трансплантация+оправданные срабатывания дефибрилляторов”, оценивались также частота срабатываний дефибрилляторов и показатель “срабатывания+ВСС”.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее ± одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки диагностической и прогностической значимости различных признаков использовались ROC-ана-

лиз, построение кривых дожития по Каплану-Мейеру, логистическая регрессия. Риск различных событий оценивали с помощью расчета величины относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ).

Результаты

Далее будут изложены результаты оценки влияния дефибрилляторов на конечные точки исследования, а также непосредственная эффективность устройств (частота оправданных срабатываний и их результат) и факторы, ее определяющие.

Сопоставление исходных параметров в группах наблюдения и сравнения. Решение об имплантации ИКД/CRT-D в каждом случае принималось индивидуально в зависимости от наличия основных показаний (эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ/клинической смерти в анамнезе, ФВ, ФК ХСН, продолжительность QRS), а также ряда дополнительных факторов, которые пока не нашли отражения в рекомендациях, но усугубляли стандартные показания (подозрение на генетическую природу синдрома ДКМП, случаи кардиомиопатии/ВСС в семье, молодой возраст, выраженное и стойкое снижение ФВ, обмороки, пробежки неустойчивой ЖТ на фоне оптимальной терапии, наличие показаний к постоянной стимуляции).

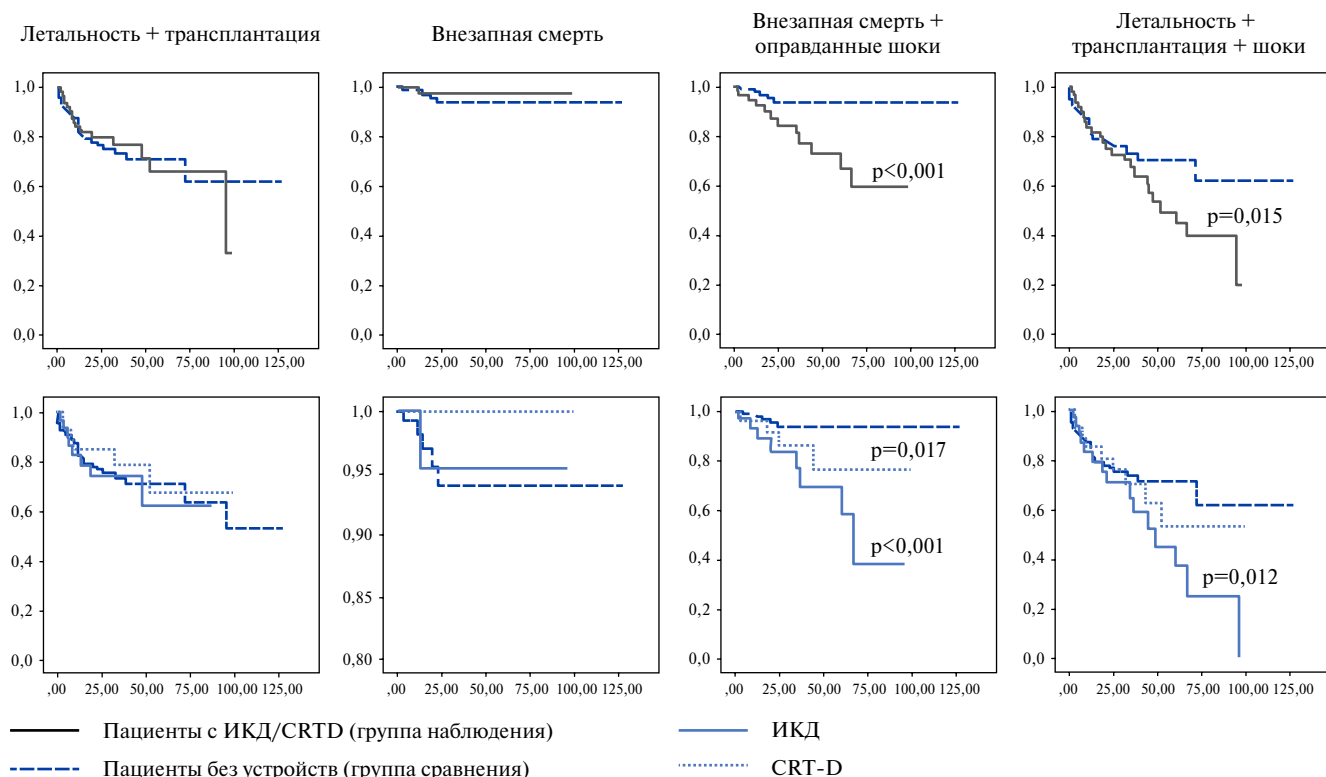


Рис. 1. Частота достижения конечных точек исследования в группах сравнения и наблюдения (с имплантированными устройствами).

Отказ от имплантации с целью первичной профилактики ВСС у больных с исходной ФВ менее 35% был связан с перспективами регресса синдрома ДКМП/возрастанием ФВ выше 35%, отсутствием дополнительных факторов риска ВСС, наличием противопоказаний (внутрисердечный тромбоз, инфекции, ожидаемая продолжительность жизни существенно меньше одного года), отказом больного, выполнением трансплантации сердца, в ряде случаев — отсутствием устройств либо квот на их имплантацию. Один пациент из группы сравнения имел показания к вторичной профилактике ВСС (пароксизмы устойчивой ЖТ на фоне терапии амиодароном и β -блокаторами), однако от замены кардиостимулятора на ИКД отказывался. Во всех остальных случаях вторичная профилактика осуществлялась с помощью устройств.

В результате такого индивидуализированного подхода группы наблюдения и сравнения отличались по ряду исходных параметров: прежде всего это касается этиологии синдрома ДКМП и выраженности структурно-функциональных нарушений. У пациентов с имплантированными устройствами достоверно чаще встречались первичные/генетически детерминированные формы ДКМП и их сочетания с миокардитом (62,1%), в то время как в группе сравнения преобладал изолированный миокардит (64,3%). У больных с устройствами оказалась достоверно

меньше не только исходная ФВ, но и ФВ на фоне лечения (первичная — в среднем через 6 мес., и конечная — к концу срока наблюдения), они имели также достоверно больше исходный КДР ЛЖ, размеры ПЖ, СДЛА и степень митральной регургитации (табл. 1). Кроме того, в группе наблюдения отмечена достоверно большая частота желудочковых экстрасистол (ЖЭ) и количество больных, имевших эпизоды неустойчивой ЖТ. Частота назначения основных кардиотропных препаратов и базисной терапии миокардита достоверно не различалась.

Следует отметить, что исходно большая выраженность структурно-функциональных изменений и желудочковых аритмий не являлась специальным критерием отбора пациентов на имплантацию устройств, различия по характеру ответа на комплексное лечение проявлялись уже в процессе наблюдения; тем не менее, эти различия (и перспективы ответа на терапию) учитывались, в итоге группы наблюдения и сравнения оказались не вполне сопоставимы по тяжести, что необходимо учитывать при сравнении исходов лечения. Полностью рандомизированное распределение пациентов по группам наблюдения и сравнения представлялось неэтичным с учетом установленных ранее преимуществ ИКД и действующих на сегодня рекомендаций по их имплантации, которые мы стремились соблюдать.

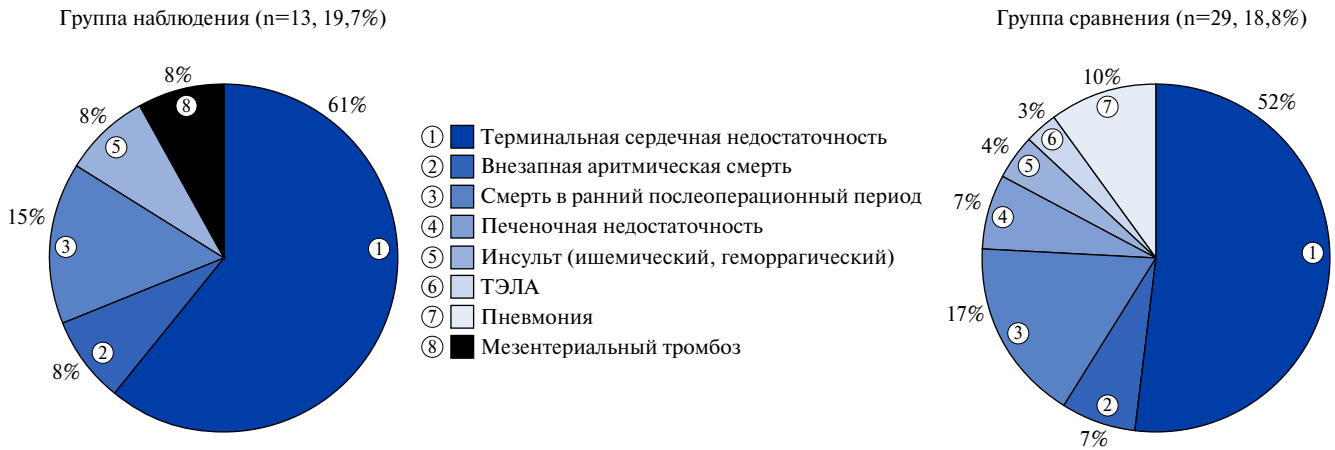


Рис. 2. Непосредственные причины смерти в группах наблюдения и сравнения.

Влияние ИКД/CRT-D на частоту ВСС, летальность и другие конечные точки. Сопоставление частоты достижения различных конечных точек исследования в группах наблюдения и сравнения представлено на рис. 1. Достоверных различий по летальности (19,7% v 18,8%), показателю “смерть+трансплантация” (22,7% v 20,8%) и частоте ВСС (1,5% v 3,2%) между двумя основными группами, а также пациентами с ИКД, CRT-D и без устройств не отмечено, хотя имелась тенденция к меньшей частоте ВСС у пациентов с дефибрилляторами. При отдельном анализе у пациентов от 60 лет и старше и более молодых достоверного влияния устройств на летальность, ВСС и показатель “смерть+трансплантация” также не отмечено.

В то же время, при оценке показателя “ВСС+оправданные шоки дефибрилляторов” выявлены достоверно более высокая частота событий как в группе наблюдения в целом, так и в группах ИКД и CRT-D по отдельности. Безусловно, нельзя расценивать частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов как прямой эквивалент ВСС (поскольку часть купированных аппаратами эпизодов ЖТ и даже ФЖ могла закончиться спонтанным восстановлением синусового ритма), однако в значительной степени количество шоков отражает реальный риск ВСС и является наиболее близким к истинной ВСС суррогатным показателем.

Соответственно, частота достижения суммарной конечной точки “смерть+трансплантация+оправданные шоки” оказалась достоверно больше у пациентов с дефибрилляторами (36,4% v 20,8%). На последних (правых) графиках можно видеть, какова приблизительно была бы реальная летальность в группе наблюдения при отказе от имплантации аппаратов. Эти данные свидетельствуют о том, что устройства были имплантированы именно тем пациентам, которые в них в наибольшей степени нуждались, что и позво-

лило выровнять показатели летальности и ВСС у исходно более тяжелых больных с более легкими пациентами из группы сравнения. Необходимо также отметить, что расхождение кривых началось после двух лет наблюдения: это говорит о необходимости долгосрочной оценки эффективности ИКД/CRT-D. Частота оправданных срабатываний у пациентов с CRT-D оказалась ниже, чем у больных с ИКД, что может быть связано с возрастанием сердечного выброса за счет эффективной ресинхронизации.

При сопоставлении непосредственных причин смерти в группах наблюдения и сравнения отмечено более явное преобладание терминальной ХСН у пациентов с устройствами (рис. 2). ВСС встречалась в обеих группах в равной пропорции — однако в группе наблюдения это была единственная больная с терминальной ХСН, у которой не только ИКД, но и наружный дефибриллятор в сочетании с полным комплексом реанимационных мероприятий оказались бессильны в купировании рецидивирующей ЖТ с трансформацией в ФЖ; в данном случае смерть лишь условно может быть классифицирована как внезапная, в то время как у двух пациентов без устройств это была истинная ВСС в отсутствие врачей, реанимация не проводилась.

Большая доля тромбоэмболических осложнений в группе наблюдения не была непосредственно связана с имплантированными устройствами — в одном случае это был ишемический инсульт вследствие тромбоза протезированного клапана сердца на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии, в другом — мезентериальный тромбоз предположительно вследствие эмболии из ушка левого предсердия на фоне приема антикоагулянтов и в отсутствие срабатывания ИКД. В обеих группах пациенты погибли в ранний послеоперационный период (после операции обратного ремоделирования сердца, репротезирования клапана, трансплантации сердца, экстренного вме-

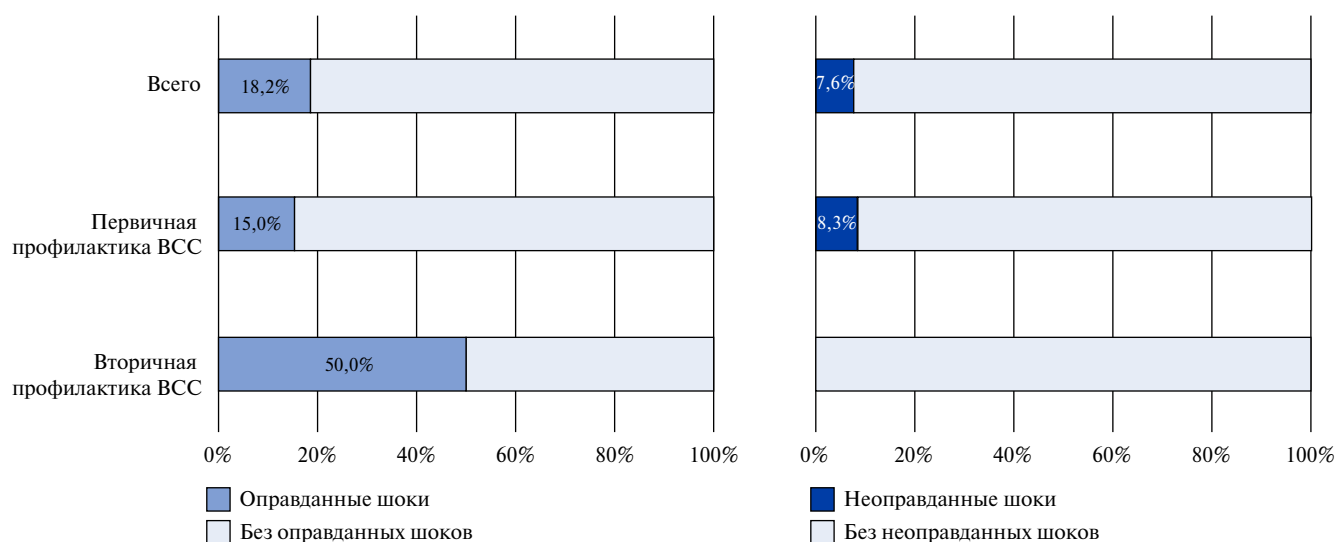


Рис. 3. Частота оправданных и неоправданных срабатываний дефибрилляторов в группе наблюдения.

шательства по поводу желудочного кровотечения). Трансплантация сердца выполнена 7 больным, в т.ч. двоим с имплантированными устройствами; двое погибли в раннем послеоперационном периоде от осложнений. В целом спектр причин смерти у больных группы сравнения оказался более разнообразным, что может быть обусловлено большей их численностью.

Частота, причины и предикторы оправданных срабатываний дефибрилляторов. При оценке непосредственной эффективности дефибрилляторов в группе наблюдения установлена максимальная частота развития оправданных эффективных шоков в подгруппе пациентов, которым проводилась вторичная профилактика ВСС — 50% (рис. 3). В подгруппе первичной профилактики ВСС частота оправданных шоков составила 15,0%, суммарная частота срабатывания у всех пациентов в группе наблюдения — 18,2%. Нельзя исключить срабатывание аппаратов у части пациентов, погибших от терминальной ХСН (в т.ч. вне стационара) в агональный период, однако подобные шоки, если они и были, не могли изменить исхода. Во всех зарегистрированных случаях отмечалось развитие ЖТ, в т.ч. с последующей трансформацией в ФЖ, ни разу эпизод не был эффективно устранен с помощью антитахикардической стимуляции (у части больных она вызывала нарастание частоты ЖТ и была отключена).

В большинстве случаев были установлены непосредственные причины (провокаторы) оправданных шоков: присоединение к стабильной генетической кардиомиопатии (некомпактному миокарду) активного миокардита либо обострение хронического миокардита, экстренная абдоминальная операция, значительная физическая (расчистка снега) либо психоэмоциональная нагрузка, длительное пребывание

в душе, неоправданная отмена амиодарона (в т.ч. с заменой на дигоксин), назначение препаратов с потенциальным проаритмическим действием (пропринозин). Лишь в трёх случаях аритмическое событие возникло на фоне выраженного прогрессирования ХСН, у одного из пациентов развитие электрического шторма стало основным показанием к экстренной трансплантации сердца.

С целью выявления предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов проведено сравнение различных параметров у больных с шоками и без них (см. табл. 1, 3-й и 4-й столбцы). Вопреки возможным ожиданиям, низкая ФВ не только не являлась фактором риска развития ЖТ/ФЖ, но и оказалась достоверно выше у пациентов с оправданными шоками в сравнении с больными без таковых, причем среднее значение ФВ у больных без шоков оказалось ниже 25%. Соответственно, у больных с шоками оказались достоверно меньше КДР ЛЖ и размер ПЖ, имелась тенденция к более низкому СДЛА. Т.е. по всем основным структурно-функциональным параметрам пациенты с шоками оказались существенно легче.

Не отмечено значимых различий по ФК ХСН, количеству ЖЭ, частоте выявления неустойчивой ЖТ, вирусного генома в миокарде, а также частоте назначения основных кардиотропных препаратов (включая β-блокаторы и амиодарон). У больных, развивших ЖТ/ФЖ, несколько чаще отмечался плохой непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ менее чем на 5%), однако различия не достигли степени достоверности. В результате исходная разница по ФВ к концу срока наблюдения практически нивелировалась, различий по конечной ФВ не было.

Фактически единственным параметром, по которому пациенты с шоками и без них достоверно отли-

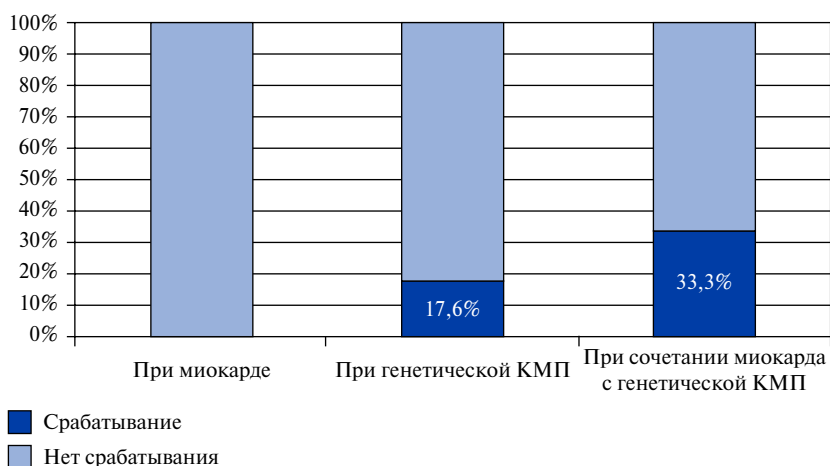


Рис. 4. Частота оправданных срабатываний дефибрилляторов в зависимости от этиологии синдрома ДКМП (справа — ЭКГ больной со смешанной природой ДКМП).

чались друг от друга, была нозологическая природа синдрома ДКМП: у пациентов, развивших ЖТ/ФЖ в процессе наблюдения, в 100% случаев регистрировалась генетическая составляющая ДКМП (как единственная причина или в сочетании с другими причинами), в то время как у больных без шоков она диагностирована лишь в 53,7% ($p=0,002$). В качестве генетических причин ДКМП у больных с устройствами верифицированы миодистрофия Эмери-Дрейфуса ($n=1$), десминопатия ($n=2$), мутация в гене дистобревина ($n=1$), неуточненная миопатия ($n=1$), синдром некомпактного миокарда ($n=23$), в т.ч. при АДПЖ ($n=1$), TTR-амилоидоз ($n=1$). В одном случае диагностирована неуточненная семейная ДКМП, еще у 11 больных на основании исключения известных причин — первичная ДКМП неустановленной природы (идиопатическая).

Важно подчеркнуть, что на момент принятия решения об имплантации ИКД/CRT-D точный генетический диагноз был установлен лишь у единичных больных. Тем не менее, несомненная генетическая составляющая синдрома ДКМП служила дополнительным веским аргументом в пользу имплантации. У больных с изолированным миокардитом (по поводу которого в большинстве случаев проводилась активная базисная терапия) эпизодов оправданного срабатывания дефибрилляторов не отмечено ни разу (рис. 4). При изолированной генетической природе ДКМП шоки развились у 17,6% больных, однако наибольшая частота срабатываний (33,3%) отмечена у больных с присоединением миокардита к генетической ДКМП.

При сравнении пациентов с шоками и без них выявлены также достоверные (или близкие к таковым) различия по двум ЭКГ-признакам (табл. 1): у больных с шоками в 3 раза чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса QRS и в 3 раза реже —

признаки гипертрофии ЛЖ. Несомненно, эти признаки связаны с первичным генетическим дефектом как ведущим фактором диффузной утраты массы рабочего миокарда. Одна из типичных ЭКГ, “угрожающих” развитием аритмических событий, представлена в правой части рисунка 4. Более высокая ФВ и меньшие размеры желудочков у подобных больных, конечно, не являются сами по себе неблагоприятным прогностическим фактором, но лишь отражают более медленное прогрессирование систолической дисфункции у многих “генетических” больных. При этом высокая аритмогенность обусловлена первичным дефектом белков кардиомиоцитов и может бурно проявляться при одновременном развитии миокардита у такого больного.

Частота и причины неоправданных срабатываний дефибрилляторов. Неоправданные срабатывания дефибрилляторов развились в целом у 7,6% больных (рис. 3), ни разу — в подгруппе вторичной профилактики ВСС. В двух случаях неоправданные шоки были связаны с переломом электродов, в остальных — с развитием мерцательной тахикардии, в т.ч. на фоне амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, что потребовало соответственно замены электродов, усиления антиаритмической/урежающей ритм терапии и тиреостатического лечения. Ни в одном случае неоправданные шоки не стали причиной отключения дефибриллятора.

Критерии отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию дефибрилляторов. Исследование подтвердило целесообразность и высокую эффективность имплантации дефибрилляторов с целью вторичной профилактики ВСС. Наибольший интерес представляло выделение возможных предикторов эффективности ИКД-терапии в профилактике ВСС и летальности в целом и критериев отбора на имплантацию с целью первичной профилактики ВСС. При

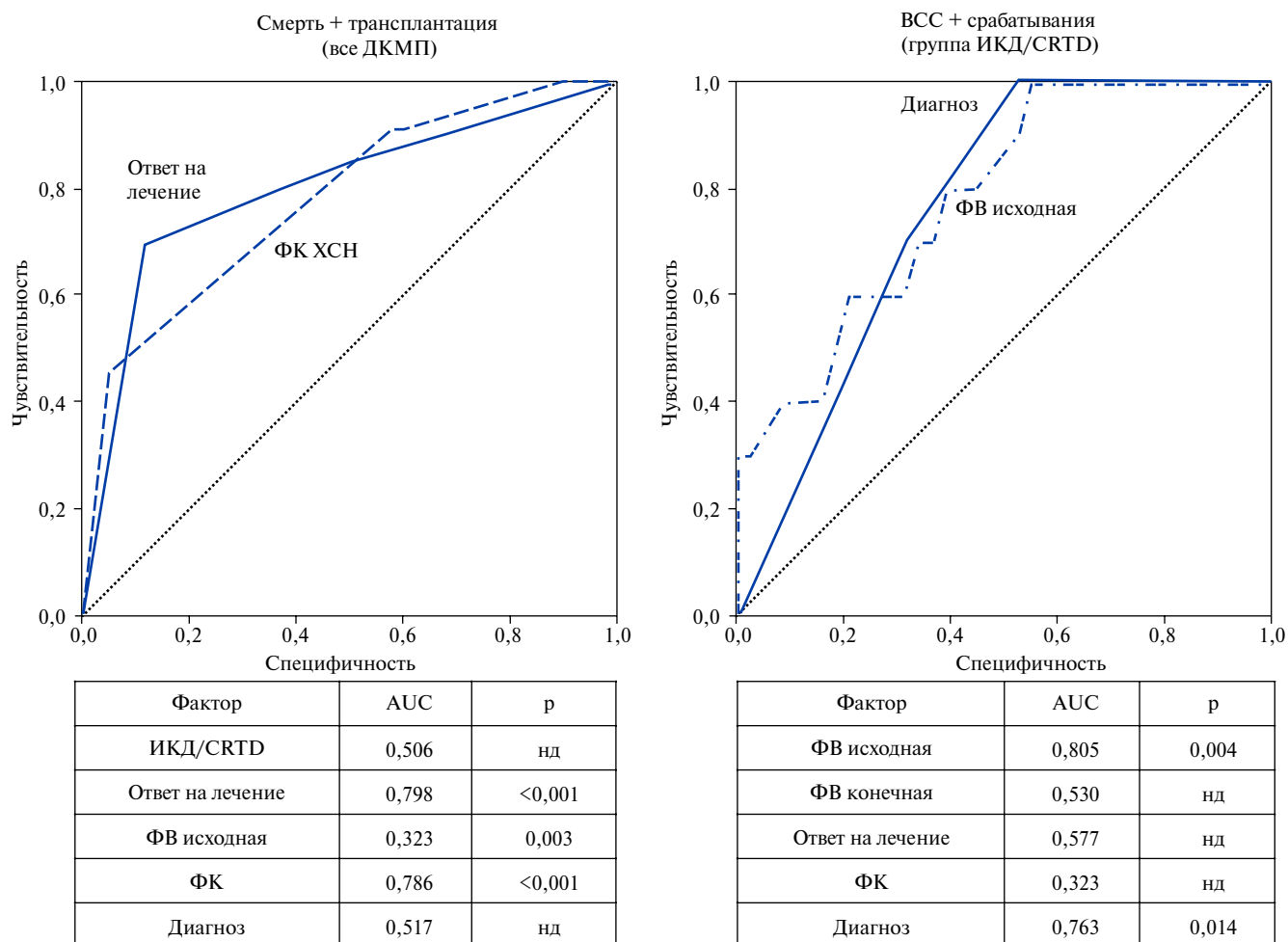


Рис. 5. ROC-анализ значимости различных предикторов фатальных и аритмических событий у больных с синдромом ДКМП.

сравнении различных параметров у больных с шоками и пациентов группы сравнения (табл. 1) вновь (как и при сравнении внутри группы наблюдения) обращает на себя внимание несколько большая выраженность структурно-функциональных изменений при достоверно меньшем числе генетических форм у больных без устройств. Различия, которые исходно представлялись значимыми, но оказались недостоверными у пациентов с шоками и без них (частота неустойчивой ЖТ, число ЖЭ в сутки), требовали дальнейшего анализа.

ROC-анализ показал (рис. 5), что у больных ДКМП в целом наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода (смерть/трансплантация) являются исходный ФК ХСН и непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ), т.е. прогноз определяется в первую очередь успешностью лечения ХСН. Хороший ответ мог наблюдаться у больных с миокардитом и исходно низкой ФВ, в связи с чем она сама по себе и не сыграла решающей роли в прогнозе. В то же время, исходно бóльшая ФВ у пациентов с устройствами ассоциировалась с большей частотой

срабатывания, ее динамика в процессе лечения и конечное значение не играли существенной роли в частоте ВСС и шоков. В группе сравнения исходная и конечная ФВ, ответ на лечение также не ассоциировались с развитием ВСС (AUC <0,3-0,5), недостаточной значимостью обладал и ФК ХСН (AUC 0,627, $p > 0,05$). Наиболее значимым предиктором ВСС/оправданных шоков по данным ROC-анализа оказался нозологический диагноз.

В завершение анализа определена предсказательная ценность возможных предикторов оправданного срабатывания дефибрилляторов (табл. 2). Высокой достоверной предсказательной ценностью обладали лишь первичная/генетическая природа ДКМП (максимальная чувствительность и отрицательная предсказательная ценность, ОШ более 10), сочетание генетической кардиомиопатии и миокардита (специфичность более 80%, ОШ более 7) и желудочковые нарушения ритма: не только устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе, но и наличие неустойчивой ЖТ (100% чувствительность и отрицательная предсказательная ценность). Частая ЖЭ как предиктор не имела боль-

Таблица 2

Прогностическая значимость возможных предикторов оправданного срабатывания дефибрилляторов у больных с синдромом ДКМП

Возможный предиктор	Чувствительность	Специфичность	Полож. предск. ценность	Отриц. предск. ценность	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
3-4 ФК ХСН	70,6%	35,5%	8,4%	93,5%	1,09 (0,79-1,51)	1,32 (0,45-3,89)
ФВ менее 35%	58,3%	20,4%	13,7%	68,8%	0,73 (0,45-1,20)	0,36 (0,10-1,35)
ФВ менее 26%	16,7%	51,9%	7,1%	73,7%	0,35 (0,09-1,26)	0,22 (0,04-1,08)
Плохой ответ на лечение	41,2%	74,8%	14,9%	92,2%	1,64 (0,87-3,07)	2,08 (0,74-5,83)
Первичная/генетическая (в т.ч. микст) природа ДКМП	94,1%	60,6%	16,7%	99,2%	1,58 (1,36-1,84)	10,93 (1,43-83,52)
Сочетание генетической КМП и миокардита	64,7%	80,8%	22,0%	96,5%	3,37 (2,15-5,28)	7,71 (2,69-22,12)
Устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе	33,3%	98,1%	80,0%	86,9%	18 (2,20-147,02)	26,5 (2,62-268,05)
Неустойчивая ЖТ	100%	22,6%	22,6%	100%	1,43 (1,24-1,66)	бесконечность
ЖЭ более 1000/сутки	58,3%	50,0%	25,0%	76,7%	1,17 (0,67-2,04)	1,4 (0,39-5,06)
Снижение вольтажа QRS	30,8%	86,5%	13,3%	92,8%	1,75 (0,69-4,42)	1,98 (0,60-6,53)
Отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (ЭКГ)	76,5%	44,1%	10,7%	95,6%	1,37 (1,02-1,83)	2,56 (0,81-8,15)

ших преимуществ, однако подтверждены высокая отрицательная предсказательная ценность снижения вольтажа QRS и отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. При этом, даже выраженное (менее 26%) снижение ФВ само по себе не играло существенной роли в предсказании оправданных шоков.

Следует отметить, что все пациенты с устойчивой ЖТ или ФЖ в анамнезе имели генетическую составляющую синдрома ДКМП, которая у 80% из них сочеталась с миокардитом. Таким образом, оба наиболее значимых предиктора ВСС и оправданных срабатываний дефибрилляторов (первичная/генетическая природа ДКМП и устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе) встречались у одних и тех же больных, однако методом логистической регрессии установлена независимая статистическая значимость обоих предикторов ($p < 0,05$). Эти данные дают основания для разработки нового алгоритма отбора на ИКД-терапию пациентов с ДКМП.

Обсуждение

Настоящее исследование, подводящее предварительные итоги почти 10-летнего наблюдения за больными ДКМП с имплантируемыми устройствами, оказалось на волне интереса к проблеме, вызванной публикацией результатов исследования DANISH в августе 2016г. Наши данные подтвердили, что пациенты с ДКМП умирают преимущественно от терминальной ХСН и ее осложнений, частота ВСС в группе сравнения (154 больных без дефибрилляторов) составила у нас лишь 3,2% (в исследовании DANISH — 8,2% в группе контроля, но более чем за 5 лет наблюдения, [8]). В то же время, частота оправданных срабатываний ИКД/CRT-D достигла 18,2% (15,0%

в группе первичной профилактики ВСС) за 16 мес. наблюдения. В исследовании DANISH частота развития оправданных шоков составила 11,5%, еще у 17,4% больных эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ были купированы с помощью антиаритмической стимуляции (суммарно 28,9%).

Трудно представить, что столь высокий процент купирования потенциально фатальных аритмий (в т.ч. ФЖ) не дает никакого снижения летальности. Действительно, при более детальном анализе авторы исследования DANISH выделили значительную группу больных, у которых различия по общей смертности с группой контроля оказались достоверными, — это пациенты моложе 68 лет (особенно — моложе 59 лет). Кроме того, преимущества ИКД-терапии оказались более очевидны при исходном уровне NT-proBNP менее 1177 пг/мл, при ФВ от 25% и выше, т.е. у больных, имевших меньше шансов умереть от терминальной ХСН.

В нашей работе возраст не сыграл такой роли, однако имелись существенные исходные различия — пациенты из группы дефибрилляторов были достоверно тяжелее по всем основным структурно-функциональным параметрам. Тем не менее, по летальности они сравнивались с группой сравнения. Мы не считали этичным вслепую создавать группу контроля, имеющую показания к имплантации ИКД класса IA, и с самого начала отбирали на имплантацию пациентов, имевших, на наш взгляд, дополнительные (к ФВ менее 35%) факторы риска ВСС. Высокая (в сравнении с ВСС) частота срабатываний свидетельствует о правильности проведенного отбора и позволила нам проанализировать дополнительные предикторы ВСС.

В публикациях последних лет делаются попытки выделить не только факторы риска ВСС, но и новые предикторы успешности ИКД-терапии. Напрашивалась необходимость установить влияние возрастания ФВ (единственный утвержденный критерий отбора на ИКД!) на эффективность устройств — однако в нескольких независимых исследованиях, в т.ч. DEFINITE (449 больных) и марбургском исследовании (123 больных), показано, что частота срабатываний ИКД не снижается даже при возрастании ФВ, хотя летальность при этом падает [18, 19]. Эти данные представляют собой оборотную сторону исследования DANISH — как прогрессирование ХСН, так и ее успешное лечение существенно не влияют на аритмогенез при ДКМП и делают оправданным продолжение ИКД-профилактики в том числе и у больных с хорошим ответом на терапию ХСН. В нашей работе непосредственный ответ на лечение также не имел высокой значимости в предсказании оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Другим кандидатом на роль предиктора ИКД стало отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) в миокарде желудочков при МРТ. Группой D. Corrado установлена четкая и независимая от ФВ ассоциация феномена LGE с развитием серьезных аритмических событий (устойчивая ЖТ, ФЖ, прерванная и состоявшаяся ВСС) у больных с неишемической ДКМП (ОШ 4,17; 95% ДИ 1,56-11,2, $p=0,005$, [20]). У 87 больных с последующей имплантацией ИКД установлена предсказательная ценность LGE в отношении монормфной ЖТ, особенно при трансмуральном контрастировании базальных отделов [21]. Показано прогностическое значение LGE не только в отношении общей летальности при ДКМП [22], но именно в отношении ВСС, а также оправданных срабатываний дефибриллятора [23], причем значимость LGE сохраняется и у больных с умеренно сниженной ФВ (более 35%), [24]. Мы оценивали отсроченное накопление контрастного препарата с помощью МСКТ лишь у 17 человек, различий по частоте шоков не выявлено, необходимо провести анализ у большего числа больных.

Авторы мета-анализа 2017г по LGE при ДКМП справедливо ставят два вопроса [25]: может ли наличие LGE быть критерием отбора на ИКД-терапию, независимо от ФВ, и может ли отсутствие LGE быть основанием для отказа от ИКД у больных с ФВ менее 35%? Группа европейских экспертов по болезням миокарда под руководством E. Arbustini склоняется к тому, чтобы дать положительный ответ как минимум на первый вопрос [26]: детально анализируя существующие рекомендации по профилактике ВСС при ДКМП, они “превышают показания” по двум направлениям — рассматривают в качестве самостоятельного критерия отбора на ИКД выявление фено-

мена LGE, а также отягощенного по ВСС семейного анамнеза, семейной формы ДКМП либо патогенной мутации. Однако исследований, подтверждающих этот выбор, пока нет.

Главным выводом нашего исследования представляется выделение генетической природы ДКМП (изолированной или в сочетании с миокардитом), а также первичной ДКМП (когда все возможные причины исключены, и убедительных данных в пользу генетической природы также нет, хотя она предполагается) в качестве независимого, в т.ч. от величины ФВ, и достоверного предиктора оправданных срабатываний дефибрилляторов и, соответственно, возможного критерия отбора на ИКД-терапию. Лишь для немногих генетических форм ДКМП сегодня существуют специальные рекомендации по отбору на ИКД — наши данные говорят о том, что важен сам факт наличия генетической составляющей (хотя, несомненно, при выявлении патогенной мутации прогноз в отношении ВСС может стать более точным). Из наиболее очевидных указаний не генетическую (хотя бы и неустановленную) природу ДКМП следует назвать случаи ВСС/кардиомиопатии в семье, выявление некомпактного миокарда, периферической (скелетной) миопатии и/или повышенного уровня КФК в крови.

Основную сложность представляет выявление первичной/генетической природы ДКМП у больных без этих указаний. Даже у пациентов с верифицированным с помощью биопсии миокардитом очень непросто бывает исключить наличие генетической неполноценности миокарда. Особенно это касается больных с некомпактным миокардом, толщина которого может не достигать диагностически значимой величины. В этом случае оправдан диагноз “повышенная трабекулярность ЛЖ”, которая может свидетельствовать как о первичном генетическом дефекте, так и вторичной гипертрофии трабекул у больных с тяжелой систолической дисфункцией.

Сомнения в подобном случае должны, на наш взгляд, решаться в пользу потенциально более опасной первичной природы некомпактности, которую на сегодня может окончательно подтвердить лишь выявление патогенной мутации. Эффективность генетической диагностики при синдроме некомпактного миокарда достаточно высока (около 30% по данным лаборатории РНЦХ), однако отрицательный результат ни в коей мере не исключает диагноза. Гораздо в большей степени это касается ДКМП в целом, при которой лишь наличие определенных “красных флагов” (зацепок для генетика) дает основания для проведения ДНК-диагностики, поскольку потенциально за развитие синдрома ДКМП могут быть ответственны мутации более чем в 100 генах, каждая из которых встречается редко. Секвенирование нового поколения также не решает этой про-

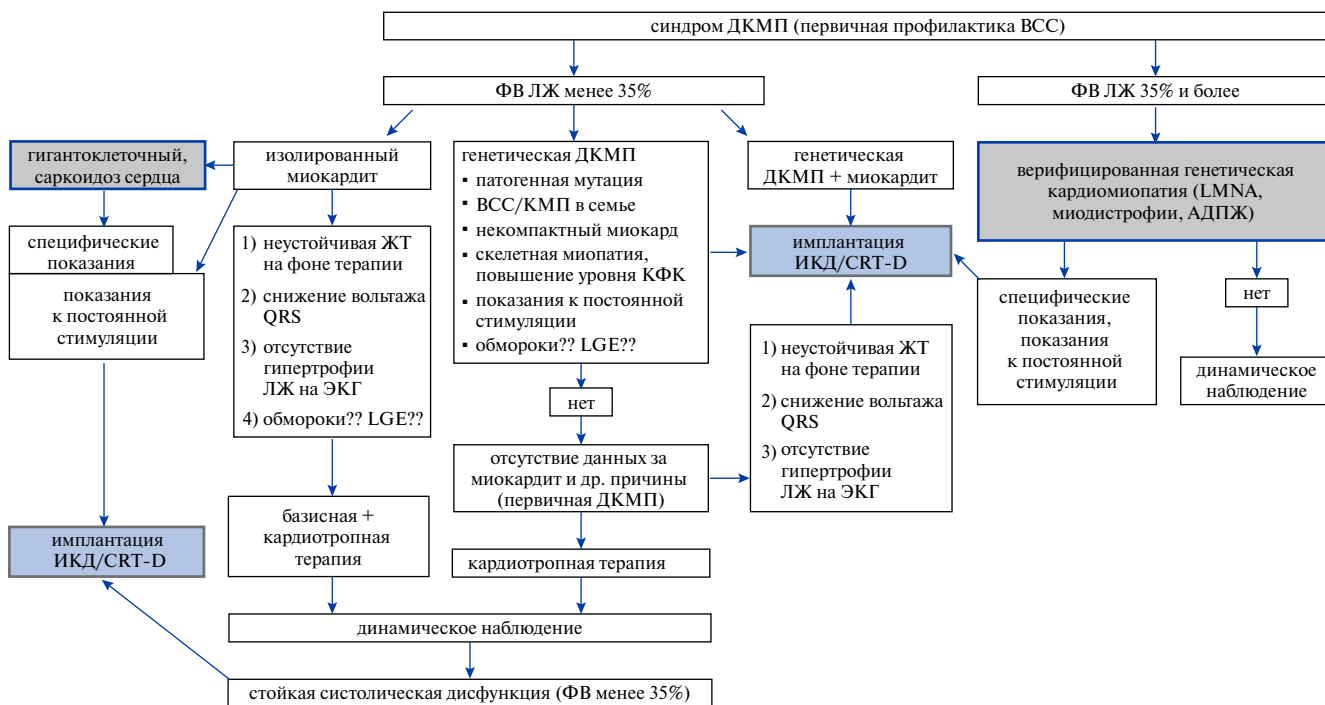


Рис. 6. Алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию дефибрилляторов с целью первичной профилактики ВСС.

блемы в связи с непреодолимой сложностью интерпретации результатов.

Алгоритм отбора на ИКД-терапию с целью первичной профилактики ВСС. На сегодня подход к отбору больных с ДКМП на первичную ИКД-профилактику ВСС представляется нам следующим (рис. 6). Первичным критерием, за исключением случаев верифицированных генетических кардиомиопатий, остается исходная ФВ менее 35%. Следующим шагом является нозологическая диагностика (отсылаем читателя к нашим подробным публикациям на эту тему, [27]). Генетическая кардиомиопатия либо ее сочетания требуют имплантации устройств, при постановке диагноза “первичная ДКМП” (отсутствии четких данных за генетическую природу, миокардит и другие причины) учитывается наличие неустойчивой ЖТ, снижения вольтажа, гипертрофии ЛЖ (а также обмороков неясного генеза и отсроченного накопления в миокарде по данным МРТ/МСКТ); те же факторы рассматриваются у больных с изолированным миокардитом, при их отсутствии состояние оценивается в динамике на фоне оптимальной терапии, при сохранении низкой ФВ показана имплантация устройств.

Заключение

1. У пациентов с синдромом ДКМП различного генеза имплантация дефибриллятора является эффективным методом профилактики ВСС, в том числе первичной: за счет оправданных шоков (у 18,2% больных при среднем сроке наблюдения 16 [6; 37] мес.)

показатели летальности (19,7%), “смерть+трансплантация” (22,7%) и ВСС (1,5%) не превысили таковые у достоверно менее тяжелых больных без устройств (с более высокой ФВ и лучшим ответом на лечение). Высокий ФК ХСН и плохой непосредственный ответ на лечение явились наиболее значимыми предикторами общей летальности у всех больных с ДКМП.

2. В качестве самостоятельного фактора риска ВСС и критерия для отбора на имплантацию дефибриллятора необходимо использовать первичную (генетическую) природу ДКМП, в том числе при отсутствии установленного на момент имплантации генетического диагноза (ОР 1,58, ОШ 10,93, чувствительность в предсказании ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов 94,1%, отрицательная предсказательная ценность 99,2%).

3. Наличие генетической составляющей синдрома ДКМП явилось более значимым предиктором аритмических событий, чем ФВ: оправданные шоки развивались у больных с достоверно более высокой ФВ, а также с достоверно меньшими размерами левого желудочка. Значение исходной ФВ менее 35%, а также более жесткий критерий (ФВ менее 26%) не обладает высокой предсказательной ценностью в отношении ВСС/оправданных шоков дефибриллятора.

4. Максимальная частота оправданных срабатываний ИКД отмечается при сочетании генетической и воспалительной природы ДКМП (33,3%, ОР ВСС/

срабатываний 3,37, ОШ 7,71, отрицательная предсказательная ценность 96,5%), отсутствие шоков — при изолированном миокардите, по поводу которого проводится адекватная базисная терапия. У больных с изолированным миокардитом и низкой ФВ решение об имплантации дефибриллятора может быть отложено в отсутствие более жестких предикторов ВСС до получения результатов лечения.

5. Предикторами ВСС/оправданных срабатываний дефибрилляторов с достоверной диагностической значимостью являются также злокачественные желудочковые нарушения ритма на момент имплантации: эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ в анамнезе (ОР 18, ОШ 26,5, специфичность 98,1%) и наличие пробежек неу-

стойчивой ЖТ (ОР 1,43, чувствительность и отрицательная предсказательная ценность 100%). Не установлено высокой прогностической значимости частой (более 1000/сутки) желудочковой экстрасистолии.

6. В качестве кандидатов в предикторы ВСС/срабатываний дефибрилляторов и критериев отбора на ИКД-терапию, которые требуют дополнительного изучения, должны рассматриваться снижение вольтажа комплекса QRS и отсутствие признаков гипертрофии левого желудочка на ЭКГ (отрицательная предсказательная ценность 92,8% и 95,6% соответственно).

7. Предложен алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию.

Литература

- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1564-75.
- Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, et al. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. *Circ Heart Fail.* 2013; 6 (5): 913-21. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120.
- Morentin B, Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64 (1): 28-34. DOI: 10.1016/j.recsep.2010.07.002.
- Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16 (3): 317-24. DOI: 10.1002/ejhf.16.
- Elliott P, Charron P, Blanes JR, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Pilot Investigators. *Eur Heart J.* 2016; 37 (2): 164-73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv497.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36 (41): 2793-867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352 (3): 225-37.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016; 375 (13): 1221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
- Wolff G, Lin Y, Karathanos A, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106 (7): 501-13. DOI: 10.1007/s00392-017-1079-0.
- Cavalcanti R, Aboul-Hosn N, Morales G, Abdel-Latif A. Implantable Cardioverter Defibrillator for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Angiology.* 2017; 3319717710851. DOI: 10.1177/0003319717710851.
- Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28 (6): 659-65. DOI: 10.1111/jce.13204.
- Akel T, Lafferty J. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2017; 35 (3). DOI: 10.1111/1755-5922.12253.
- Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (18): 1879-89. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021.
- Demming T, Sandrock S, Kuhn C, et al. Deceleration capacity: A novel predictor for total mortality in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016; 221: 289-93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.205.
- Sedov AV, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Non-invasive electrophysiological markers of higher risk for fatal outcomes in dilation cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 2 (142): 50-61. (In Russ.) Sedov A.V., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 2 (142): 50-61. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-50-61.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Ter Arkh.* 2011; 83 (9): 41-8. (In Russ.) Blagova O.V., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив.* 2011; 83 (9): 41-8.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016; 37 (23): 1850-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
- Schliamser JE, Kadish AH, Subacius H, et al. DEFINITE Investigators. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm.* 2013; 10 (6): 838-46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
- Grimm W, Timmesfeld N, Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Europace.* 2013; 15 (11): 1594-600. DOI: 10.1093/europace/eut097.
- Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (5): 856-63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.014.
- Piers SR, Everaerts K, van der Geest RJ, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2015 Oct; 12 (10): 2106-14. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.026.
- Gaztanaga J, Paruchuri V, Elias E, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (7): 1063-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.06.059.
- Memon S, Ganga HV, Kluger J. Late Gadolinium Enhancement in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39 (7): 731-47. DOI: 10.1111/pace.12873.
- Halliday BP, Gulati A, Ali A, et al. Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2017; 135 (22): 2106-15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026910.
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (1): 28-38. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.
- Arbustini E, Disertori M, Narula J. Primary Prevention of Sudden Arrhythmic Death in Dilated Cardiomyopathy: Current Guidelines and Risk Stratification. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (1): 39-43. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.11.009.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. DCMP as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 1 (129): 7-19. (In Russ.) Blagova O.V., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-положительных и вирус-негативных больных. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 1 (129): 7-19. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.