

Мельник Наталья Валерьевна

Прогностическая значимость новых неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти (турбулентность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т) у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

14.01.05 — кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный
Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сулимов Виталий Андреевич

Официальные оппоненты:

Макаров Леонид Михайлович – доктор медицинских наук, ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» России, центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков, руководитель центра, профессор;

Стеклов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, отделение интервенционной аритмологии, начальник отделения.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____ 2020г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___»_____20 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС) остается одной из самых актуальных задач кардиологии. Особенное значение она имеет у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), где около половины летальных исходов происходит внезапно [Myerburg et al., 2012]. Современные методы лечения, включающие адекватную и своевременную реваскуляризацию, медикаментозную терапию ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), наряду с влиянием на течение основного заболевания и его осложнений, позволяют уменьшить и риск ВСС [Priori et al., 2015]. Вместе с тем, существующие рекомендации к терапии «последнего рубежа защиты» - имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКД) - в последние годы подвергаются критике, особенно актуальной в случае первичной профилактики ВСС [Beggs et al., 2018; Katriotis et al., 2018]. К сожалению, современные показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, к которым относится снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 35% и наличие ХСН II-III функционального класса (ФК), обеспечивают «востребованность» в ИКД-терапии лишь у 1,1% пациентов в год [Sabbag et al., 2015]. В качестве главной причины такого диссонанса обсуждаются существенные изменения в терапии ИБС и ХСН в настоящее время по сравнению с периодом рубежа XX-XXI веков, когда были проведены основные клинические исследования по ИКД, положенные в основу современных рекомендаций [Priori et al., 2015]. Разработка новых методов стратификации риска ВСС при ИБС позволит уменьшить число необоснованных имплантаций ИКД. Круг обсуждаемых «кандидатов» на роль таких методов достаточно широк и включает в себя как попытки комбинированной оценки риска с помощью традиционных инструментальных и клинических данных [Rodríguez-Mañero et al., 2016; van Rees et al., 2012], так и применение новых методик - от дополнительных способов анализа электрокардиограммы (неинвазивные электрофизиологические методы), до магнитно-резонансной томографии сердца. Электрокардиографические методы представляют особенный интерес в виду их доступности и простоты. Такие показатели, как турбулентность ритма сердца (ТРС), микровольтная альтернация зубца Т (МАЗТ), мощность замедления/ускорения ритма (deceleration/acceleration capacity) (DC/AC) в целом ряде исследований продемонстрировали возможность их использования для оценки прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ)

[Громова О.И. и соавт., 2015; Окишева и соавт., 2010]. В то же время возможность применения данных методов с прогностической целью у пациентов с ИКД изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить возможности использования неинвазивных электрофизиологических показателей (микровольтная альтернация Т-зубца, турбулентность ритма сердца, мощность ускорения/замедления ритма) в стратификации риска фатальных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором.

Задачи исследования:

1. Сравнить ТРС, DC/AC, мАЗТ у пациентов с ИБС, имеющих показания к первичной и вторичной профилактике ВСС.
2. Сравнить ТРС, DC/AC, мАЗТ у пациентов с ИБС и ИКД с различными исходами в течение 30 месяцев наблюдения.
3. Определить диагностическую ценность неинвазивных электрофизиологических показателей в прогнозировании летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД в сравнении с традиционными предикторами.
4. Оценить диагностическую значимость неинвазивных электрофизиологических показателей в стратификации риска аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД в сравнении с традиционными предикторами.
5. Выявить независимые предикторы летального исхода и аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД.

Научная новизна исследования:

1. Впервые в группе пациентов, однородной по этиологии заболевания, выполнена комплексная оценка прогностической значимости неинвазивных электрофизиологических показателей. Показано, что они имеют различное прогностическое значение в плане стратификации риска летального исхода и аритмических событий.
2. Впервые у пациентов с ИБС и ИКД изучено прогностическое значение DC. Показано, что данный показатель обладает высокой отрицательной прогностической значимостью, а также 80% чувствительностью и 70% специфичностью в

прогнозировании риска летального исхода. Впервые продемонстрировано, что DC не позволяет прогнозировать аритмические события в данной группе пациентов.

3. Впервые показано, что рестриктивный тип диастолической дисфункции имеет неблагоприятное значение у пациентов с ИБС и ИКД как для прогнозирования летального исхода, так и аритмических событий.

4. Впервые продемонстрировано, что политопный характер желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) является предиктором аритмических событий у пациентов с ИБС, ИКД и синусовым ритмом.

5. Впервые у пациентов с ИБС и ИКД сопоставлено прогностическое значение электрокардиографических и «гуморальных» предикторов летального исхода и аритмических событий. Показано, что прогностическое значение нарушения клубочковой фильтрации имеет большее значение, по сравнению с неинвазивными электрофизиологическими показателями в стратификации риска летального исхода в течение 30 месяцев, а уровень холестерина крови является независимым предиктором аритмических событий у данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Впервые предложено использовать политопный характер ЖЭ и уровень холестерина крови в качестве независимых предикторов аритмических событий у пациентов с ИБС, ИКД и синусовым ритмом.

2. Впервые у больных с ИБС и ИКД рекомендовано применять значения креатинина крови, DC и ТРС для стратификации риска летального исхода в течение 30 месяцев. Впервые предложено использовать DC и ТРС в данной группе больных преимущественно для выявления пациентов с благоприятным прогнозом, а уровень креатинина крови выше 1,67 мг/дл как предиктор фатального исхода.

3. Впервые у пациентов с ИБС и ИКД для прогнозирования риска летального исхода и аритмических событий использован временной анализ МАЗТ. Показано, что у больных с ИБС, имеющих показания к имплантации ИКД, МАЗТ, определяемая в различных физиологических условиях (сон, физическая активность), имеет различное значение, но уступает уровню креатинина крови и показателям, отражающим вегетативный дисбаланс, в стратификации риска летального исхода, а также оценке количества морфологий ЖЭ и уровню холестерина крови в прогнозировании аритмических событий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ИБС и ИКД патологические значения ТРС и DC менее 2,4 мс являются предикторами высокого риска летального исхода. Нормальные значения ТРС и DC более 4,5 мс свидетельствуют о благоприятном прогнозе у больных с ИБС и высоким риском ВСС при наличии ИКД.

2. У пациентов с ИБС и ИКД полиморфный характер ЖЭ и высокий уровень общего холестерина крови являются независимыми предикторами жизнеугрожающих аритмий. Патологические значения неинвазивных электрофизиологических маркеров не позволяют прогнозировать развитие жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС и ИКД.

3. Независимым фактором риска летального исхода от всех причин у пациентов с ИБС и показаниями к имплантации ИКД является уровень креатинина крови более 1,67 мг/дл.

Степень достоверности и апробация результатов. Апробация работы проведена 3 сентября 2019 года на заседании кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 2 от 2019 г.

Материалы диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016 год; Санкт-Петербург, 2017 год), VII Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2017 год), конференции IX Захарьинские чтения (Москва, 2019).

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, наборе материала исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 - «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, 3,4,7 и 13 пунктам паспорта специальности.

Внедрение результатов исследования. Методика холтеровского мониторинга с оценкой ТРС, мАЗТ и DC/AC у пациентов с ИБС перед имплантацией ИКД внедрена в практику работы Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации (2 – оригинальные).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения и 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования; выводы, практические рекомендации, библиографии. Диссертация написана на русском языке в объеме 145 страниц, иллюстрирована 44 таблицами, 14 рисунками. В библиографии указаны 152 источника литературы, из них 29 отечественных и 123 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с 2013 по 2016 гг. Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие ИМ в анамнезе, перенесенный не ранее, чем за 40 дней до включения в исследование; наличие одного из показаний к имплантации ИКД; подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения пациентов в исследование были: наличие постоянной формы фибрилляции или трепетания предсердий, наличие постоянной атриовентрикулярной блокады II-III степени; наличие тяжелой сопутствующей патологии (диагностированная злокачественная опухоль любой локализации, гипертиреоз, некорректируемая анемия средней или тяжелой степени (уровень гемоглобина меньше 90 г/л); беременность; противопоказания к имплантации ИКД (ХСН IV ФК, рефрактерная к лекарственной терапии; выраженные психические заболевания), прием сердечных гликозидов.

Перед включением в исследование было обследовано 130 кандидатов на имплантацию ИКД. Обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации, результатов коронароангиографии, физикальный осмотр с определением показателей гемодинамики, проявлений сердечной недостаточности;

лабораторные обследования: биохимический анализ крови с определением уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), липидного спектра и уровня глюкозы; инструментальные методы исследования: ЭКГ, зарегистрированная в 12 отведениях; 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением показателей ТРС, мАЗТ, ВСР, DC/AC; ЭхоКГ.

Однако только 45 обследованных пациентов удовлетворяли всем критериям отбора и были включены в исследование (39 мужчин и 6 женщин). Средний возраст на момент включения составил 65 ± 11 лет. 90% пациентов перенесли ИМ с Q-зубцом, 10% - ИМ без Q-зубца.

Показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС имелись у 32 больных (71%), с целью вторичной профилактики – у 13 пациентов (29%). Большинство пациентов имели II и III ФК ХСН (73%, 33 человека), у 3 больных (7%) ХСН соответствовала I ФК. На момент включения в исследование жалоб на стенокардию не предъявлял ни один пациент. Данные коронарографии (КАГ) были известны для 35 больных (78% включенных в исследование). Остальным 11 пациентам КАГ не проводилась в связи с отсутствием признаков ишемии миокарда после перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда. В анамнезе реваскуляризация была проведена 24-м пациентам (53,1%) в сроки за 1 и более месяцев до включения в исследование. В 4-х случаях выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ), баллонная ангиопластика и стентирование двух КА - у 11 человек, одной артерии - у 8 пациентов. 75% пациентов имели ФВ ЛЖ менее 35%, при этом у 52% больных ФВ не превышала 30%. Среднее значение ФВ ЛЖ составило $29 [24;35]\%$, конечного диастолического объема ЛЖ (КДО) - $206 [170;255]$ мл. На момент включения всем пациентам проводилась лекарственная терапия, согласно рекомендациям по лечению ИБС и ХСН. Пациентам в группе первичной профилактики ВСС оптимальная медикаментозная терапия проводилась в течение трех и более месяцев до имплантации ИКД.

Из 45 пациентов, включенных в исследование, 5 больных (все из группы первичной профилактики) отказались от имплантации ИКД, однако не были исключены из исследования и наблюдались в те же сроки, что и остальные обследованные. Один пациент (также из группы первичной профилактики) умер внезапно на следующие сутки после включения в исследование, не дожив до имплантации ИКД. Он также не

исключался из анализа. Из 39 пациентов, давших согласие на оперативное вмешательство, через 1-7 дней после включения в исследование тридцати пяти больным были имплантированы двухкамерные ИКД, четырем - СРТ-Д (при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса с QRS более 150 мс, ФВ ЛЖ менее 35%, ХСН II-III ФК). Наблюдение за выжившими пациентами осуществлялось не менее, чем 30 месяцев (средний срок наблюдения составил 48 [42;51] месяцев, максимальный - 70 месяцев). Контроль системы ИКД проводили через 3, 6 и 12 месяцев, далее 1 раз в 6 месяцев, а также дополнительно в случае нанесения разряда ИКД или при появлении симптоматики, подозрительной на желудочковую тахикардию (синкопальные или пресинкопальные состояния, приступы сердцебиения). За пациентами, отказавшимися от имплантации ИКД, наблюдение осуществлялось дистанционно через 3, 6, 12 и далее каждые 6 месяцев – проводился телефонный опрос пациентов или их родственников на предмет возникновения конечных точек. Конечными точками в исследовании явились: летальный исход от любой причины; «аритмическая» конечная точка, включающая случаи оправданного срабатывания ИКД и ВСС у пациентов, в случаях, когда ИКД не был имплантирован.

Методика суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Запись ЭКГ в двух отведениях в течение 24 часов проводилась с помощью цифрового регистратора CardioMem CM 3000 (GeneralElectric, США). Проводилась оценка максимальной, минимальной и средней ЧСС в период сна и бодрствования, показателей ВСР, ТРС, МАЗТ, DC/AC, нарушений ритма сердца (ЖЭ, эпизодов устойчивой и неустойчивой ЖТ). Для оценки ВСР использовали показатели SDNN и pNN50, рассчитанные с помощью встроенного в программу метода временного анализа. SDNN - стандартное отклонение всех NN-интервалов (standard deviation of all normal RR intervals) при суточной записи ЭКГ по Холтеру. PNN50% (percentage of pairs of normal RR-intervals that differ by more than 50 ms) - отношение количество пар последовательных NN-интервалов, различающихся от соседних более чем на 50мс к общему числу NN-интервалов. ВСР характеризует изменчивость сердечного ритма, которая, как считается, отражает работу вегетативной нервной системы. ТРС рассчитывали автоматически с помощью программного анализа. Анализу подвергались участки ЭКГ, где ЖЭ имели индекс преждевременности >20%, а постэкстрасистолический интервал был длиннее среднего RR на 20% и более. При этом определяли параметры TO и TS. Патологическим

считалось значение $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR. При отсутствии ЖЭ, необходимых для анализа, ТРС считали нормальной (2 человека). К нарушению турбулентности I типа относили случаи, когда только один из показателей (ТО или TS) имел патологическое значение; при отклонении от нормы обоих значений говорили о нарушении ТРС 2 типа. МАЗТ определяли с помощью временного анализа методом модифицированной скользящей средней в двух холтеровских отведениях. Оценку МАЗТ проводили по ряду параметров: - максимальная МАЗТ в течение суток ($МАЗТ_{max}$); - МАЗТ при ЧСС 100 уд/мин или при максимальной ЧСС за сутки, если она не превышала 100 ударов в минуту ($МАЗТ_{100}$); - значение МАЗТ в 05.00 часов ($МАЗТ_{05.00}$). - Для всех измеренных показателей при равной МАЗТ отбирались значения с минимальным уровнем шума. Также из анализа исключались участки записи с высоким уровнем шума, если таковые автоматически не отбраковывались при программной обработке результатов мониторинга. Каждый из трех показателей оценивался в двух холтеровских отведениях при факторе актуализации (ФА) 1/8 и 1/32 (фактор, определяющий чувствительность метода с помощью ограничения допустимого различия в морфологии комплексов QRS). Суммарно для каждого пациента оценивалось 12 показателей МАЗТ.

DC/AC рассчитывали с помощью программного обеспечения, автоматически анализируя эпизоды замедления (deceleration, DC) и ускорения (acceleration, AC) ритма. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $DC > 4,5$ мс, свидетельствующим о среднем риске – DC в диапазоне 2,6 - 4,5 мс, о высоком риске - $DC \leq 2,5$ мс.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS версии 17.0. Данные описательной статистики количественных переменных представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для качественных переменных представлены частота и доля в выборке. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Проверка распределения на нормальность не проводилась в виду малого объема выборок ($N < 30$). Уровень значимости $p < 0,05$ во всех вышеописанных сравнениях считали достаточным для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,1$ разницу между величинами

расценивали как статистически не достоверную; при $0,1 > p > 0,05$ - как имеющую тенденцию к статистическим различиям. Для оценки возможности прогнозирования событий по различным переменным использовался ROC-анализ. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии.

Результаты исследования

За время наблюдения (48 [42;51] месяцев) от различных причин умерло 10 пациентов, включенных в исследование (рисунок 1): трое пациентов (6,6%) умерло в течение первого года наблюдения. Один пациент скончался внезапно до имплантации ИКД (ВСС). В двух других случаях причиной летального исхода были **не сердечно-сосудистые** заболевания: спаечная кишечная непроходимость и ранее не диагностированный рак простаты; позже 12 месяцев скончалось 7 человек (15%). В 5 случаях причиной смерти явилось **прогрессирование ХСН** с развитием полиорганной недостаточности и в 2 случаях - **летальный ИМ**, один из них у пациента, отказавшегося от имплантации ИКД. В целом среди 5-ти пациентов, отказавшихся от имплантации ИКД, других летальных исходов за время наблюдения не было, 4 больных на момент окончания наблюдения были живы. Оба пациента, умерших от ИМ, в анамнезе перенесли реваскуляризацию миокарда (1 пациент – АКШ, 1 - стентирование).

Оправданные срабатывания ИКД возникли у 12 больных (30,7%) (рисунок 2): у 8 пациентов из группы первичной профилактики и у 4-х из группы вторичной профилактики; у 7 больных в течение первого года наблюдения (17,9 %), у 4 (10,2%) – в течение второго года и у одного (2,5%) - после 12 месяцев от включения в исследование. Причиной срабатывания ИКД явилась устойчивая желудочковая тахикардия у 5 больных, фибрилляция желудочков – у 7 больных. Желудочковые нарушения ритма купированы разрядом ИКД у 8-ми пациентов, у 4-х – антитахикардической стимуляцией (АТС). Таким образом, **аритмическая конечная точка** (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена **в 13 случаях** (28,9%).



Рисунок 1. Распределение причин летальных исходов у пациентов с ИКД и ИБС (количество пациентов и доля от общего числа больных)

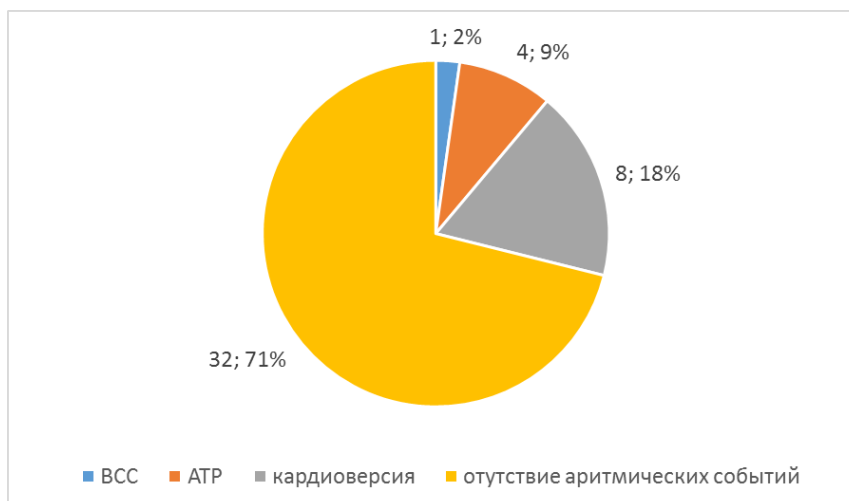


Рисунок 2. Структура аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД (количество пациентов и доля от общего числа больных)

При анализе выживаемости пациенты, имевшие обоснованные эпизоды ИКД-терапии и впоследствии умершие, включались в группы как летального исхода, так и аритмической конечной точки.

При сопоставлении клинических характеристик умерших и выживших пациентов не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, давности и виду ИМ, наличию пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и реваскуляризации в анамнезе, функциональному классу ХСН, сопутствующим заболеваниям, доле пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС. Проводимая медикаментозная терапия также была сопоставима. Также не выявлено различий по данным показателям в подгруппах пациентов, достигших и не достигших «аритмической конечной точки».

При сопоставлении инструментальных данных как в группах выживших/умерших пациентов, так и в группах с аритмической конечной точкой/без аритмической конечной точки, не выявлено различий в длительности интервалов PQ и скорректированного QT, ширине комплекса QRS на ЭКГ, величинах конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ, конечного диастолического размеров ЛЖ. Среди умерших больных достоверно чаще встречался рестриктивный тип нарушения диастолической функции, среднее значение отношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A) было достоверно выше, чем у выживших пациентов ($p=0,018$) (таблица 1). У больных, достигших аритмической конечной точки, соотношение E/A также оказалось достоверно выше по сравнению с пациентами без аритмических событий ($p=0,023$), что говорит о более высокой частоте рестриктивных нарушений (таблица 2).

Таблица 1. Сравнение лабораторно-инструментальных данных выживших и умерших пациентов

Показатель	Среднее значение у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение у умерших пациентов (n=10)	P
Е/А	0,9[0,7;1,7]	2,2[1,8;3,3]	0,018
Абсолютное значение DC, мс	3,3 [1,85;5,40]	1,25 [0,48;2,23]	0,016
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	12 (34%)	8 (80%)	0,024
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	12 (34%)	2 (20%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	11 (32%)	0	
Нарушения ТРС всех типов	26 (74%)	10 (100%)	0,016
Изолированное нарушение ТО	9 (26%)	2 (20%)	0,017
Нарушение ТО и TS	10 (29%)	8 (80%)	0,009
Среднее значение ТО	0,0 [-0,01;0,0]	0,0 [0,00; 0,0125]	0,037
МАЗТ₁₀₀ (1 канал, ФА 1/8)	27 [21;38]	18 [9;28]	0,05
МАЗТ_{05:00} (2 канал, ФА 1/32)	7 [5;9]	10 [8;14]	0,04
Креатинин, мг/дл	1,19 [1,05;1,45]	1,92 [1,46;2,68]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м²	59 [50;71]	37 [26; 53]	0,002
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,43 [0,30;0,66]	0,19 [0,13;0,32]	0,007

Таблица 2. Сравнение лабораторно-инструментальных данных пациентов с аритмическими событиями и без них

Показатель	Среднее значение у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	P
Е/А	0,8[0,6;1,7]	2,2[1,7;2,6]	0,023
Мономорфные ЖЭ	25 (78%)	3 (23%)	0,001
Полиморфные ЖЭ	7 (22%)	10 (77%)	
мАЭТ ₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8)	25 [22;37]	19 [13;26]	0,04
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,6; 4,5]	4,6 [4,0; 5,5]	0,026

По результатам ХМ, пациенты с благоприятными и неблагоприятными исходами достоверно не различались по средним величинам максимальной, минимальной и средней ЧСС днем и ночью, суточному количеству ЖЭ и наличию эпизодов НУЖТ. Среднее суточное количество ЖЭ, число их морфологий и доля больных с НУЖТ у умерших и выживших пациентов достоверно не различались. Группа пациентов, достигших аритмической конечной точки (ВСС или оправданное срабатывание ИКД), достоверно отличалась от группы больных без аритмических событий по частоте выявления полиморфной ЖЭ (78% против 22%, $p=0,001$) (таблица 2).

Средний уровень DC в общей группе пациентов составил 3,0 [0,95;4,35] мс, AC - 6,1[-8,6;-4,0] мс. При этом у 75,5% больных значения DC были в зоне высокого и среднего риска. Исходные средние значения DC и AC у больных, имевших показания к первичной и вторичной профилактике ВСС, а также частота выявления DC в зонах, соответствующих различной степени риска, не различались. Выявлены достоверные различия в средних значениях DC между выжившими и умершими пациентами ($p=0,024$) (таблица 1). Большинство умерших пациентов (80%) по уровню DC находились в группе высокого риска, остальные 20% находились в группе среднего риска, тогда как среди выживших пациентов распределение по группам высокого, среднего и низкого риска было примерно одинаковым (34, 34 и 32% соответственно). **Из больных, имевших DC в зоне низкого риска (11 пациентов), ни один человек за время наблюдения не умер.** Средние значения AC в группах умерших и выживших не

различались. Показатели DC и AC в группах пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, не различались.

Не выявлено различий в показателях TPC у больных, имевших показания к первичной и вторичной профилактике ВСС, тогда как у **выживших и умерших** пациентов TPC различались достоверно: у всех умерших пациентов определялось патологическое значение TO($p=0,024$), а патологическое значение TS выявлено в 80% случаев. У выживших больных средние значения TO были достоверно ниже, а любые нарушения TPC и, особенно, нарушения второго типа выявлялись достоверно реже (таблица 1). **Ни один из 11 пациентов, имевших нормальную TPC, за время наблюдения не умер.** Показатели VCP у умерших и выживших пациентов различались недостоверно. Показатели TPC и VCP в группах с **аритмическими событиями** и без таковых значимо не различались.

Средние значения ни одного из показателей мАЗТ в группах первичной и вторичной профилактики не различались достоверно. При сопоставлении мАЗТ у больных с различными исходами выявлено:

- средние значения **мАЗТ_{05:00}** (измеренная в ранние предутренние часы) во втором мониторинговом отведении при ФА 1/32, были достоверно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими (10 [8;14] мкВ против 7[5;9]мкВ, $p=0,04$) (таблица 1);

- средняя **мАЗТ₁₀₀** (измеренная при ЧСС 100 уд/мин), неожиданно оказалась достоверно ниже у больных с аритмическими событиями по сравнению с лицами, не достигшими конечной точки (19 [13;26] мкВ против 25 [22;37]мкВ во втором отведении при ФА 1/8, $p=0,04$) и также ниже, но на грани достоверности у умерших по сравнению с выжившими (18 [9;28] мкВ против 27 [21;38] мкВ, первое отведение, ФА 1/8, $p=0,05$) (таблицы 1,2).

- максимальные значения мАЗТ за сутки (**мАЗТ_{max}**) в группах выживших/умерших и достигших/не достигших аритмической конечной точки пациентов не различались.

Умершие пациенты отличались худшими показателями функции почек: (достоверно более высоким средним уровнем креатинина крови($p<0,001$) и более низкой СКФ($p=0,002$)), а также более низкими средними значениями ХС-ЛПОНП по сравнению с выжившими больными($p=0,007$) (таблица 1). Больные с аритмическими событиями имели показатели почечной функции, сопоставимые с показателями у лиц, не

достигших аритмической конечной точки, однако отличались достоверно более высоким уровнем общего холестерина ($p=0,026$) (таблица 2).

Для сравнения значимости в прогнозировании летального исхода и аритмических событий у больных с ИБС и ИКД различных инструментальных и лабораторных маркеров был проведен ROC-анализ, в который включены показатели, имевшие статистически значимые отличия у лиц с разными исходами.

Наиболее высокой прогностической способностью в отношении летального исхода обладал уровень креатинина крови ($AUC=0,874$) (таблица 3). Неинвазивные электрофизиологические предикторы DC и TO уступали в точности прогнозирования биохимическим показателям (AUC соответственно 0,75 и 0,711). Также хорошая прогностическая способность в отношении летального исхода отмечена у показателя E/A ($AUC=0,836$). Сила математической модели с использованием $MAZT_{05:00}$ для прогнозирования летального исхода была меньше (AUC 0,711). В прогнозировании аритмических событий наиболее значимым показателем оказалось отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка ($AUC=0,789$) (таблица 4). Уровень холестерина продемонстрировал меньшую силу математической модели ($AUC=0,727$). Как и для прогнозирования летального исхода, $MAZT_{100}$ отличалась невысокой предсказательной силой и в отношении аритмических событий ($AUC=0,7$).

Таблица 3. Сравнение точности прогнозирования летального исхода у больных с ИБС и ИКД при использовании лабораторных и инструментальных показателей (ROC-анализ)

Показатель	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность
Креатинин	0,874	1,67 мг/дл	77,8%	93,9%
E/A	0,836	1,75	80%	77,3%
СКФ	0,833	42,5 мл/мин/ 1,73м ²	77,8%	97%
DC	0,75	2,4 мс	80%	69,7%
TO	0,711	0,005%	40%	77,4%
MAZT_{05:00} (2 канал, ФА 1/32)	0,711	8,5 мкВ	70%	66,7%

Таблица 4. Сравнение точности прогнозирования аритмических событий у больных с ИБС и ИКД при использовании инструментальных и лабораторных показателей (ROC-анализ)

Показатель	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность
Е/А	0,789	1,6	86%	75%
Общий холестерин	0,727	4,18 ммоль/л	73%	64%
МАЗТ₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8)	0,700	21 мкВ	61,5%	77,4%

Для выявления факторов риска возникновения аритмической конечной точки и летального исхода был проведен многофакторный анализ. В уравнение линейной регрессии были включены показатели, продемонстрировавшие свою значимость при однофакторном регрессионном анализе. Для **общей летальности** ими явились: уровень креатинина крови, нарушение ТРС, нарушение ТО, степень риска по DC, Е/А (таблица 5). Для **аритмической конечной точки** при однофакторном анализе значимыми предикторами неблагоприятного исхода явились: количество морфологий ЖЭ, уровень общего холестерина крови, значение мТWA₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8) больше/меньше 21мкВ (таблица 6). При однофакторном регрессионном анализе в нашей когорте пациентов не продемонстрировали свою значимость в плане стратификации риска летального исхода или аритмических событий такие традиционные маркеры как ФВ, класс ХСН, ВСР, количество ЖЭ, наличие НУЖТ при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, нарушений ритма в анамнезе. При многофакторном анализе (таблицы 5,6) только уровень креатинина крови явился независимым фактором риска летального исхода, а независимыми предикторами наступления аритмической конечной точки (ВСС + оправданные срабатывания ИКД) оказались и наличие политопной ЖЭ, и уровень общего холестерина.

Таблица 5. Факторы риска наступления летального исхода у больных с ИБС и ИКД (однофакторный и многофакторный анализ)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	95% ДИ для β	P	β	95% ДИ для β	P
Креатинин крови	0,500	0,309-0,692	<0,001	0,500	0,187–0,813	0,003
Нарушение ТРС	0,235	0,77-0,393	0,004	0,087	-0,233–0,408	0,576
Риск по DC	0,218	0,065-0,371	0,006	0,060	-0,141–0,261	0,541
Нарушение ТО	0,357	0,082-0,633	0,012	-0,104	-0,617–0,409	0,677
Е/А	0,187	0,036-0,338	0,017	0,083	-0,084–0,250	0,311

β - регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии, ДИ - доверительный интервал, p - уровень статистической достоверности

Таблица 42. Факторы риска аритмических событий у больных с ИБС и ИКД (однофакторный и многофакторный анализ)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	95% ДИ для β	P	β	95% ДИ для β	P
Полиморфная ЖЭ	0,514	0,262-0,766	p<0,001	0,442	0,215–0,669	p<0,001
мТВА ₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8) больше/меньше 21мкВ	-0,361	-0,639 – -0,83	0,012	-0,201	-0,434–0,033	0,090
Уровень общего холестерина крови	0,163	0,022-0,304	0,025	0,155	0,028–0,282	0,018

β - регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии, ДИ - доверительный интервал, p - уровень статистической достоверности

При расчете отношения шансов самый высокий риск наступления **летального исхода** продемонстрировало повышение уровня креатинина крови (таблица 7). Нарушения ТРС 2 типа и DC менее 2,4 мс показали равное увеличение степени риска, а повышение риска при Е/А более 1,75 оказалось статистически недостоверным. Полиморфный характер ЖЭ был сопряжен с большей степенью риска аритмических

событий по сравнению с уровнем общего холестерина крови более 4,2 ммоль/л (отношение шансов 13,3 против 4,85 соответственно) (таблица 8).

Таблица 7. Факторы, увеличивающие риск наступления летального исхода у больных с ИБС и ИКД (отношение шансов)

Показатель	Однофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P
Креатинин больше 1,67мг/дл	54,25	6,49- 455,85	<0,0001
Нарушение ТРС 2 типа	9,20	1,65- 51,41	0,009
DC<2,4 мс	9,20	1,65- 51,41	0,009
E/A >1,75	8,57	0,80- 91,76	0,125

Таблица 8. Факторы, увеличивающие риск аритмической конечной точки у больных с ИБС и ИКД (отношение шансов)

Показатель	Однофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P
Полиморфная ЖЭ	13,3	2,78- 64,26	0,001
Общий холестерин >4,18ммоль/л	4,85	1,06- 22,15	0,043

Выводы:

1. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и синусовым ритмом, имеющих показания к первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти с помощью имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, показатели турбулентности ритма сердца, мощности замедления/ускорения сердечного ритма и микровольтной альтернации Т-зубца достоверно не различаются.

2. Пациенты с ишемической болезнью сердца, умершие в течение 30 месяцев после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, по сравнению с выжившими исходно характеризуются достоверно более низкими средними значениями мощности замедления сердечного ритма (1,25 [0,48;2,23] мс против 3,3 [1,85;5,40] мс, $p=0,016$), более частым выявлением значений мощности замедления сердечного ритма в зоне высокого риска (80% против 29%, $p=0,024$) и нарушений турбулентности ритма сердца второго типа (80%

против 29%, $p=0,009$), более высокими средними значениями начала турбулентности ($p=0,037$), микровольтной альтернации Т-зубца в утренние часы (10 [8;14] мкВ против 7 [5;9] мкВ, $p=0,04$), отношением скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка 2,2 [1,8;3,3] против 0,9[0,7;1,7], $p=0,018$), креатинина крови (1,92 [1,46;2,68] мг/дл против 1,19 [1,05;1,45] мг/дл, $p<0,001$) и более низкой скорости клубочковой фильтрации (37 [26;53] мл/мин/1,73м² против 59 [50;71] мл/мин/1,73 м², $p=0,002$) при сопоставимой фракции выброса левого желудочка.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца, имплантированным кардиовертером-дефибриллятором и аритмическими событиями по сравнению с больными, не достигшими аритмической конечной точки, достоверно чаще выявляется полиморфная желудочковая экстрасистолия (77% против 22%, $p=0,001$), меньше средние значения микровольтной альтернации Т-зубца при ЧСС 100/минуту (19 [13;26] мкВ против 25 [22;37] мкВ, $p=0,04$), выше средний уровень холестерина крови (4,6 [4,0; 5,5] ммоль/л против 3,9 [3,6; 4,5] ммоль/л, $p=0,026$) и отношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка 2,2[1,7;2,6] против 0,8[0,6;1,7], $p=0,023$) при сопоставимых значениях фракции выброса левого желудочка и показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс (турбулентности ритма сердца, мощности замедления/ускорения сердечного ритма, вариабельности сердечного ритма).

4. Мощность замедления сердечного ритма и турбулентность ритма сердца характеризуются высокой отрицательной прогностической значимостью при стратификации риска летального исхода у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Положительная прогностическая значимость для летального исхода у неинвазивных электрофизиологических показателей умеренная (AUC 0,75-0,711) и уступает уровню креатинина крови и отношению скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка (AUC 0,874-0,836). Среди электрокардиографических предикторов наибольшее значение имеет мощность замедления сердечного ритма, снижение которого менее 2,4 мс позволяет прогнозировать летальный исход с чувствительностью 80% и специфичностью 70%.

5. Неинвазивные электрофизиологические предикторы, характеризующие вегетативный дисбаланс (турбулентность, вариабельность сердечного ритма и мощность замедления\ускорения сердечного ритма), не позволяют прогнозировать наступление

аритмических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

6. Предикторами летального исхода у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором при однофакторном анализе являются уровень креатинина крови выше 1,67 мг/дл, нарушение турбулентности ритма сердца второго типа и мощность замедления сердечного ритма менее 2,4 мс, но только уровень креатинина крови является независимым предиктором для данного исхода. Независимые предикторы аритмических событий у этой категории больных - полиморфная желудочковая экстрасистолия и холестерин крови выше 4,2 ммоль/л.

Практические рекомендации:

1. Для оценки риска летального исхода у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, синусовым ритмом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором рекомендуется учитывать показатели креатинина крови, мощности замедления сердечного ритма и турбулентности ритма сердца. Повышение уровня креатинина крови более 1,67 мг/дл позволяет прогнозировать летальный исход в течение 30 месяцев с чувствительностью 78% и специфичностью 94%. Значения мощности замедления сердечного ритма более 4,5 мс и нормальная турбулентность ритма сердца свидетельствуют о благоприятном прогнозе для жизни пациента. Напротив, снижение мощности замедления ритма сердца менее 2,4 мс и нарушение турбулентности ритма сердца второго типа могут использоваться как дополнительные предикторы летального исхода.

2. При оценке риска аритмических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, синусовым ритмом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в течение 30 месяцев рекомендуется учитывать количество морфологий желудочковых экстрасистол и уровень холестерина крови. Политопный характер желудочковой экстрасистолии увеличивает риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий в 13 раз, а значение холестерина крови более 4,18 ммоль/л - в 4,9 раза (чувствительность 73%, специфичность 64%).

3. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом не рекомендуется использовать показатели вегетативной дисфункции (турбулентность ритма сердца, мощность замедления сердечного ритма, вариабельность сердечного ритма) для

стратификации риска оправданных срабатываний имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Царегородцев Д.А., Седов А.В., Мельник Н.В., Окишева Е.А., Сулимов В.А. Новые возможности применения неинвазивных электрофизиологических предикторов внезапной сердечной смерти: прогнозирование эффективности и безопасности антиаритмической терапии. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8. № 6. С. 114-121.
2. Мельник Н.В. Профилактика внезапной сердечной смерти с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов: анализ крупных клинических исследований и рекомендаций Европейского общества кардиологов (2015 г.). // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. Т. 14. № 2. С. 72-79. (обзор литературы)
3. Мельник Н.В., Сулимов В.А., Царегородцев Д.А.. Предикторы аритмических событий и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г. Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. С. 114.
4. Мельник Н.В., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А.. Предикторы аритмических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. // Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов, г. Москва, 1-3 июня 2017 г. С. 209.
5. Мельник Н.В., Царегородцев Д.А., Ильич И.Л., Хамнагадаев И.А., Сулимов В.А.. Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей. // **Consilium Medicum. 2019;** (01): 36-45.
6. Мельник Н.В., Царегородцев Д.А. Турбулентность и мощность замедления сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. // **Российский кардиологический журнал. 2019;**(7):19-25.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АТС	антитахикардитическая стимуляция
ВСП	вариабельность сердечного ритма
ВСС	внезапная сердечная смерть
ДИ	доверительный интервал
ЖЭ	желудочковые экстрасистолы
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	инфаркт миокарда
КАГ	коронароангиография
КДО	конечный диастолический объем
ЛЖ	левый желудочек
МАЗТ	микровольтная альтернация Т-зубца; МАЗТ _{max} - максимальная МАЗТ в течение суток; МАЗТ ₁₀₀ - МАЗТ при ЧСС 100 уд/мин или при максимальной ЧСС за сутки, если она не превышала 100 ударов в минуту; МАЗТ _{05:00} - значение МАЗТ в 05.00 часов
ОШ	отношение шансов
СРТ-Д	сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТРС	турбулентность ритма сердца
ФА	фактор актуализации
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
АС	мощность ускорения ритма сердца (acceleration capacity)
AUC	area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой
DC	мощность замедления ритма сердца (deceleration capacity)
Е/А	отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка
ТО	начало турбулентности (turbulence onset)
TS	наклон турбулентности (turbulence slope)