

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мельник Наталья Валерьевна

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

14.01.05 — кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор В.А. Сулимов

Москва, 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Проблема внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	9
1.2 Возможности профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	14
1.3 Предикторы ВСС и эффективность ИКД-терапии у больных с ИБС.....	18
1.4 Неинвазивные электрофизиологические предикторы ВСС у пациентов с ИБС и ИКД	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	39
2.2 Методика обследования пациентов.....	47
2.2.1. Методика суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.....	52
2.2.2. Методика проведения эхокардиографии.....	53
2.2.3. Методика проведения биохимического анализа крови.....	54
2.3. Методы статистической обработки данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	57
3.1 Клинические исходы у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ИКД.....	57
3.2 Сравнительная характеристика пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходами	62
3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с ИБС и ИКД с различными исходами.....	62

3.2.2 Сравнение результатов инструментального обследования пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходам.....	69
3.2.3 Сравнение неинвазивных электрофизиологических показателей у пациентов с ИБС и ИКД с различными исходами.....	72
3.2.4 Сравнение результатов лабораторного обследования пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходам.	87
3.3 Сравнение прогностической значимости инструментальных и лабораторных показателей у больных с ИБС и ИКД.....	91
3.4 Анализ влияния различных факторов на время наступления конечной точки у больных с ИБС и ИКД.....	93
3.5 Выявление факторов риска наступления летального исхода и аритмической конечной точки (однофакторный и многофакторный анализ).....	100
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. 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 [125]. 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 [118]. Вместе с тем, существующие рекомендации к терапии «последнего рубежа защиты» - имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКД) - в последние годы подвергаются критике [41,86,129], особенно актуальной в случае первичной профилактики ВСС. 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 [129]. 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 [118]. 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 [126,143], 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 (TRC), микровольтная альтернация зубца Т (мА3Т), 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) [8,17]. 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 TRC, DC/AC, мА3Т у пациентов с ИБС, имеющих показания к первичной и вторичной профилактике ВСС.
2. Сравнить TRC, DC/AC, мА3Т 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 ценность 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:

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 экстрасистолы (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.

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 TPC для стратификации риска летального исхода в течение 30 месяцев. Впервые предложено использовать DC и TPC 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.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ИБС и ИКД патологические значения TPC и DC менее 2,4 мс являются предикторами высокого риска летального исхода. Нормальные значения TPC 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.

Апробация работы. 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 мониторирования с оценкой ТРС, МАЗТ и DC/АС 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 3 научных работы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации.

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 источник литературы, из них 29 отечественных и 123 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее частой причиной летального исхода во всем мире [13]. Ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибает около 17 миллионов человек (2012г.), из них 25% умирают внезапно [31]. Под термином **внезапная смерть** подразумевают ненасильственную неожиданную смерть в течение одного часа у относительно здорового человека (в случае если летальный исход наступил без свидетелей термин применим, если за 24 часа до этого скончавшийся считался относительно здоровым) [118]. **Внезапной сердечной смертью** называется внезапная смерть, возникшая у человека с диагностированным при жизни или выявленным при аутопсии заболеванием сердца, способным привести к летальному исходу, а также в случае, когда после получения результатов аутопсии подразумевается аритмогенная причина смерти (отсутствие фатальных патологий со стороны других органов). В настоящее время принято считать, что ВСС возникает вследствие действия на измененный миокард (на фоне наследственной или приобретенной электрической или структурной патологии сердца) триггерного фактора, вызывающего фатальные нарушения ритма [118]. В качестве триггерных факторов могут выступать нейрогуморальные расстройства, электролитный дисбаланс, ишемия и экзогенные факторы (в т.ч. лекарственные средства) [66]. В свою очередь нарушение структуры миокарда в результате его гипертрофии, наличия участков фиброза или врожденных дефектов, приводит к изменению электрической однородности миокарда. Комбинация этих факторов создает условия для развития жизнеугрожающих аритмий.

В основе патологического процесса, приводящего к ВСС, чаще всего лежат желудочковые тахикардии (фибрилляция желудочков (ФЖ), устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)) [40]. Брадиаритмии (асистолия, полная атриовентрикулярная блокада, идиовентрикулярный ритм, электромеханическая диссоциация) наблюдаются чаще при других вариантах танатогенеза (не внезапная сердечная смерть, при внекардиальных причинах летального исхода). Большую роль в развитии смертельных осложнений также играет состояние миокарда, в том числе сократительная способность кардиомиоцитов и их электрическая однородность. Таким образом, от основного заболевания во многом зависит вид летального исхода. Широко известна работа Байеса де Луны и соавторов, выполненная в 1989г., в которой были проанализированы данные амбулаторного суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) у лиц, скончавшихся внезапно во время проведения исследования. Оказалось, что в 10,7% случаев первично возникала ФЖ, в 50,6% случаев ей предшествовала мономорфная ЖТ, и одинаково часто (в 19,6%) встречались ЖТ типа «Пируэт» и брадиаритмии. Только у 12,5% умерших авторы наблюдали изменения сегмента ST, позволяющие говорить о развитии ишемии. Похожее исследование CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction) проводилось в 2000-х годах [84]. Пациентам с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) были имплантированы петлевые регистраторы ЭКГ для оценки аритмических событий. В 3 случаях смерть наступила от внесердечной патологии, 7 летальных исходов были расценены как ВСС и 6 как не внезапная сердечная смерть. У 6 пациентов, умерших внезапно, в качестве терминального ритма наблюдалась ФЖ, и лишь в 1 случае присутствовала брадиаритмия, тогда как во всех 3-х случаях летального исхода от некардиальной патологии были зарегистрированы брадиаритмии [72]. Среди пациентов, умерших от кардиальной патологии в 4 случаях также отмечались брадиаритмии, в одном – ФЖ, и в одном - ЖТ. И

хотя в данном исследовании представлено очень небольшое количество наблюдений, но хорошо видна взаимосвязь вида летального исхода и нарушений сердечного ритма, ВСС и желудочковых тахиаритмий. Таким образом, в основе профилактики ВСС лежит предупреждение и своевременное купирование жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма.

Нарушения ритма сердца, способные приводить к ВСС, могут возникать при целом ряде состояний, однако анализ структуры смертности по результатам аутопсии подтверждает, что чаще всего ВСС является следствием кардиальной патологии, в особенности ИБС. Одна из подобных работ была проведена в Бразилии в 2006-2010гг (n=4501). Доля ВСС в структуре общей летальности составила 20% (30 случаев на 100 тыс. человек ежегодно). У большинства умерших кардиальная патология при жизни не была диагностирована (79,9%). В 64,1% случаев причиной ВСС была острая коронарная патология (тромбоз коронарной артерии и ИМ), в 32,1% диагностированы признаки кардиомиопатии, в части случаев обусловленные постинфарктным кардиосклерозом, в 2,7% этиологию установить не удалось, миокардит и аномалии коронарных артерий встречались с частотой 0,1%, а мышечные мостики - 0,9% [47]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [54,113, 152]. В 80% случаев причиной ВСС явилась ИБС, диагностированная при наличии на вскрытии острого ИМ, тромбоза коронарных артерий, постинфарктного кардиосклероза и критического стеноза коронарных артерий [55]. Однако данные о распространенности ВСС в популяции сильно различаются в зависимости от статистической выборки (случаи ВСС вне стационара, стационарные больные, случаи эффективных реанимационных мероприятий) [152] и варьируют от 37 на 100 тыс. (Окинава, Япония) до 100 на 100 тыс. (Маастрихт, Нидерланды) [54]. Одно из последних проспективных исследований, посвященных анализу структуры ВСС – FinGasture (n=2697), включает данные аутопсии пациентов, умерших внезапно в северной Финляндии. Авторы отмечают тенденцию к

уменьшению распространенности ИБС по данным аутопсии среди пациентов без анамнеза сердечно-сосудистой патологии с 2008-2012гг. (66,4%), по сравнению с данными 1988-2002гг. (74%) [101]. Тем не менее, ведущей причиной ВСС остается ИБС.

В 2011г. по данным центральной базы статистических данных Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерло 1 151,9 тыс. человек [2, 5]. Что касается распространенности ВСС в РФ, официальной статистической информации на этот счет не существует [2]. Но по расчетным данным количество погибших от ВСС, например, в 2011г. могло составить от 142 905 до 460 760 человек. Исследователи считают наиболее приближенным к реальности цифру 200-250 тыс. человек в год. Среди отечественных исследований можно отметить данные Гордеевой М.В. и соавт., согласно которым даже у молодых людей в возрасте до 35 лет ИБС являлась по результатам аутопсии третьей по частоте причиной внезапной ненасильственной смерти [13].

Около половины летальных исходов при ИБС происходят внезапно [125]. При этом ВСС может стать первым проявлением болезни (примерно 30% случаев). Причиной ВСС в данном случае может стать острая ишемия или некроз кардиомиоцитов, что приводит к электрической неоднородности миокарда и оказывает проаритмическое действие. Также фатальные аритмии могут возникать на фоне диагностированного ИМ или осложнять течение постинфарктного периода, когда субстратом для развития желудочковых аритмий является наличие рубцовых зон [104]. В дотромболитическую эпоху, летальность в течение 2,5 лет после ИМ составляла около 15%. После внедрения тромболиза и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) смертность снизилась до 5% [131]. Использование автоматических наружных дефибрилляторов позволяет провести успешную реанимацию и обеспечить выживаемость в 40-60% случаев ВСС [131]. Однако в большинстве случаев ВСС наступает в отсутствие посторонних людей, часто дома. По данным

Lloyd-Jones D. и коллег, выживаемость пациентов, перенесших внезапную остановку кровообращения, составляет всего 7,9% [98].

Развитие ишемической кардиомиопатии после перенесенного ИМ увеличивает риск ВСС. По данным Rea T.D. и соавт., риск внезапной остановки сердца после перенесенного ИМ составил 13,69 на 1000 человек в год, а при наличии ХСН – 21,87 на 1000, тогда как в общей популяции только 1,89/1000 [21]. Еще в 1990 гг. в Канаде проведено исследование, изучавшее прогноз пациентов после перенесенного ИМ (Canadian Assessment of Myocardial Infarction – CAMI). Оказалось, что смертность в течение первого года после ИМ зависит от сократительной способности миокарда. Так, при ФВ>50% летальность составила 2,94%, а при ФВ<50% - 9,48% [22]. Для ВСС такой закономерности не отмечено. По данным Маастрихтского регистра (492 случая внезапной остановки сердца с 1997-2004гг.) у 54% умерших людей, по данным медицинской документации, ранее не имелось кардиологических заболеваний, а среди остальных пациентов, клинически значимая ХСН отмечалась только в 26% (59 случаев) [24]. Наиболее частой причиной ВСС в данном исследовании являлась ИБС. Данное различие между относительно высоким риском общей летальности у пациентов с ХСН и относительно низким риском ВСС, может быть обусловлено тем, что пациенты с низкой ФВ имеют больше конкурирующих причин летального исхода: помимо аритмической (ВСС) и некардиальных причин, прогноз также ухудшает прогрессирование ХСН [26]. В исследовании CARISMA, в котором пациентам после перенесенного ИМ с ФВ<40% был имплантирован петлевой регистратор ЭКГ, вероятность развития жизнеугрожающей тахикардии (ФЖ или симптомной ЖТ) в течении 2-х лет составила 8% [25].

Однако у пациентов с ИБС не только ВСС может стать причиной летального исхода. Ежегодно во всем мире от различных проявлений ИБС умирает около 7 млн. человек (в 2012г. 7,4 млн. по данным ВОЗ). Во многом это обусловлено широким распространением в популяции ИБС и частым развитием осложнений, приводящих к летальному исходу (желудочковые

нарушения ритма, сердечная недостаточность). По данным статистики, в Соединенных Штатах Америки распространенность ИБС составляет 7% (16,3 млн. человек), ИМ - 3,1% [127]. В 2014 г. в России было зарегистрировано 7,6 млн пациентов с ИБС, из них с впервые установленным диагнозом — 984,2 тыс.; число умерших от ИБС в 2014 г. составило 492,3 тыс. [28]. В структуре смертности от ИБС преобладают хронические формы заболевания (около 80% всех летальных исходов у пациентов) [1]. ВСС может быть как первым проявлением ИБС, так и осложнением других ее форм, острых и хронических. Кроме того, пациенты с ИБС могут погибать и от некардиальных причин.

Таким образом, ИБС является самой частой причиной ВСС. В связи с этим актуальным является своевременное выявление группы высокого риска фатальных желудочковых тахикардий при данном заболевании, а также разработка эффективных методов профилактики ВСС.

1.2. Возможности профилактики ВСС у пациентов с ИБС

Согласно действующим в настоящее время «Рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС», одним из главных условий профилактики ВСС является назначение оптимальной медикаментозной терапии по поводу основного заболевания и приверженность пациента к лечению. Так для больных с ХСН и систолической дисфункцией ($ФВ \leq 35 - 40\%$) для снижения общей смертности и ВСС рекомендована терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (в случае непереносимости - антагонистами рецептора ангиотензина II (АРА)), бета-блокаторами и антагонистами альдостероновых рецепторов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Пациентам со стабильной ИБС для профилактики сердечно-сосудистых событий показана терапия статинами и аспирином ежедневно в низкой дозе, а также бета-блокаторами или антагонистами

кальция с целью контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и симптомов (I класс рекомендаций, уровень доказательности A), а при наличии ХСН, артериальной гипертензии или сахарного диабета (СД) рекомендована терапия иАПФ или АРА (I класс рекомендаций, уровень доказательности A) [21].

Важно отметить, что роль антиаритмических препаратов в профилактике ВСС не столь значима. В ряде крупных клинических исследований было показано, что применение медикаментозной антиаритмической терапии не уменьшает риск возникновения ВСС [33, 57,58]. У пациентов с ИБС для уменьшения частоты возникновения желудочковых аритмий может быть использован амиодарон [118]. Так назначение амиодарона показано для уменьшения количества разрядов ИКД (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности C), при наличии показаний к ИКД, но отсутствии возможности его имплантации (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности C), при возникновении устойчивых мономорфных ЖТ на фоне ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C).

В зависимости от клинической картины и анатомических особенностей поражения коронарных артерий (КА) для лечения стабильной ИБС может применяться либо только оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ), либо медикаментозная терапия и реваскуляризация КА. Основными показаниями к реваскуляризации являются сохранение симптомов, несмотря на ОМТ, и/или вероятность неблагоприятного прогноза при использовании только ОМТ[18].

Однако в ряде исследований было показано, что у значительного числа больных даже после реваскуляризации сохраняется индуцируемость желудочковых аритмий, а частота ВСС достигает 13% [18]. В исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) и STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) не выявлено улучшения выживаемости у пациентов с дисфункцией ЛЖ, перенесших коронарное шунтирование по сравнению с

группой медикаментозной терапии [21]. Отдельных исследований, посвященных влиянию реваскуляризации миокарда на возникновение желудочковых тахикардий не проводилось. Однако косвенно о значении реваскуляризации у пациентов с ИКД можно судить по результатам одного из ранних исследований 1990-х годов CABG-Patchtrial (Coronary-Artery Bypass Graft Patchtrial) [95]. В нем проводился сравнительный анализ выживаемости пациентов после проведения коронарного шунтирования, половине из которых был имплантирован эпикардиальный кардиовертер-дефибриллятор. Несмотря на то, что разницы в выживаемости между пациентами в контрольной группе и ИКД не было отмечено (отношение шансов (ОШ) 1,07; доверительный интервал (ДИ) 0,81 – 1,42), общая смертность в обеих группах в течение 2-х лет оказалась достаточно низкой и составила 18%. Для сравнения, летальность среди пациентов контрольной группы в исследовании MUSTT (пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и ФВ<40%) в течение 2-х лет была 28% [96]. Данное различие возможно обусловлено положительным влиянием реваскуляризации миокарда на общую выживаемость пациентов с ИБС. Также интересные данные небольшого исследования Raja V. и коллег о влиянии окклюзии КА на прогноз пациентов с ИБС. При наблюдении за 30 пациентами с ИБС, которым с целью первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД, оказалось, что показатели общей смертности и обоснованных срабатываний ИКД не различались среди пациентов, имеющих окклюзию КА, по сравнению с пациентами без тотального стеноза или перенесших реваскуляризацию [29]. Однако в недавних работах, оценивающих влияние окклюзии КА на прогноз у пациентов с ИБС и ИКД, получены противоположные данные. Так в исследовании по вторичной профилактике ИКД показано, что у пациентов с наличием окклюзии минимум одной КА были выше вероятность оправданного срабатывания ИКД (51,7% против 36,3%, $p=0,001$), а также частота летальных исходов ($p=0,033$) [116]. В другом исследовании (74% первичная профилактика ВСС)

у пациентов с окклюзией КА уровень мотивированных срабатываний ИКД был выше (37% против 27%, $p=0,01$), а выживаемость ниже (51% против 67%, $p<0,001$) [142].

Однако специфические способы профилактики именно ВСС у пациентов с ИБС весьма ограничены. Профилактика ВСС для всех пациентов делится на первичную, выполняемую у пациентов с высоким риском ВСС, и вторичную, у пациентов, переживших в анамнезе остановку кровообращения вследствие желудочковых аритмий. Согласно «Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике ВСС 2015г.», I класс рекомендаций и уровень доказательности A имеет вторичная профилактика ВСС с помощью ИКД при зарегистрированной ФЖ или гемодинамически значимой ЖТ, если их причина является необратимой или они зарегистрированы не в первые 48 часов развития ИМ [118]. Такой же класс рекомендаций имеет первичная профилактика у пациентов с ИБС и клиникой ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA и $ФВ \leq 35\%$, уровень доказательности «А» (не ранее 6 недель после ИМ). Имплантация устройств сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) рекомендована при наличии на ЭКГ блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), если $ФВ \leq 30\%$ и $QRS \geq 130$ мсек. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); если $ФВ \leq 35\%$, то при длительности $QRS > 150$ мсек. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) или $QRS 120-150$ мсек. (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Не рекомендуется имплантация ИКД ранее 40 дней после ИМ (класс рекомендаций III, уровень доказательности A), а также проведение в эти сроки неинвазивных тестов по оценке риска ВСС: анализа мАЗТ, поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма (ВСР) (класс рекомендаций III, уровень доказательности B). Для оценки показаний к имплантации ИКД после острого ИМ рекомендован контроль в динамике ФВ

- ранний (до выписки), а также через 6-12 недель после ИМ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [118].

Таким образом, в качестве предикторов высокого риска ВСС при ИБС, требующих проведения максимально активной профилактики (имплантация ИКД), современные рекомендации, учитывают факт остановки кровообращения в анамнезе, а для первичной профилактики – факт перенесенного ИМ, ФВ ЛЖ и тяжесть ХСН. Данные рекомендации основаны на «классических» исследованиях, выполненных в конце прошлого – начале нынешнего века и продемонстрировавших эффективность ИКД при использовании этих предикторов.

1.3. Предикторы ВСС и эффективность ИКД-терапии у больных с ИБС

Первые исследования ИКД в клинической практике были посвящены вторичной профилактике ВСС среди пациентов, уже перенесших ФЖ или гемодинамически значимую ЖТ. Это исследования AVID (Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator), CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) и CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) [57,92,141]. В качестве конечной точки анализировали общую смертность в группах пациентов с ИКД и медикаментозной терапии. Несмотря на то, что только в одном исследовании снижение общей летальности было статистически значимым, при проведении метаанализа исследований AVID, CIDS и CASH было показано достоверное снижение общей летальности в группе ИКД с 12,3% в год до 8,8%, при этом относительный риск аритмической смерти снижался на 50%, а общей - на 28%. Причем особенно значимо различие в выживаемости пациентов с и без ИКД наблюдалось в группе с ФВ ЛЖ 35% и менее ($p=0,011$) [58]. Вероятно, именно поэтому данное значение ФВ ЛЖ в дальнейшем было рекомендовано в качестве критерия отбора пациентов для проведения ИКД-терапии.

ФВЛЖ является одним из самых значимых факторов, ассоциированных с общей летальностью и ВСС. Снижение ФВ Ж свидетельствует о структурной патологии миокарда, что является субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий. В первую очередь в группе риска находятся пациенты с ИБС. Так среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличение фракции выброса на 10% уменьшало риск общей смертности в течение 2-х лет в 0,58 раз (95% ДИ, 0,49-0,68; $p < 0,001$), а риск аритмической смертности в 0,61 (95% ДИ, 0,48-0,78; $p < 0,001$) [149].

Ряд значительных клинических исследований был посвящен эффективности ИКД в первичной профилактике ВСС у пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ [48,110-112]. В большинстве исследований выявлено увеличение выживаемости пациентов с ИКД по сравнению с консервативной медикаментозной терапией.

В 1997 году проведено крупное исследование MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) [109]. Это было первое клиническое исследование, в котором при наборе пациентов не проводилось внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) с индукцией устойчивых желудочковых нарушений ритма. Критериями включения в исследование были постинфарктный кардиосклероз и ФВЛЖ 30% и менее. За 4 года (1997-2001гг.) из 1232 пациентов, 742 получили ИКД, 490 – ОМТ. При анализе полученных результатов наблюдалось значительное снижение общей смертности в группе пациентов с ИКД (ОШ 0,69; ДИ 0,51–0,93, $p = 0,016$). Результаты данного исследования во многом легли в основу рекомендаций по применению ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Летальность в группе пациентов с ИКД в течение 2-х лет в исследовании MADIT II была, как и в исследовании MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial, изучавшем эффективность ЭФИ как критерия отбора пациентов высокого риска ВСС [48]), была достаточно низкой - 10% [75,111], что свидетельствует об улучшении выживаемости у пациентов с ИКД. Однако при долгосрочном наблюдении уровень летальности остался высоким: общая летальность за 8

лет в группе ИКД составила 49%, в контрольной группе – 62% [75]. Вероятность оправданного срабатывания ИКД в данном исследовании была одной из максимальных, по сравнению с другими работами - 40% в течение 4 лет, что привело к широкому использованию критериев включения в MADIT II для отбора пациентов на имплантацию ИКД [75] с целью первичной профилактики.

Снижение ФВЛЖ клинически проявляется развитием ХСН. Однако если ФВЛЖ является инструментально полученным объективным показателем, то ФК ХСН отражает индивидуальную субъективную оценку снижения толерантности к физическим нагрузкам. Для оценки риска аритмических событий и эффективности различной антиаритмической терапии у пациентов с ХСН в 1997 г. проведено крупное исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [33]. Критериями включения в исследование были наличие ХСН II-III ФК по NYHA и фракция выброса 35% и менее. Всего набрано 2521 человек (1310 пациентов с ишемической и 1211 с неишемической кардиомиопатией), распределение которых по виду терапии (плацебо, амиодарон или ИКД) было пропорциональным. Использовались однокамерные ИКД, в качестве терапии программировались только шоки, что позволило сделать группу пациентов с ИКД более однородной. Не наблюдалось разницы в общей смертности у пациентов, получавших амиодарон (28%) по сравнению с плацебо (29%), тогда как в группе пациентов с ИКД отмечалось снижение общей смертности (22%) (ОШ 0,77; ДИ 0,62-0,96, $p=0.007$). Причем достоверная разница в уровне летальности отмечена именно при наличии ИБС: за 5 лет у пациентов с ИБС в группе плацебо летальность составила 43,2%, в группе ИКД – 35,9% ($p=0,05$), а для пациентов с неишемической кардиомиопатией – 21,4% при наличии ИКД и 27,9% без него ($p=0,06$). Также выявлена существенная разница исходов между пациентами с различной тяжестью ХСН: у пациентов III ФК не отмечено улучшения выживаемости в группе ИКД по сравнению с плацебо (ОШ 1,16, ДИ 0,84-1,61). При наблюдении в течение 10 лет

смертность среди пациентов с ишемической кардиопатией была 64%, неишемической – 43%, при наличии ХСН II ФК летальность составила 47%, III ФК – 70% [34]. В результате данного исследования были сделаны выводы, что имплантация ИКД улучшает выживаемость пациентов с II ФК ХСН любой этиологии.

Вместе с тем, определение показаний для эффективного использования ИКД все еще остается сложной задачей. С одной стороны, у большого количества пациентов не происходит срабатываний ИКД. Так по данным М. Merchant и Р. Jones, 63% пациентов к моменту замены ИКД не получают ни одного шока [36]. С другой стороны, несмотря на наличие ИКД, часть пациентов не выживает даже в течение 1 года после имплантации, погибая чаще всего от прогрессирования ХСН, развития ИМ или от конкурирующих заболеваний [37]. Так, в одном исследовании по первичной профилактике ВСС с помощью ИКД у пациентов с ФВ $\leq$ 35% в течение 1 года общая смертность составила 4,8% [90]. В исследовании MADIT II кривые выживаемости Каплана-Майера для пациентов с и без ИКД начинали различаться только после 9 месяцев от момента включения пациентов в исследование [109]. В уже упомянутом исследовании SCD-HeFT из 829 пациентов с ИКД разряд дефибриллятора в течение 5 лет получили всего 259 человек (31%), из них только 177 человек (21%) по поводу быстрой ЖТ или ФЖ [33]. По данным крупного исследования ALTITUDE, только 8% больных в течение первого года получили обоснованную ИКД-терапию, а в течение 5-летнего наблюдения частота оправданных шоков увеличилась до 23% [132].

Таким образом, можно обозначить две проблемы: 1) не у всех пациентов с имплантированными ИКД устройства оказываются востребованными; 2) много больных, умирающих внезапно, оказываются вне современных показаний по имплантации ИКД.

Конечно, нельзя не отметить, что с момента проведения фундаментальных исследований по эффективности ИКД (1990-2000-е годы) изменились условия оказания медицинской помощи больным с ИБС,

включая доступность и частоту реваскуляризации в острую фазу ИМ, консервативную терапию ИБС и ХСН, применение катетерных методик для лечения желудочковых тахикардий. В связи с этим недавно Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA) было инициировано новое исследование RESET SCD (REevaluation of optimal treatment Strategies for prEvenTion of Sudden Cardiac Death in patients with ischemic cardiomyopathy) по оценке эффективности ИКД-терапии у пациентов с ИБС. В него планируется включить пациентов с ИБС, имеющих показания к первичной профилактике ВСС, для сравнения эффективности медикаментозной терапии и ИКД.

С другой стороны, нельзя не отметить, что не установлено факторов риска, специфичных именно для ВСС: и ФВ ЛЖ, и ХСН увеличивают риск не только аритмической смерти, но и смерти от любых причин, и летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний. Все неспецифические факторы риска ВСС обладают низкой положительной предсказательной ценностью: например, для окклюзии инфаркт-связанной артерии она составляет всего 14%, а для ФВ менее 40% (критерий отбора больных на имплантацию ИКД) - только 21% [19]. ФВ<30% в исследовании ISAR-Risk, предсказывала общую, кардиальную и аритмическую летальность в течение 5 лет, при этом чувствительность и специфичность данного маркера составила 22,1% и 95,4% соответственно [36]. В исследовании REFINE у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом ФВ <30% позволяла предсказать кардиальную летальность (относительный риск 3,3; $p=0,005$). Однако показатель площади под ROC-кривой (AUC) составил всего 0,62 [68]. Несмотря на то, что ВСС чаще случается у пациентов со сниженной ФВ (7,5% против 1,8% для пациентов с ФВ>35%), в абсолютном значении большинство случаев ВСС наблюдается у пациентов с сохранной ФВ ввиду количественного различия групп [102]. Действительно, риск ВСС в группе пациентов со сниженной ФВ выше по сравнению с общей популяцией, однако в общей популяции количество людей со сниженной ФВ

несоизмеримо меньше по сравнению с лицами с сохранной ФВ [25,113,125]. Таким образом изолированное использование ФВ ЛЖ в качестве предиктора ВСС является недостаточным.

Поиск маркеров высокого риска ВСС, которые могут быть использованы в определении показаний к ИКД, является одним из важных направлений кардиологии.

В ряде исследований было показано, что количество мотивированных срабатываний ИКД не зависит от возраста пациентов, а вот общая летальность увеличивается в старшей возрастной группе. Так канадские ученые наблюдали 5399 пациентов после имплантации ИКД с целью первичной и вторичной профилактики ВСС (распределение по возрасту 18 – 49 лет ($n=317$), 50 - 59 ($n=769$), 60 - 69 ($n=1336$), 70 - 79 ($n=1242$), старше 80 ($n=275$). Общая летальность в группах первичной и вторичной профилактики достоверно увеличивалась с возрастом ($p<0,001$), тогда как вероятность оправданного срабатывания ИКД была примерно одинаковой для всех возрастных групп ($p>0,05$) [150]. Похожая работа французских авторов, изучавших 5534 пациента с ИКД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС. В данном исследовании также общая летальность достоверно увеличивалась с возрастом ($p<0,0001$) в отличие от кардиальной летальности ($p=0,84$) и частоты оправданных срабатываний ИКД ($p=0,08$) [69].

В последнее время широко изучается проблема высокого риска ВСС у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [78,87,119-121,140,147]. Так в одной из работ, было показано, что у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73м² относительный риск ВСС больше (3,71, 95% ДИ 1,74-7,90) по сравнению с пациентами с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²[140]. По данным других авторов, у пациентов с ИБС снижение СКФ на каждые 10мл/мин/1,73м² увеличивает риск ВСС в 1,11 раз [121]. Также достаточно много работ посвящено эффективности ИКД-терапии у пациентов с ХБП [64,80,85,119,120,147]. Ретроспективный анализ

исследования MADIT-II показал, что у пациентов с СКФ $\geq$ 35мл/мин/1,73м² имплантация ИКД значительно снижает риск общей (на 32%, $p=0,01$) и внезапной смерти (на 66%, $p < 0.001$) по сравнению с группой консервативной терапии [85]. Однако, среди пациентов с СКФ $<$ 35мл/мин/1,73м² влияния ИКД на выживаемость не выявлено (относительный риск смерти от всех причин 1,09, $p=0,84$; ВСС 0,95, $p=0,95$). Кроме того, снижение СКФ на каждые 10 единиц, повышало риск общей смертности на 16% ($p=0,005$), а ВСС - на 17% ($p=0,03$). Похожие данные о снижении эффективности ИКД-терапии у пациентов с ХБП представлены другими авторами. Так, в одном исследовании не отмечено улучшения выживаемости пациентов при СКФ $<$ 60мл/мин/1,73м² (ОР=0,80; ДИ 0,40-1,53) [119], в другой работе - при СКФ $<$ 30мл/мин/1,73м² (ОР=0,98; ДИ 0,71-1,35) [115]. Кроме того, существуют данные, что у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, имплантация ИКД не улучшает выживаемость [46,80,120], за исключением случаев вторичной профилактики ВСС [50]. С другой стороны, количество оправданных срабатываний ИКД, по данным ряда исследователей, выше у пациентов со сниженной СКФ и максимально у пациентов, находящихся на гемодиализе [46,147].

Таким образом, существует большое количество данных о взаимосвязи ХБП и ВСС, однако неизвестно, является ли снижение СКФ независимым фактором риска ВСС или лишь маркером тяжести ХСН [64].

Не так много исследований посвящено комбинированной оценке риска оправданных срабатываний ИКД. Одно из первых подобных исследований - Prospective Analysis of Risk Factor for Appropriate ICD Therapy (PROFIT) [88]. В него было включено 250 пациентов, 92% из которых имели показания для вторичной профилактики ВСС, пациенты с ИБС составили 62%. В качестве возможных факторов риска изучались уровень N-концевого пропептида натриуретического гормона типа В (NT-proBNP), ФВ ЛЖ, продолжительность QRS, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) и функциональный класс ХСН по NYHA. Оказалось, что

ФВ, длительность QRS и постоянная ФП являлись факторами риска возникновения ЖТ/ФЖ.

По данным метаанализа [77], мужской пол, низкий уровень сывороточного креатинина, наличие неустойчивой ЖТ (НУЖТ) и более тяжелый ФК ХСН по NYHA ассоциировались с оправданными срабатываниями ИКД (от 17% до 31% в различных исследованиях) имплантированными с целью первичной профилактики ВСС у пациентов с ИБС.

Комбинацию предикторов пытались также применить для выделения пациентов, у которых имплантация ИКД не улучшает выживаемость, т.е. тех, кто погибает вследствие неаритмических причин. Так I. Goldenberg и соавторы, проанализировали пациентов из исследования MADIT-II и выявили 5 клинических факторов риска (ФК по NYHA>II, возраст >70 лет, уровень азота мочевины > 26мг/дл, длительность QRS>120 мсек. и наличие ФП). Данная шкала риска получила название MADIT-II. В случае отсутствия перечисленных факторов риска двухгодичная летальность в группе медикаментозной терапии (без ИКД) составила 8%, при наличии 1 и более факторов риска - 28%. Также исследователи выделили группу пациентов очень высокого риска (уровень сывороточного азота мочевины ≥ 50 мг/дл и/или креатинина $\geq 2,5$ мг/дл), в которой смертность в течение 2-х лет оказалась 43%. В этой группе пациентов ИКД не влиял на выживаемость, также как и у больных без указанных факторов риска. При наличии же одного и более факторов риска имплантация ИКД улучшала выживаемость пациентов на 49% ($p<0,001$) по сравнению с группой консервативной терапии [74]. В другом исследовании в качестве факторов риска общей летальности рассматривались возраст старше 75 лет, ФВ ЛЖ $\leq 20\%$, наличие ФП и скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73м². Авторы выделили 3 группы риска в зависимости от количества факторов: низкий риск (≤ 1 фактора), средний (2 фактора), и высокий риск (≥ 3 факторов), в течение года общая летальность в группах составила соответственно 3,4, 10,9 и 38,9%

($p < 0,01$) [75]. В результате подобных исследований предложен ряд клинических шкал для стратификации риска общей летальности у пациентов перед имплантацией ИКД по первичным показаниям (шкалы MADIT-II, SHOCKED, FADES, RACE) [74 - 77]. Шкала SHOCKED включает следующие показатели: возраст ≥ 75 лет, функциональный класс ХСН по NYHA $\geq$ III, наличие ФП, хронической обструктивной болезни легких, ХБП, сахарного диабета и ФВЛЖ $\leq 20\%$ [43]. В шкале FADES в качестве факторов риска учитываются функциональный класс ХСН по NYHA $\geq$ III, возраст старше 65 лет, сахарный диабет, ФВ ЛЖ $\leq 25\%$, наличие в анамнезе курения [143], а в шкале RACE - возраст ≥ 70 лет, ФВ ЛЖ $\leq 20\%$, уровень креатинина сыворотки $\geq 2,0$ мг/дл и наличие атеросклероза периферических артерий [91]. Испанские ученые провели сравнение 4-х шкал оценки риска и выявили их сопоставимость [126]. Для всех шкал общим фактором риска является пожилой возраст, в 3-х шкалах присутствует ФВ ЛЖ и функциональный класс ХСН по NYHA. Вместе с тем, формально ни возраст пациента, ни уровень креатинина, ни значительное снижение ФВ ЛЖ, ни сахарный диабет, согласно действующим рекомендациям, не могут на настоящий момент служить поводом для отказа от имплантации ИКД, если прогнозируемая врачом продолжительность жизни пациента превышает 1 год [118].

Весьма перспективным на настоящий момент представляется использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием миокарда гадолинием для визуализации и определения типа рубцовых изменений в миокарде и стратификации риска жизнеугрожающих аритмий. Недавний мета-анализ включил в себя 19 исследований с общим количеством пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией 2850 человек. Из них конечные точки (ВСС, ФЖ/ЖТ, оправданное срабатывание ИКД) отмечено у 423 человек. Отношение шансов для конечной точки среди пациентов с ишемической кардиомиопатией с превышением порогового значения отсроченного накопления гадолиния в миокарде составило 5,05 [65,148]. Вместе с тем,

стоимость методики, ее сложность и невысокая доступность, вряд ли позволит в ближайшее время МРТ войти в число скрининговых исследований для отбора больных на имплантацию ИКД.

Таким образом, оправдан поиск более точных и доступных маркеров, позволяющих выявить группу пациентов высокого риска ВСС, которым имплантация ИКД была бы максимально оправдана. В этой связи, особый интерес представляют маркеры электрофизиологических изменений, которые могут ассоциироваться с высоким риском развития желудочковых тахикардий. К ним относятся такие электрокардиографические показатели как изменения интервала QT, поздние потенциалы желудочков, мАЭТ, ВСР и другие.

1.4. Неинвазивные электрофизиологические предикторы ВСС у пациентов с ИБС и ИКД

Принято разделять электрокардиографические методы стратификации риска ВСС в зависимости от точки их приложения на две группы. Первая отражает электрическую нестабильность миокарда и нарушение процессов реполяризации (интервал QT, альтернация зубца Т, поздние потенциалы желудочков). Вторая группа - маркеры вегетативного дисбаланса (ВСР, чувствительность барорецепторов, ТРС и др.) [99].

Турбулентность ритма сердца (ТРС) – барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений после спонтанных ЖЭ [9]. В норме после ЖЭ синусовый ритм сначала учащается, затем замедляется и принимает исходное значение. Поэтому для описания ТРС используют два параметра – начало турбулентности (ТО), которое отражает учащение синусового ритма после ЖЭ, и наклон турбулентности (ТС), характеризующий скорость последующего возвращения синусового ритма к исходным параметрам [27,29]. ТО рассчитывают как отношение разности первых двух после ЖЭ синусовых R-

R интервалов и последних двух перед ЖЭ синусовых R-R интервалов к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ: $TO = ((RR1 + RR2) - (RR-2 + RR-1)) / (RR-2 + RR-1) \times 100[\%]$, где RR-1 и RR-2 первый и второй синусовые R-R интервалы, предшествующие ЖЭ; RR1 и RR2 - первый и второй синусовые R-R интервалы, следующие после компенсаторной паузы. Для определения TS (мс/RR) рассчитывается наклон изменений RR интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 RR интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой; при этом за значение TS принимается максимальный положительный наклон линии регрессии. Показатели TO и TS оценивают, как по отдельности, так и в комбинации. Принято выделять нарушение турбулентности 1 типа, когда один из компонентов TPC принимает патологическое значение ($TO \leq 0\%$ или $TS \geq 2,5 \text{ мс/rr}$) и нарушение турбулентности 2 типа, при котором изменены оба показателя – и TO, и TS. Ограничением к использованию данного метода является наличие постоянной формы ФП. Также расчет TPC невозможен при отсутствии ЖЭ, но в таком случае предложено считать TPC не измененной [38].

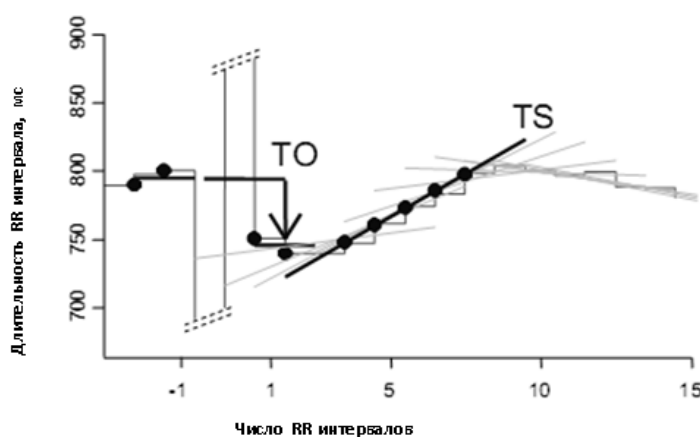


Рисунок 1. Схема расчета показателей TO и TS по Bauer A. и соавторы [38].

Доказательная база по способности TPC предсказывать неблагоприятный исход у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом включает 8 крупных клинических исследований: MPIP (Multicenter Post-

Infarction Program), EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial), ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Acute Myocardial Infarction), CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trials) I и II, FINGER (Finland and Germany post-infarction trial), ISAR-HRT (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk) и REFINE (Risk Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation) (таблица 1).

**Таблица 1. Исследования, посвященные изучению
прогностической роли ТРС у больных, перенесших ИМ [52]**

	MPIP	EMIAT	ATRAMI	CAST	ISAR-HRT	FINGER	REFINE
Количество пациентов	577	614	1212	744	1455	2130	322
Критерии включения, Возраст	ИМ≤4 недель	ИМ≤4 недель, ФВ≤40 %	ИМ≤4 недель	ИМ≥6, ЖЭ/час	ИМ≤4 недель	ИМ≤4 недель	ИМ, ФВ<50 %
	≤70 лет	≤75 лет	≤80 лет		≤75 лет	≤75 лет	
Время наблюдения (месяцы)	22	21	20	55	22	33	47
Конечная точка	Общая смертность	Общая смертность	Кардиальная летальность	Общая смертность	Общая смертность	ВСС	Кардиальная летальность
Достигли конечной точки (% пациентов)	13	14	4	29	5	2	9
Лечение острого ИМ	Нет	60% ТЛ	63% ТЛ	28% ТЛ	90% ЧКВ 6% ТЛ	70% ЧКВ 14% ТЛ	45% ЧКВ 21% ТЛ
Средняя ФВ, %	45	30	49	37	56	НУ	47
Терапия бета-блокаторами (% пациентов)	55	32	20	30	93	94	92
Однофакторный анализ (ОР)							
Нарушение ТРС 2 типа ФВЛЖ≤30%	5,0	4,4	6,9	НУ	11,4	4,6	2,9
	(2,8-8,8)	(2,6-7,5)	(3,1-15,5)		(5,7-22,8)	(2,6-8,1)	(1,1-7,5)
	4,0 (2,5-6,4)	2,2 (1,4-3,5)	4,7 (2,6-8,3)	НУ	7,1 (4,2-12,1)	4,5 (2,5-8,0)	3,3 (1,4-7,6)
Многофакторный анализ (ОР)							
Нарушение ТРС 2 типа ФВЛЖ≤30%	3,2	3,2	4,1	20,4	5,9	2,9	НУ
	(1,7-6,0)	(1,8-5,6)	(1,7-9,8)	(10,2-30,6)	(2,9-12,2)	(1,6-5,5)	
	2,9 (1,8-4,9)	1,7 (1,1-2,7)	3,5 (1,8-7,1)	НУ	4,5 (2,6-7,8)	НУ	НУ

ТЛ- тромболизис; ОР – относительный риск; НУ – не указано; остальные сокращения, как в тексте.

Во всех этих исследованиях нарушение ТРС было предиктором риска неблагоприятного исхода. При однофакторном анализе у пациентов, перенесших ИМ и имеющих нарушение ТРС 2 типа, риск летального исхода в течение 2-х лет, по результатам различных исследований, был выше в 4,4-11,3 раз по сравнению с пациентами с нормальной ТРС [38]. Прогностическая ценность ТРС в данных исследованиях не зависела от таких

показателей как ФВ ЛЖ, ВСП, наличие аритмий. При многофакторном анализе нарушение ТРС 2 типа ассоциировалось с повышением риска общей смертности в 3,2 – 5,9 раз по сравнению с пациентами с нормальным значением ТРС [38,82]. Однако в большинстве названных исследований конечной точкой являлось наступление летального исхода от всех причин или от кардиальной патологии. Только в исследовании FINGER, изучавших пациентов в подострую стадию ИМ, в качестве конечной точки анализировалась ВСС. Риск возникновения ВСС в течение года в данной работе составил 0,8%. Патологическое значение TS ($p<0,001$) и наличие НУЖТ($p<0,01$) являлись предикторами ВСС наряду с возрастом, ФВ ЛЖ и сахарным диабетом. Особенно значимым предиктором ВСС оказался TS в группе пациентов с ФВ ЛЖ $>35\%$ [102]. В.А. Сулимов и соавт. в своих работах отмечают, что показатели ТО и TS достоверно отличаются у выживших и умерших пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (для ТО $p=0,004$, для TS $p<0,001$), а в случае ВСС $p=0,007$ для ТО и $p=0,005$ для TS [139]. Голухова Е.З. и соавторы в своих работах также выделяют нарушение ТРС в качестве одного из предикторов жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС [8,11], причем патологическая ТРС и нарушение TS оказались достоверными предикторами не только аритмических событий, но и кардиальной летальности. При анализе с помощью регрессии Кокса патологическая ТРС оказалась единственным независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий, $p=0,008$ [8].

Таким образом, имеется достаточное количество свидетельств значимости ТРС в прогнозировании ВСС у пациентов с ИБС. Однако окончательного решения о возможности применения данного метода в клинической практике пока не получено. Об этом свидетельствует, например, тот факт, что в рекомендациях 2006г. по профилактике ВСС и лечению пациентов с желудочковыми аритмиями, определению ТРС для оценки прогноза присваивался IIa класс рекомендаций, уровень доказательности А

[30], тогда как в рекомендациях 2015г. применение данной методики не оговаривается [2].

К одним из новых показателей, также характеризующих вегетативный дисбаланс, относятся deceleration capacity (DC) и acceleration capacity (AC)- способность сердечного ритма к замедлению (DC) и ускорению (AC). При расчете DC из записи суточного монитора ЭКГ автоматически выбираются все интервалы RR длиннее предыдущего, т.е. эпизоды замедления ритма. Строится математическая модель, которая характеризует способность ритма к замедлению в каждом последующем сокращении. При расчете AC выделяются интервалы RR короче предыдущего, поэтому этот показатель характеризует способность сердечного ритма к ускорению[15]. В случае наличия постоянной формы ФП расчет данных показателей является невозможным.

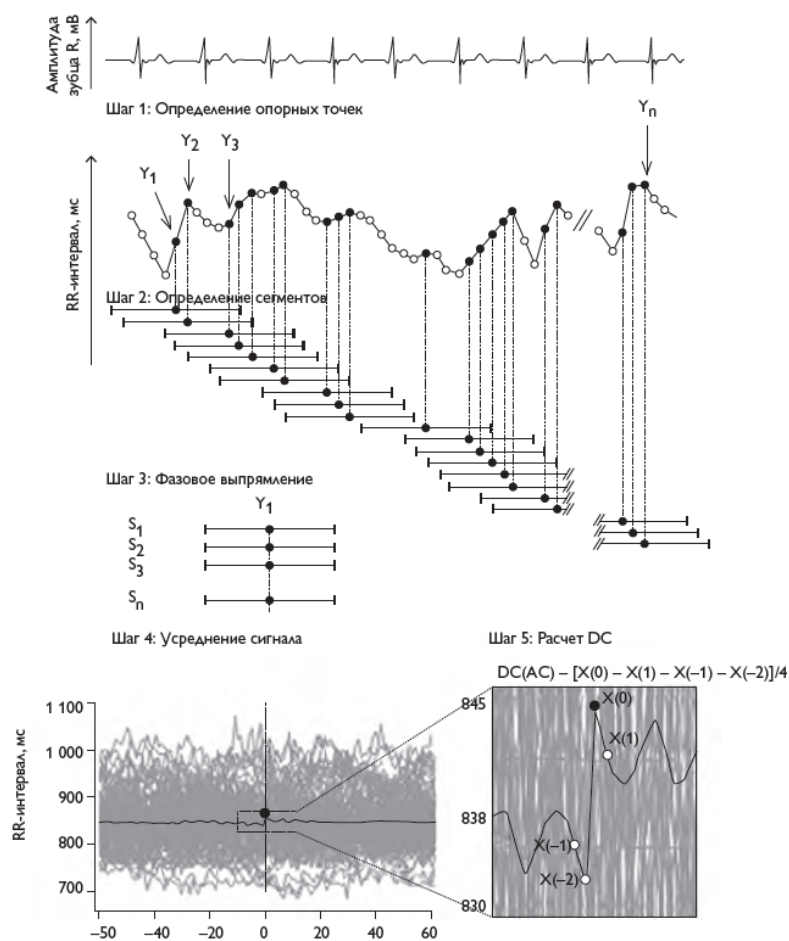


Рисунок 2. Схема расчета показателей DC и AC [57]

В 2006г. А. Вауер с коллегами провели исследование, в котором оценивался ряд неинвазивных показателей и выживаемость в течение 2-х лет среди больных, перенесших ИМ ($n=2711$) [37]. Было показано, что среди умерших среднее значение DC достоверно меньше по сравнению с выжившими, тогда как AC значимо не различалось среди умерших и выживших пациентов. На основании полученных данных было предложено выделять группы пациентов низкого риска с $DC > 4,5$ мс, умеренного риска при $DC 4,5-2,6$ мс и высокого риска при значении $DC \leq 2,5$ мс. Также проводились исследования сочетания TPC и DC в качестве маркера неблагоприятных исходов у пациентов в остром периоде ИМ. В исследовании ISAR-Risk (Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with reserved left ventricular function) [35,36] авторы выделили группу пациентов с выраженным нарушением вегетативной регуляции (severe autonomic failure – SAF), куда отнесли пациентов с нарушением TPC 2 типа в сочетании с патологическим значением $DC \leq 4,5$ мс. Наличие SAF оказалось значимым предиктором летального исхода, особенно среди пациентов с ФВ ЛЖ $> 30\%$. Риск летального исхода в данной группе пациентов оказался сопоставим с риском общей смертности у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Использование в качестве факторов риска ФВ $\leq 30\%$ и SAF не изменило прогностическую ценность модели, но увеличило ее чувствительность [35,36]. Одним из немногих исследований, оценивающих эффективность DC в прогнозировании ВСС, явилось под-исследование GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto - heart failure trial). Оно включало 388 пациентов с ХСН любой этиологии. В качестве конечных точек рассматривались кардиальная летальность и ВСС или обоснованный разряд ИКД. При проведении многофакторного анализа оказалось, что ишемическая этиология, наличие НУЖТ и уровень креатинина являлись факторами риска аритмической смертности. Только включение TS в прогностическую модель несколько повышало ее ценность. В данном исследовании DC не

коррелировала достоверно ни с аритмической, ни с кардиальной летальностью [93]. Однако Сулимов В.А. и соавторы в своем исследовании [4] отметили достоверную связь уровня DC не только с общей смертностью, но и с ВСС у пациентов с ИБС.

Одним из неинвазивных предикторов, характеризующих электрическую нестабильность миокарда, является микровольтная альтернация зубца Т (мАЗТ). Под этим термином понимают изменчивость морфологии и амплитуды сегмента ST или Т-зубца электрокардиограммы от цикла к циклу [145]. Данный феномен может возникать на ЭКГ и у здоровых лиц при высокой ЧСС (более 110-120 уд/мин.) [144,145]. Принято выделять макровольтную АЗТ, заметную на поверхностной ЭКГ невооруженным глазом, и микровольтную АЗТ - изменения зубца Т на микровольтном уровне (мАЗТ). Для регистрации мАЗТ применяются специальные сигнал-преобразующие методики [26], из которых в клинической практике используют две: спектральный метод (Spectral Method, SM) и временной метод модифицированной скользящей средней (Modified Moving Average, ММА). В клинических исследованиях более широко изучен спектральный метод, который требует увеличения ЧСС, поэтому чаще всего проводится во время пробы с физической нагрузкой. Принято разделять результаты теста на мАЗТ на положительные (мАЗТ $>$ 1,9мВ длительностью $>$ 2минут при ЧСС 105-100уд/минуту), отрицательные и неопределенные (при невозможности достигнуть необходимую ЧСС или длительности мАЗТ менее 2-х минут) [145]. Часто пациентов с положительным и неопределенным тестом мАЗТ объединяют в группу «не отрицательного» теста мАЗТ. Оценка мАЗТ – методом модифицированной скользящей средней проводится во время холтеровского мониторирования (ХМ). В ряде исследований было показано, что мАЗТ $\geq$ 60мВ при факторе актуализации 1/8 (фактор, определяющий чувствительность метода с помощью ограничения допустимого различия в морфологии комплексов QRS) ассоциируется с повышенным риском

кардиальной летальности, в том числе ВСС [108]. В других работах уровень $\text{mA3T} \geq 47\text{мВ}$ также соответствовал высокому риску ВСС [138,146].

Согласно консенсусу 2011г. по mA3T международного общества по Холтеровскому мониторингованию и неинвазивной электрокардиологии, информация о риске ВСС, получаемая в результате временного и спектрального метода, сопоставима между собой [145]. В клинической практике несколько чаще используется спектральный метод (>7200 пациентов в различных исследованиях). По данным крупного метаанализа, включавшего 15 исследований и 5681 пациента, общая положительная прогностическая ценность для mA3T составила 14% (95%ДИ 13-15%), отрицательная прогностическая значимость составила 95% (95%ДИ 94-96%). Разницы в прогностической значимости mA3T среди пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией не отмечено. При неотрицательном тесте mA3T относительный риск ВСС или ЖТ был равен риску летального исхода и составил 2,4 [49]. В работах Голуховой Е.З. и соавт. также не выявлено взаимосвязи патологического теста на mA3T , определяемого с помощью спектрального метода, и риска возникновения жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС. Только в группе больных с ФВ ЛЖ $<40\%$ неотрицательный тест на mA3T являлся предиктором кардиальной летальности ($p=0,018$) вместе с патологическим значением ТО ($p=0,02$) [55,102].

mA3T , определяемая с помощью временного метода, показала прогностическую ценность на более чем 4800 пациентах, в том числе среди пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, ХСН и кардиомиопатиями, в исследованиях FINCAVAS, ATRAMI, EPHESUS[94,108,145]. В крупном исследовании FINCAVAS (Finnish Cardiovascular Study) изучались пациенты относительно низкого сердечно-сосудистого риска, проходившие плановый нагрузочный ЭКГ-тест и давшие согласие на участие в исследовании ($>3,500$ пациентов). Целью данной работы было выявить группу пациентов высокого риска, и одним из

факторов, ассоциированных с ВСС, а также с кардиальной и общей летальностью, оказалась мАЗТ [94,108]. В данном исследовании использовался временной метод оценки мАЗТ во время и сразу после прекращения физической нагрузки [94,133]. $\text{мАЗТ} \geq 60 \text{ мкВ}$ во время физической нагрузки предсказывало риск ВСС (ОР 4,6 для 60 мкВ, $p=0,002$) [108]. Также в ряде исследований предпочтение отдается временному анализу мАЗТ, так как данный метод позволяет проводить анализ в амбулаторных условиях, не исключая влияние ежедневной физической активности, стрессовых ситуаций, ритма сна и бодрствования на результаты исследования.

С целью улучшения стратификации риска фатальных событий предпринимались также попытки применения комбинаций различных маркеров. Так в работах Сулимова В.А. и соавт. у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выявлено, что сочетание нарушения ТРС и повышение мАЗТ является наиболее неблагоприятным признаком, даже по сравнению с ФВЛЖ, в отношении сердечно-сосудистой смертности (ОШ 30,7 (95% ДИ 3,5–271,6), $p<0,001$) и ВСС (ОШ 63,3 (95% ДИ 6,8–585,8), $p<0,001$) [4]. Комбинированная оценка риска с участием ТРС и мАЗТ использована также авторами исследования REFINE [68], а в дальнейшем еще двумя группами ученых [82,96]. Несмотря на то что указанные исследования отличались сроками наблюдения (в среднем от 1,5 до 4 лет) и числом пациентов (от 173 до 322), включением больных в ранние сроки после ИМ, различиями в методике оценки мАЗТ, получены свидетельства о высокой прогностической значимости комбинации нарушения ТРС и повышения мАЗТ.

Таким образом, указанные электрокардиографические предикторы продемонстрировали свою прогностическую значимость в плане стратификации риска как сердечно-сосудистой смертности, так, в ряде случаев, и ВСС. В связи с этим, логичны попытки использования их в качестве дополнительных критериев отбора больных на имплантацию ИКД.

Основанием к этому является, во-первых, высокая **отрицательная** прогностическая значимость нормальных значений МАЗТ и ТРС, что можно было бы использовать для ограничения числа необоснованных имплантаций с целью первичной профилактики ВСС. Во-вторых, независимость прогностического значения ТРС, МАЗТ, ДС от ФВ делает оправданной попытку их применения для оценки риска ВСС **в группе пациентов с сохранной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ** (группа больных, лежащая вне «сферы интересов» современных рекомендаций). И, наверное, наиболее неоднозначен и малоизучен вопрос: могут ли что-либо нового привнести данные показатели в прогнозирование результатов ИКД-терапии? Фактически это означает: можно ли использовать **положительную** прогностическую ценность неинвазивных электрофизиологических показателей для отбора больных на имплантацию ИКД в группе, уже определенной современными рекомендациями?

Работ по изучению вышеуказанных электрокардиографических маркеров ВСС у больных с имплантированными ИКД немного. В нескольких исследованиях проводилась изолированная оценка МАЗТ у пациентов перед имплантацией ИКД для первичной профилактики ВСС. Merchant и соавт. сравнивали выживаемость в течение 6,9 лет среди пациентов с отрицательной и неотрицательной МАЗТ, которая составила соответственно 87,1% и 68,2%. При этом данные об эффективности ИКД-терапии не представлены авторами. [107]. В другом исследовании учитывались аритмические события (ВСС, оправданный разряд ИКД, устойчивая ЖТ) в течение 1 года, которые составили 13,1% событий в год у пациентов с неотрицательной МАЗТ и не были зарегистрированы при отрицательной МАЗТ ($p=0,027$). Таким образом, отрицательная прогностическая ценность МАЗТ составила 100% (95%ДИ 92,73-100%) [60]. Противоположные результаты получены в работе Lewandowski и коллег. В анализе 67 пациентов с ИКД МАЗТ показала низкую чувствительность (62%) и специфичность (49%) в отношении аритмических событий, отрицательная прогностическая

значимость составила 81%, положительная – всего 28%. В отношении пациентов с неишемической кардиомиопатией точность прогноза была выше: отрицательная прогностическая значимость составила 100%, положительная – всего 75% [95].

Однако, как оказалось, возможности мАЗТ в прогнозировании аритмической летальности меньше по сравнению с прогнозированием общей смертности. Так в исследовании ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) прогностическая значимость отрицательного теста мАЗТ в отношении ВСС или мотивированного срабатывания ИКД у пациентов с ишемической кардиомиопатией составила 95% в течение 1 года [59], а в исследовании MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients), включившим 575 пациентов с ИКД, неотрицательный результат теста на мАЗТ ассоциировался с повышенным риском общей смертности и не влиял на вероятность возникновения аритмических событий [53].

В одной из последних работ, посвященных неинвазивным предикторам у пациентов с ИКД, проводился анализ скорости клубочковой фильтрации, уровень NT-proBNP, ФВЛЖ, количества желудочковых экстрасистол, НУЖТ, ВСР, ТРС, DC/АС по данным суточного мониторинга ЭКГ, анализ мАЗТ спектральным методом, ширины комплекса QRS у пациентов с ишемической (71%) и дилатационной (29%) кардиомиопатией перед имплантацией ИКД [34]. Выявлена достоверная связь возникновения обоснованного срабатывания ИКД с количеством ЖЭ (более 525/сутки, $p=0,01$) и уровнем DC (менее 2,2мс, $p=0,03$), однако независимым предиктором при многофакторном анализе оказалось только количество ЖЭ в течение суток. Риск летального исхода ассоциировался с уровнем ФВ, СКФ, NT-proBNP, показателями B0pC, DC и TS, функциональным классом ХСН по NYHA, тогда как при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся единственным независимым предиктором летального исхода. В настоящее время проводится исследование REFINE-ICD (Risk

Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation - ICD Efficacy), которое началось в 2011г. Основной его задачей является оценка эффективности ИКД-терапии по сравнению с группой контроля у пациентов высокого риска, выявленных с помощью неинвазивных методов. Критериями включения являются: наличие перенесенного ИМ (раньше 2-х месяцев до включения в исследование), умеренно сниженной ФВ (36-50%), патологическая ТРС и повышение МАЗТ по данным суточного ХМ. Предполагалось включить в исследование 1400 пациентов [89].

Таким образом, результаты исследований, посвященных оценке прогностического значения неинвазивных электрофизиологических предикторов у больных с ИБС и ИКД немногочисленны и довольно противоречивы, а критерии отбора больных на имплантацию ИКД нуждаются в уточнении, что делает актуальным продолжение исследований в этом направлении.

* * *

Проблема ВСС остается актуальной проблемой современной медицины. Особенное значение она имеет у пациентов с ИБС. Стратификацию риска ВСС, определение показаний к имплантации ИКД и результаты ИКД-терапии в данной группе пациентов в настоящее время трудно считать удовлетворительными. Предложен ряд неинвазивных электрофизиологических предикторов, которые способны выделить группу высокого риска среди пациентов с ИБС. Однако возникают сложности в разделении маркеров высокого риска общей летальности и отдельно ВСС. Еще менее изученным является вопрос, возможно ли с помощью электрокардиографических предикторов улучшить отбор больных для ИКД-терапии, а также насколько эти показатели влияют на выживаемость пациентов с ИКД. В связи с этим представляет интерес дальнейшее изучение предикторов различных фатальных событий у пациентов с ИБС и ИКД.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование, одобренное локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ на заседании от 13.11.13 г., за период с 2013 г. по 2016 г. было включено 45 пациентов, обследованных на базе Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Критерии включения пациентов в исследование:

1. ИМ в анамнезе, перенесенный не ранее, чем за 40 дней до включения в исследование.

2. Наличие одного из показаний к имплантации ИКД (согласно рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств 2013г. [3] или рекомендациям по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти Европейского общества кардиологов 2015г. [118]):

а) с целью вторичной профилактики:

- пациенты с документированной ФЖ или гемодинамически значимой ЖТ при отсутствии обратимых причин аритмии, (за исключением первых 48 ч от начала ИМ) [3,118].

-пациенты с рецидивирующими устойчивыми ЖТ (за исключением первых 48 ч от начала ИМ)[3,118].

б) с целью первичной профилактики:

- пациенты с клиническими симптомами ХСН (II-III ФК NYHA) и снижением ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, на фоне ОМТ в течение ≥ 3 месяцев, в сроки не менее 6 недель после перенесенного ИМ [3,118].

3. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Наличие постоянной формы ФП или трепетания предсердий.
2. Наличие постоянной атриовентрикулярной блокады II-III степени.
3. Наличие тяжелой сопутствующей патологии: диагностированная злокачественная опухоль любой локализации, гипертиреоз, некорректируемая анемия средней или тяжелой степени (уровень гемоглобина меньше 90 г/л).
4. Беременность.
5. Противопоказания к имплантации ИКД:
 - ХСН IV ФК, рефрактерная к лекарственной терапии,
 - выраженные психические заболевания.
6. Прием сердечных гликозидов.

Большинство критериев не включения обусловлены невозможностью оценки неинвазивных электрокардиографических предикторов, указывающих на вегетативную дисфункцию (ФП, атриовентрикулярная блокада, гипертиреоз), или вероятностью получения ложных результатов при оценке мАЗТ (прием сердечных гликозидов), а также стандартными противопоказаниями к имплантации ИКД.

В ходе отбора пациентов в исследование были обследованы 130 человек. Однако только 45 из них удовлетворяли всем критериям отбора в исследование 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. Средняя давность ИМ составила 3 [1,0;8,5] лет. 51% пациентов перенесли два ИМ.

Показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС имелись у 32 больных (71%), с целью вторичной профилактики – у 13 пациентов (29%). В группе вторичной профилактики все пациенты имели в анамнезе устойчивые желудочковые тахикардии (4 больных – ФЖ, 9 пациентов – устойчивую ЖТ), сопровождающиеся расстройствами гемодинамики (в 7 случаях (54%) с потерей сознания) и устраненные с

помощью электроимпульсной терапии у 10 пациентов. В 3-х случаях наблюдалось спонтанное купирование ЖТ.

Большинство пациентов имели II и III ФК ХСН (73%, 33 человека), у 3 больных (7%) ХСН соответствовала I ФК. 20% обследованных (9 человек) на момент включения в исследование имели IV ФК ХСН, на фоне медикаментозной терапии компенсированный до III 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. У 15 человек (43%) выявлены гемодинамически значимые стенозы двух КА, у 10 человек (29%) – трех, у 10 пациентов (29%) - 1 КА. 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 (таблица 2). Двум пациентам проводилось и АКШ и стентирование КА.

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Давность ИМ, мес	70 [11; 132]
Вид ИМ с Q-зубцом без Q-зубца	40 (90%) 5 (10%)
Количество ИМ 1 2 3	10 (27%) 15 (46%) 10 (27%)
Реваскуляризация в анамнезе аорто-коронарное шунтирование баллонная ангиопластика/стентирование 1 артерии 2 артерий 3 артерий	24 (53,3%) 4 (9,0%) 22 (48,9%) 9 (20%) 12 (27%) 1 (2%)
Функциональный класс ХСН I II III IV	3 (6,7%) 14 (31,1%) 19 (42,2%) 9 (20 %)

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 27,7 [$\pm 5,7$] кг/м², у 15 пациентов (39%) ИМТ был повышен, у 7 человек (18%) имело место ожирение 1 степени, у 4-х (10%) второй и у 2-х (5%) - ожирение 3 степени.

Большинство пациентов (36 человек - 72,7%) страдали гипертонической болезнью, 11 человек (26%) - сахарным диабетом II типа. Пароксизмы ФП отмечались в анамнезе у 5 пациентов (11%). Атеросклероз брахиоцефальных артерий диагностирован у 14 человек (31,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе - у 9 больных (20,5%). Другие сопутствующие заболевания указаны в таблице 3.

Таблица 3. Сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов (% от общего числа больных)
Повышенная масса тела	15 (38,2%)
Ожирение I степени	7 (17,9%)
II степени	4 (10,3%)
III степен	2 (5,1%)
Гипертоническая болезнь	36 (72,7%)
2 степени повышения АД	8 (18,2%)
3 степени повышения АД	24 (54,5%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	14 (31,8%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	3 (6,8%)
СД 2 типа	11 (25%)
Патология дыхательной системы:	11 (24,4%)
Бронхиальная астма	4 (8,85%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (8,85%)
Хронический бронхит	3 (6,7%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	10 (23%)
ОНМК в анамнезе	9 (20,5%)
Мочекаменная болезнь	6 (13,6%)
Пароксизмальная ФП	5 (11%)
Язвенная болезнь	5 (11%)
Тромбоэмболия легочной артерий	2 (4,5%)

АД – артериальное давление, остальные сокращения как в тексте диссертации

Продолжительность комплекса QRS более 120 мсек. наблюдали у 43% обследованных. Средняя продолжительность QRS составила 120 [100;146] мс. У 14 пациентов на ЭКГ имелись признаки блокады левой ножки пучка Гиса, у 2-х пациентов – блокады правой ножки пучка Гиса.

Результаты эхокардиографического обследования представлены в таблице 4 и на рисунке 3. 75% пациентов имели ФВ ЛЖ менее 35%, а более половины (52,3%) – менее 30%. Среднее значение ФВЛЖ составило 29

[24;35]%, конечного диастолического объема ЛЖ (КДО) - 206 [170;255] мл. У 33 человек КДО было больше 155 мл, конечный диастолический размер (КДР) больше нормы у 32 больных. На фоне терапии ХСН систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) было в норме у 51% пациентов.

Таблица 4. Показатели эхокардиографии (Эхо-КГ) у исследуемых пациентов

Показатели эхокардиографии	Значение
Фракция выброса левого желудочка, %	29[24;35]
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	66[61;71]
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	206 [170;255]
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	55[52;61]
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	128[108;177]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	45[33;59]
Отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А)	1,43 [0,8;2,15]

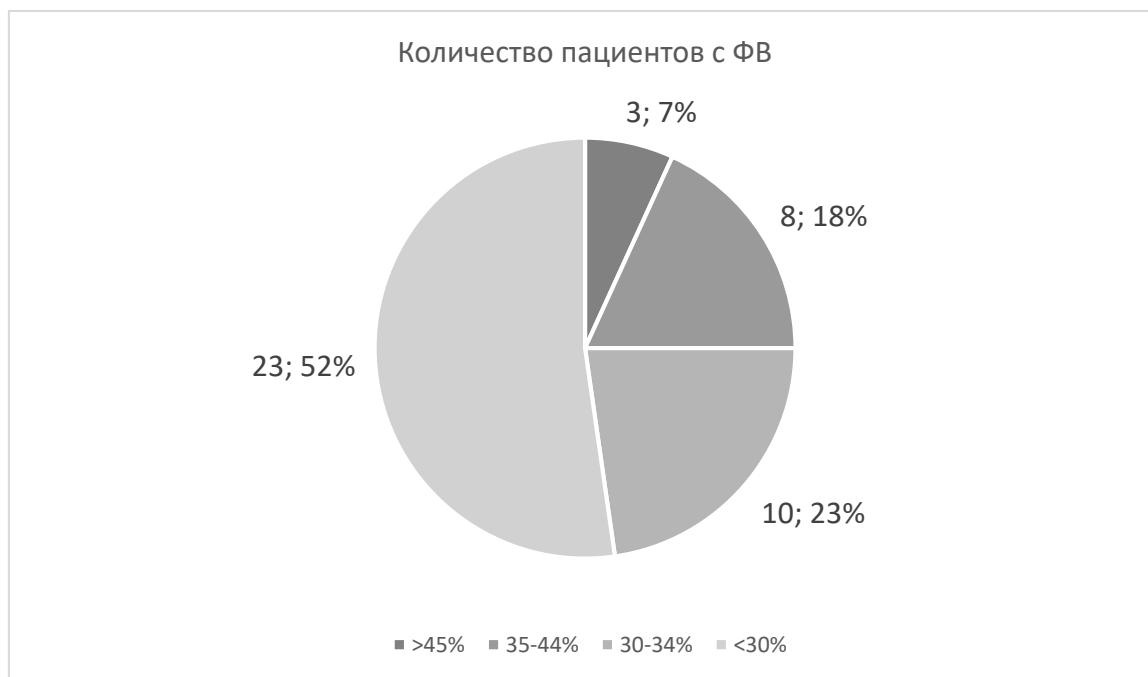


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от уровня ФВ

На момент включения всем пациентам проводилась лекарственная терапия (таблица 5), согласно рекомендациям по лечению ИБС и ХСН [118, 126, 127]. Пациентам в группе первичной профилактики ВСС оптимальная медикаментозная терапия проводилась в течение трех и более месяцев до имплантации ИКД.

Таблица 5. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в исследование

Класс лекарственных препаратов и международное название	Количество пациентов (% от общего числа больных)	Средняя суточная доза, мг
Бета-адреноблокаторы	41 (91%)	
бисопролол	19(42%)	5 [2,5;5,0]
метопролол	13(29%)	50[25,0;87,5]
карведилол	7(16%)	12,5[6,25;25,0]
небиволол	1 (2%)	2,5
соталол	1 (2%)	160
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	30 (67%)	
периндоприл	16 (35,5%)	2,5[2,5;3,75]
эналаприл	10 (22,2%)	10 [2,5;10,0]
фозиноприл	4 (7,3%)	10 [6,25;20,00]
лизиноприл	1 (2%)	5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	6 (13%)	
лозартан	4 (9%)	50[50;100]
ирбесартан	1 (2%)	225
валсартан	1 (2%)	80
Петлевые диуретики	33 (75%)	
торасемид	18 (42%)	5[5;10]
фуросемид	15 (33%)	40[20;120]
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	44 (97,8%)	
аторвастатин	36 (80%)	20
розувастатин	7 (15,6%)	20[10;20]
симвастатин	1 (2,2%)	20

Спиронолактон	28 (64%)	25[12,5;75]
Амиодарон	26 (57,8%)	200 (100;400)
Ацетилсалициловая кислота	25(55,2%)	
2-х компонентная антиагрегантная терапия	10 (22,2%)	
Антикоагулянтная терапия	7 (15,6%)	
Антиагрегант+антикоагулянт	3 (7%)	

Все пациенты получали антиагрегантную либо антикоагулянтную терапию. Двойная антиагрегантная терапия проводилась 5-ти пациентам в течение года после стентирования КА, 3-м пациентам в течение года после перенесенного ИМ, 2-м пациентам в связи с развитием рестеноза стента на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой. Показаниями к приему антикоагулянтов явились пароксизмальная ФП у 5-ти пациентов, наличие тромбированной аневризмы левого желудочка у 1 пациента, наличие в анамнезе тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у 1 пациентки. Комбинацию антиагрегант+антикоагулянт получали 3 пациента: 2 пациента в связи с давностью ИМ менее года и наличием тромбированной аневризмы ЛЖ, 1- в связи с наличием тромбофлебита вен нижних конечностей.

До имплантации антиаритмического устройства бета-блокаторы не получали 4 пациента в связи с выраженными брадиаритмиями (синусовая брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада I степени). После имплантации ИКД им также был назначен препарат из группы из бета-блокаторов.

Амиодарон принимали 26 человек (57,8%), в том числе 13 пациентов из группы вторичной профилактики ВСС. У 10 пациентов из группы первичной профилактики показанием к назначению амиодарона было наличие НУЖТ в анамнезе, в 3-х случаях – пароксизмальной ФП.

Статины получали 44 пациента (98%). У одного больного они были отменены в связи с выраженным снижением СКФ и повышением трансаминаз.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или анатагонисты ангиотензиновых рецепторов принимали 36 (80%) больных. У остальных

причиной отмены иАПФ являлись выраженная гипотония и наличие ХБП. Спиронолактон принимали 28 человек (64%), петлевые диуретики – 33 пациента (75%).

Дозы бета-блокаторов и иАПФ подбирались до максимально переносимых. Ограничением увеличения дозы бета-блокаторов и иАПФ у большинства пациентов являлась гипотония.

Сахарным диабетом 2 типа страдали 11 человек (24%), заместительную терапию инсулином получали 3 пациента (6%), остальные 8 человек (18%) принимали пероральные сахароснижающие препараты.

2.2. Методика обследования пациентов

Все участники при включении в исследование проходили клиническое обследование на базе Клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, которое включало:

- сбор жалоб и анамнеза, анализ медицинской документации, результатов КАГ, физикальный осмотр с определением показателей гемодинамики, проявлений сердечной недостаточности. Заключение о наличии ИБС делалось на основании клинической картины (приступы стенокардии в анамнезе), признаков ишемии миокарда по данным инструментального обследования (положительные нагрузочные пробы в анамнезе) и при выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий при КАГ. Вывод о перенесенном ИМ делали в результате анализа выписных эпикризов на основании описания клинической картины, характерных изменений ЭКГ, динамики кардиоспецифичных маркеров, а также при выявлении зон гипо- и акинезии по данным ЭхоКГ, участков гипоперфузии при сцинтиграфии миокарда в покое.
- лабораторные обследования: биохимический анализ крови с определением уровня креатинина и 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 4. 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).

После имплантации ИКД/СРТ-Д в течение первых 2-х суток всем пациентам выполнялось первичное программирование имплантированного устройства. Базовая частота стимуляции устанавливалась, как правило, в пределах 50-60/мин. Атриовентрикулярная задержка программировалась в зависимости от исходного состояния атриовентрикулярного проведения. У большинства пациентов с двухкамерными ИКД использовались алгоритмы минимизации желудочковой стимуляции, доступные в конкретной модели имплантированного устройства. У пациентов с имплантированными СРТ-Д оптимизация атриовентрикулярной и межжелудочковой задержки проводилась под контролем ЭхоКГ. У пациентов с устройствами, имплантированными с целью первичной профилактики ВСС, зона детекции ЖТ устанавливалась в режиме мониторирования, начиная с частоты сокращений желудочков 150-160/мин, зона детекции ФЖ – от 180-200/мин, в качестве первой терапии устанавливалась антитахикардическая стимуляция (АТС) (одна - две попытки), либо сразу кардиоверсия с максимальной

энергией разряда, доступной для конкретного устройства. У 9 пациентов из подгруппы вторичной профилактики с зарегистрированной ранее ЖТ дополнительно программировалась зона детекции ЖТ с учетом длины цикла зарегистрированной тахикардии. В этой зоне программировались от трех до 6 попыток АТС, далее – кардиоверсия с максимальной энергией.

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 тахиаритмию (синкопальные или пресинкопальные состояния, приступы сердцебиения). При амбулаторных визитах при помощи программирующего устройства контролировали параметры кардиостимуляции, а также считывали электрограммы детектированных нарушений ритма. Оценивалась обоснованность каждого эпизода ИКД-терапии, при необходимости проводилась коррекция зон детекции и терапии желудочковых тахиаритмий. Кроме того, при контрольных визитах оценивали состояние гемодинамики, наличие проявлений ХСН. 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. При необходимости проводились контрольные визиты для коррекции медикаментозной терапии.

За время наблюдения пациенты продолжали ранее подобранную медикаментозную терапию, которая при необходимости подвергалась коррекции. Проводилась коррекция доз диуретиков в зависимости от степени компенсации ХСН, доз ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов в зависимости от показателей гемодинамики. При возникновении желудочковых тахиаритмий, устраненных ИКД, 4-м больным дополнительно назначен амиодарон, у 4-х

пациентов поддерживающая доза амиодарона увеличена до 400мг/сутки. 10 пациентов переведены на антиагрегантную монотерапию по истечении 12 месяцев после перенесенного ИМ и коронарного стентирования.

Конечными точками в исследовании явились:

1. **летальный исход** от любой причины;
2. **«аритмическая» конечная точка**, включающая случаи оправданного срабатывания ИКД и ВСС у пациентов, в случаях, когда ИКД не был имплантирован.

Обстоятельства смерти и причины летального исхода устанавливались на основании данных медицинской документации (историй болезни, посмертных эпикризов, патологоанатомических заключений), в случае их отсутствия — при опросе родственников.

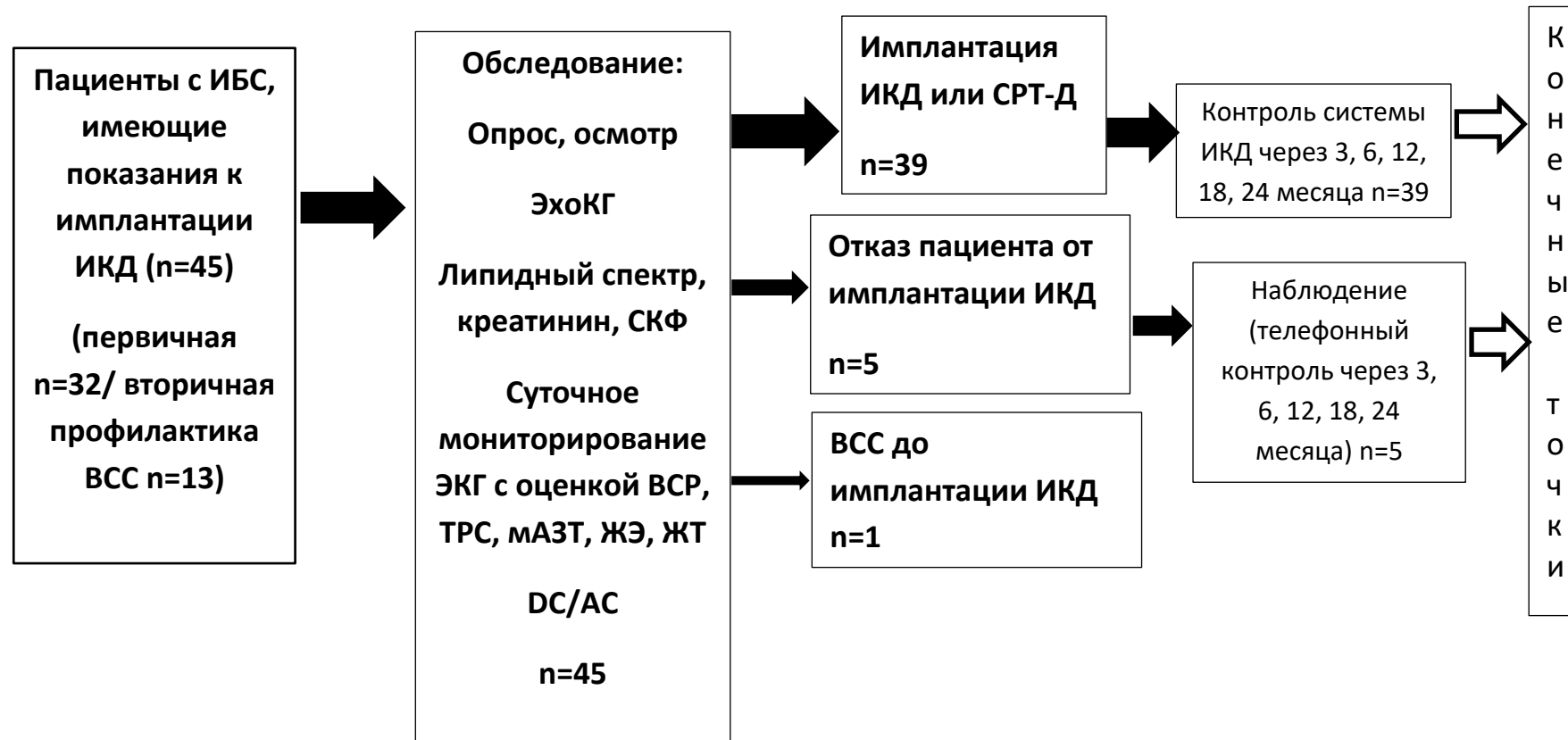


Рисунок 4. Дизайн исследования

2.2.1. Методика суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру

Запись ЭКГ в двух отведениях в течение 24 часов проводилась с помощью цифрового регистратора CardioMem CM 3000 (GeneralElectric, США). Первое отведение регистрировалось между электродами, установленными в первом межреберье по правому краю грудины и над шестым ребром по левой передней подмышечной линии, второе — между электродами, установленными в первом межреберье по левому краю грудины и над шестым ребром по левой окологрудинной линии. Пациенты вели дневники, где указывали время и вид физической активности, время сна и самочувствие. Анализ записи ЭКГ осуществляли с помощью программного обеспечения CardiodayGetemed (GeneralElectric, США). Проводилась оценка максимальной, минимальной и средней ЧСС в период сна и бодрствования, показателей BCP, TPC, мАЗТ, DC/AC, нарушений ритма сердца (ЖЭ, эпизодов устойчивой и неустойчивой ЖТ).

Для оценки BCP 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. BCP характеризует изменчивость сердечного ритма, которая, как считается, отражает работу вегетативной нервной системы [12].

TPC 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 $TO > 0\%$, $TS < 2,5 \text{ мс/RR}$ [38]. При отсутствии ЖЭ, необходимых для анализа, TPC 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 ($\text{мАЗТ}_{5:00}$) [106,137].

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 и ускорения ритма. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $\text{DC} > 4,5$ мс, свидетельствующим о среднем риске – DC в диапазоне 2,6 - 4,5 мс, о высоком риске - $\text{DC} \leq 2,5$ мс [39,151].

2.2.2. Методика проведения эхокардиографии

Эхокардиографическое исследование проводили с помощью ультразвукового аппарата Vivid 7 Dimension (General Electric Healthcare, США) с электронным датчиком 5,0 МГц в одномерном, двумерном и доплеровском режимах в стандартных позициях согласно рекомендациям

по количественной оценке структуры и функции камер сердца 2012г. [19,133] Оценивали ФВЛЖ по методу Симпсона, конечный диастолический и систолический объем ЛЖ (КДО, КСО), конечный систолический размер ЛЖ (КСР), толщину задней стенки ЛЖ (тЗС) и межжелудочковой перегородки, наличие зон гипо- и акинезии. При доплерографическом исследовании измеряли СДЛА и отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А). Европейские рекомендации по оценки диастолической дисфункции ЛЖ 2016г. [148] предлагают использовать отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка Е/А на первом этапе в алгоритме диагностики диастолической дисфункции ЛЖ. Значении $E/A \geq 2,0$ говорит о наличии диастолической дисфункции III типа (рестриктивный тип). При $E/A \leq 0,8$ и скорости раннего трансмитрального потока $E \leq 50$ см/сек, говорят о дисфункции I типа (замедленная релаксация). Соотношение $E/A 0,8 < E/A < 2,0$ наблюдается как у здоровых людей в норме, так и при диастолической дисфункции II типа (псевдонормальный тип).

2.2.3. Методика проведения биохимического анализа крови

Забор крови для исследования проводили из локтевой вены натощак не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Биохимический анализ крови выполняли с помощью автоматизированного анализатора Synchron CX 9 фирмы Beckman Coulter (США). Определяли уровень креатинина, глюкозы и показателей липидного спектра, проводили расчет СКФ по формуле MDRD:

СКФ (мл/мин/1,73м²) =

175 x (креатинин(мкмоль/л)/88,4)^{-1,154} x (возраст,лет)^{-0,203} x (0,742 для женщин) (в единицах СИ) [10].

Среди показателей липидного профиля оценивали общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и

липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Уровень ХС ЛПНП (в ммоль/л) рассчитывается по следующей формуле Фридвальда:

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$$

$$\text{Уровень ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ}/5 \text{ ммоль/л [10].}$$

Так как все обследуемые страдали ИБС, полученные результаты липидного спектра сравнивали с оптимальными значениями для пациентов очень высокого риска согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 и 2016гг. [10, 19]. Оптимальные значения у пациентов очень высокого риска: ОХС $\leq 4,0$ ммоль/л, ХС-ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л, ХС-ЛПВП для мужчин $> 1,0$ ммоль/л, для женщин $> 1,2$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

2.3. Методы статистической обработки данных

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 объёма 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. Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана-Мейера. Для

определения факторов, влияющих на выживаемость и скорость наступления других конечных точек, применяли регрессию Кокса. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии [22,23,143].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинические исходы у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ИКД

За время наблюдения (48 [42;51] месяцев) от различных причин умерло 10 пациентов, включенных в исследование (рисунок 5):

- 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).

Таким образом, в нашей группе больных за время наблюдения общая смертность составила 22,2%: 6,8% в течение первого года, 9,5% в течение второго года, 7,9% после 24 месяцев (в среднем - 8% в год). При этом сердечно-сосудистая смертность составила 17,8% (смерть от прогрессирования ХСН - 11%, летальный ИМ - 4,4%, ВСС-2,2%), несердечно-сосудистая смертность - 4,4%. Структура летальности в группах первичной и вторичной профилактики различалась недостоверно (таблица 6).

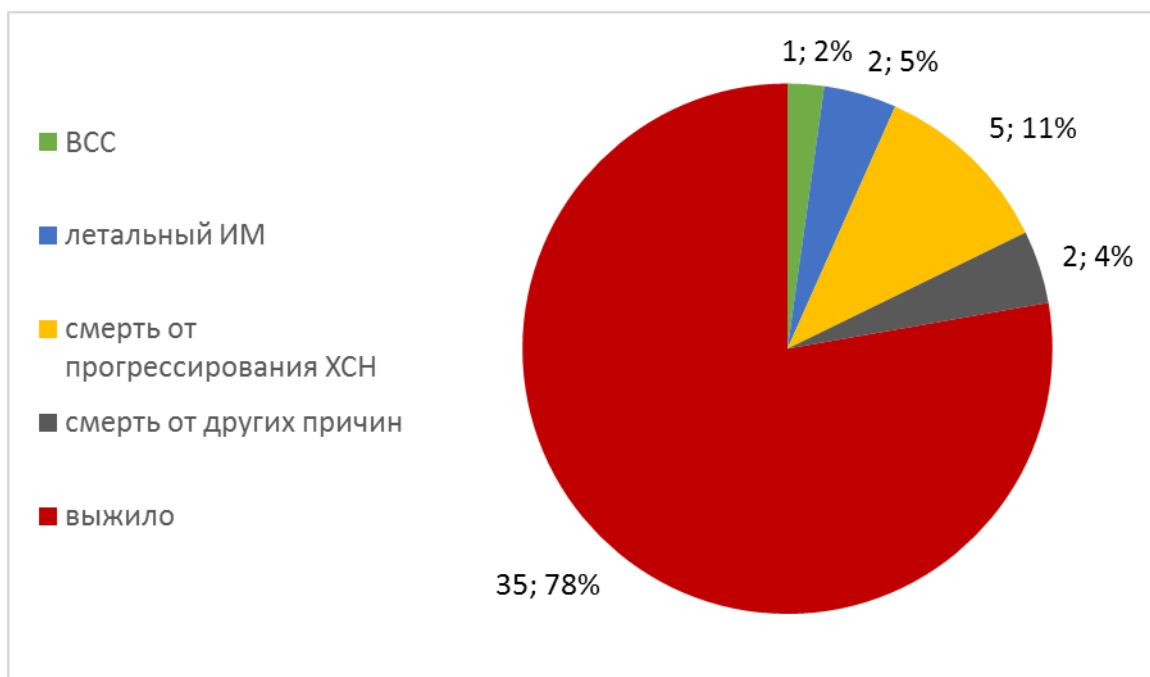


Рисунок 5. Распределение причин летальных исходов у пациентов с ИКД и ИБС (количество пациентов и доля от общего числа больных)

Оправданные срабатывания ИКД возникли у 12 больных (30,7%): 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 ЖТ у 5 больных, ФЖ – у 7 больных. Желудочковые нарушения ритма купированы разрядом ИКД у 8-ми пациентов, у 4-х - АТС. Количество срабатываний по поводу разных эпизодов желудочковых тахикардий составило по одному шоку у 4-х больных, по 3 шока - у 4-х пациентов. По одному эпизоду АТС было у 3-х человек, и у одного пациента за время наблюдения возникло 8 эпизодов ЖТ, все были купированы АТС.

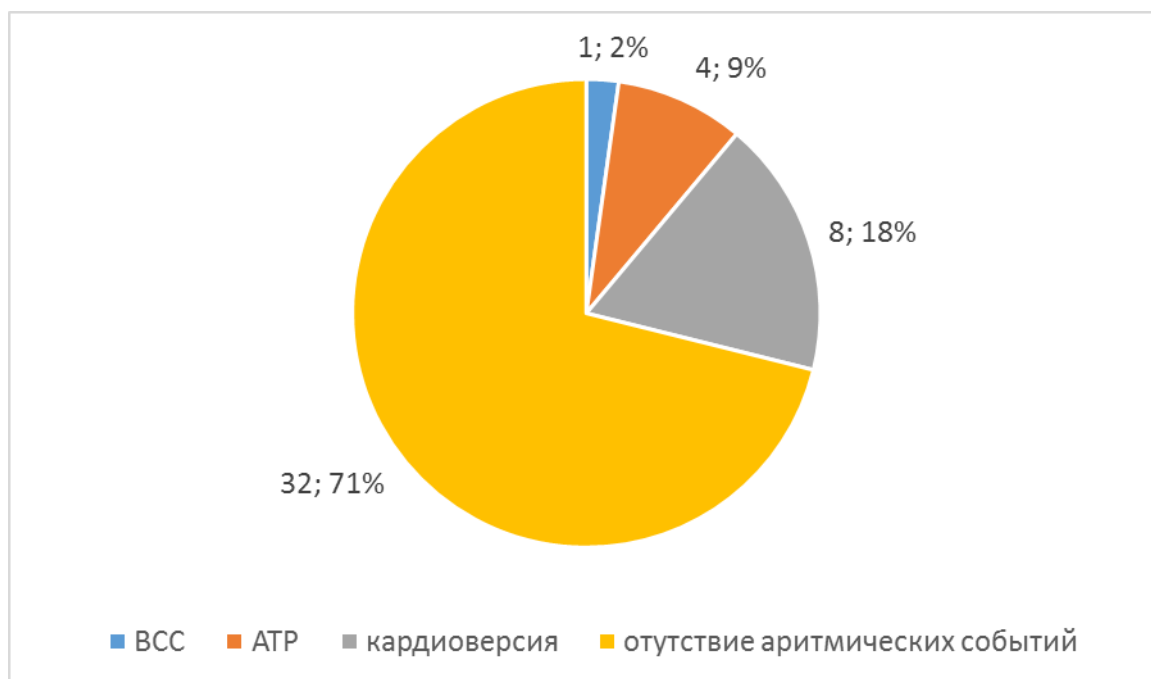


Рисунок 6. Структура аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД (количество пациентов и доля от общего числа больных)

Среди пациентов, включенных в исследование, за время наблюдения случаев необоснованных срабатываний ИКД не отмечено. Среди пациентов, отказавшихся от имплантации ИКД, эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии или синкопальные состояния за время наблюдения не возникали.

Таким образом, **аритмическая конечная точка** (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена в **13 случаях (28,9%)** (рисунок 6). К моменту завершения наблюдения 9 пациентов, имевших обоснованные эпизоды ИКД-терапии, были живы, трое скончались: один - от рака простаты, и двое от прогрессирования ХСН. Следовательно, в группе пациентов с оправданными срабатываниями ИКД смертность за время наблюдения составила 25% и была обусловлена не аритмическими причинами. Из 39 больных с ИКД к моменту окончания наблюдения 22 пациента (56%) не получили ни одного оправданного срабатывания ИКД и остались живы. При анализе выживаемости пациенты, имевшие обоснованные эпизоды ИКД-терапии и впоследствии умершие, включались в группы как летального исхода, так и аритмической конечной точки.

Если считать все случаи оправданного срабатывания ИКД эквивалентом ВСС, то имплантация ИКД позволила предотвратить 9 летальных исходов, что составило 22% от численности группы и 45% от числа возможных смертей (!). Доля предотвращенных летальных исходов становится еще больше, если предположить, что ИКД мог бы предотвратить внезапную смерть пациента, умершего до имплантации.

При сопоставлении клинических исходов в группах первичной и вторичной профилактики получены следующие результаты (таблица 6):

- в группе первичной профилактики ВСС (32 пациента) летальность в течение 1-го года составила 6,5% (2 человека), из которых в одном случае наступила ВСС до имплантации ИКД, а во втором – смерть от некардиальных причин (кишечная непроходимость). За время дальнейшего наблюдения умерло еще 6 пациентов (2 от ИМ и 4 от прогрессирования ХСН). Таким образом общая летальность в группе первичной профилактики составила 26%.

Таблица 6. Клинические исходы у пациентов в группах первичной и вторичной профилактики ВСС

Исход	Первичная профилактика (n=32), количество больных (% от количества в группе)	Вторичная профилактика (n=13), количество больных (% от количества в группе)	P
Смертность в течение первого года наблюдения	2 (6,5%)	1 (7,7%)	p>0,1
Смертность за все время наблюдения	8 (26%)	2 (15%)	p>0,1
ВСС	1 (3%)	0	p>0,1
Летальный инфаркт миокарда	2 (6%)	0	p>0,1
Прогрессирование ХСН	4 (12,5%)	1 (7,7%)	p>0,1
Сердечно-сосудистая смертность	7 (22%)	1 (7,7%)	p>0,1
Не сердечно-сосудистая смертность	1 (кишечная непроходимость) (3%)	1 (рак простаты) (7,7%)	p>0,1
Оправданные срабатывания ИКД	8 (31 % от числа больных с ИКД)	4 (30%)	p>0,1
«Аритмическая конечная точка»	9 (28%)	4 (30%)	p>0,1

Оправданные срабатывания ИКД в группе первичной профилактики ВСС возникли у 8 пациентов. В 6-ти случаях зарегистрирована ФЖ, купированная разрядом ИКД, у 2-х пациентов – устойчивая ЖТ, купированная антитахикардитической стимуляцией. Вместе с одним случаем ВСС за время наблюдения отмечено 9 аритмических событий (28%). У 2-х пациентов, скончавшихся от прогрессирования ХСН возникали оправданные срабатывания ИКД.

- в группе вторичной профилактики ВСС (13 человек) летальность составила 15% (2 человека). В одном случае причиной летального исхода

стало прогрессирование ХСН, в другом – развитие онкологического заболевания. Аритмическая конечная точка наблюдалась в 30% случаев (у 4-х больных). Один эпизод ФЖ купирован разрядом ИКД, у остальных пациентов возникла устойчивая ЖТ, купированная в двух случаях АТС и в одном - шоком ИКД.

3.2 Сравнительная характеристика пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходами

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с ИБС и ИКД с различными исходами

При сопоставлении клинических характеристик **умерших и выживших пациентов** не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, давности и виду ИМ, наличию ФП и реваскуляризации в анамнезе, функциональному классу ХСН, сопутствующим заболеваниям, доле пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС (таблицы 7,8). Проводимая медикаментозная терапия также была сопоставима. В группе умерших пациентов отмечалась лишь тенденция к более частому назначению петлевых диуретиков (100% против 66% у выживших больных, $p=0,084$) (таблица 9). Этот факт представляется не случайным, так как хотя по тяжести ХСН группы умерших и выживших различались недостоверно, однако ХСН III и IV ФК суммарно имели 90% умерших пациентов, тогда как среди выживших больных столь тяжелая ХСН диагностирована лишь в 57% случаев (таблица 8). Кроме того, несколько меньшую частоту назначения ингибиторов АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина (60% против 86% у выживших) и бета-блокаторов (80% против 94 % у выживших) у умерших пациентов можно объяснить прежде всего гипотонией. Таким образом, хотя все сравнения не продемонстрировали статистически значимых различий, умершие пациенты представляются как исходно более «тяжелые» по сравнению с выжившими.

Таблица 7. Сравнение клинических характеристик выживших и умерших пациентов

Характеристика	Среднее значение/доля у выживших (n=35)	Среднее значение/доля у умерших (n=10)	P
Мужчины	29 (83%)	10 (100%)	0,3
Женщины	6 (17%)	0 (0%)	
Возраст	63 [54;74]	69 [59;79]	0,3
Давность ИМ, месяцы	10 [6;132]	5,5[2;96]	0,8
Вид ИМ с Q-зубцом	31 (89%)	10 (100%)	0,6
без Q-зубца	4 (11%)	0 (0%)	
Показания к ИКД первичная	25 (71%)	8 (80%)	0,7
вторичная	10 (29%)	2 (20%)	
Наличие ФП в анамнезе	4 (11%)	1 (10%)	1,0
Реваскуляризация в анамнезе: аорто-коронарное шунтирование	18 (51%)	6 (60%)	0,7
баллонная	3 (9%)	1 (10%)	
ангиопластика/стентирование	16 (45%)	6 (60%)	
Функциональный класс ХСН			0,27
I	2 (6 %)	0 (0%)	
II	13 (37%)	1 (10%)	
III	14 (40%)	6 (60%)	
IV	6 (17%)	3 (30%)	

**Таблица 8. Сравнение сопутствующей патологии у умерших и
выживших пациентов**

Состояние	Доля среди выживших (n=35)	Доля среди умерших (n=10)	P
Повышенная масса тела	9 (26%)	6 (60%)	0,2
Ожирение I степени	6 (17%)		
II степени	3 (9%)		
III степени	2 (6%)		
Гипертоническая болезнь			0,5
2 степени повышения АД	5 (14%)	3 (30%)	
3 степени повышения АД	19 (54%)	4 (40%)	
Стенозирующий атеросклероз			0,18
брахиоцефальных артерий	10 (29%)	3 (30%)	
СД 2 типа	10 (29%)	1 (10%)	
Легочная патология	6 (17%)	4 (40%)	
Бронхиальная астма	3 (9%)	0 (0%)	
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (3%)	3 (30%)	
Хронический бронхит	2 (6%)	1 (10%)	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	5 (14%)	4 (40%)	
ОНМК в анамнезе	6 (17%)	3 (30%)	
Мочекаменная болезнь	3 (9%)	2 (20%)	
Пароксизмальная ФП	4 (14%)	1 (10%)	
Язвенная болезнь	4 (11%)	1 (10%)	
Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (6%)	1 (10%)	
Тромбоэмболия легочной артерий	1 (3%)	2 (20%)	

АД – артериальное давление, остальные сокращения как в тексте диссертации.

Таблица 9. Сравнение исходной медикаментозной терапии у умерших и выживших пациентов

Класс лекарственных препаратов и международное название	Количество среди выживших (%)	Количество среди умерших (%)	P
Бета-адреноблокаторы:	33 (94%)	8(80%)	0,2
бисопролол	15 (42%)	4(40%)	
метопролол	10 (29%)	3(30%)	
карведилол	6 (17%)	1(10%)	
небиволол	1 (3%)	0	
соталол	1 (3%)	0	
Ингибиторы АПФ:	24 (69%)	6 (60%)	0,4
периндоприл	9 (26%)	3 (30%)	
эналаприл	8 (23%)	0	
фозиноприл	1 (3%)	3 (30%)	
лизиноприл	1 (3%)	0	
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	6 (17%)	0	
лозартан	4 (11%)		0,084
ирбесартан	1 (3%)		
валсартан	1 (3%)		
Петлевые диуретики	23 (66%)	10 (100%)	
торасемид	13 (37%)	5 (50%)	
фуросемид	10 (29%)	5 (50%)	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	35 (100%)	9 (90%)	0,2
аторвастатин	28 (80%)	8 (80%)	
розувастатин	6 (17%)	1 (10%)	
симвастатин	1 (3%)	0	
Спиринолактон	21 (60%)	7 (70%)	0,7
Амиодарон	20 (57%)	6 (60%)	0,9
Ацетилсалициловая кислота	19 (54%)	5(50%)	0,8
2-х компонентная антиагрегантная терапия	9 (26%)	1 (10%)	
Антикоагулянтная терапия	5 (14%)	2 (20%)	
Антиагрегант+антикоагулянт	2 (6%)	2 (20%)	

Подгруппы пациентов, достигших и не достигших «аритмической конечной точки», не различались по клиническим данным (полу, возрасту, давности и виду ИМ, наличию ФП и реваскуляризации в анамнезе, функциональному классу ХСН, сопутствующим заболеваниям, доле

пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС) и проводимой медикаментозной терапии (таблицы 10 - 12).

Таблица 10. Сравнение клинических характеристик пациентов с аритмическими событиями и без них

Характеристика	Среднее значение/доля у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение/доля у пациентов с аритмическим и событиями (n=13)	P
Мужчины	27 (84%)	12 (92%)	0,5
Женщины	5 (16%)	1 (8%)	
Возраст	65 [55;74]	66 [59;76]	0,7
Давность ИМ, месяцы	10 [4;132]	10 [7,5;132]	0,7
Вид ИМ с Q-зубцом без Q-зубца	28 (89%) 4 (11%)	13 (100%) 0 (0%)	0,2
Показания к ИКД первичная вторичная	24 (75%) 8 (25%)	9 (69%) 4 (31%)	0,7
Наличие ФП в анамнезе	4 (11%)	1 (8%)	0,6
Реваскуляризация в анамнезе аорто-коронарное шунтирование баллонная ангиопластика/стентирование	18 (56%) 1 (3%) 18 (56%)	7 (54%) 3 (23%) 5 (39%)	0,9
Функциональный класс ХСН			0,9
I	2 (6 %)	1 (7%)	
II	10 (31%)	4 (32%)	
III	14 (44%)	5 (38%)	
IV	6 (19%)	3 (23%)	

Таблица 11. Сопутствующие заболевания у лиц с аритмическими событиями и без них

Состояние	Доля у пациентов без аритмических событий (n=32)	Доля у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	P
Повышенная масса тела	9 (28%)	6 (60%)	0,9
Ожирение I степени	5 (16%)	1 (8%)	
II степени	2 (6%)	2 (15%)	
III степени	2 (6%)	0	
Гипертоническая болезнь			0,1
2 степени повышения АД	4 (12,5%)	4 (31%)	
3 степени повышения АД	20 (62,5%)	4 (31%)	
Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий	12 (38%)	2 (15%)	0,3
СД 2 типа	8 (25%)	3 (23%)	1,0
Легочная патология	8 (25%)	4 (31%)	0,8
Бронхиальная астма	3 (9%)	1 (8%)	
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (6%)	2 (15%)	
Хронический бронхит	3 (9%)	1 (10%)	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	6 (19%)	4 (31%)	0,3
ОНМК в анамнезе	7 (22%)	2 (15%)	0,7
Мочекаменная болезнь	5 (16%)	1 (8%)	0,5
Пароксизмальная ФП	4 (12,5%)	1 (8%)	0,6
Язвенная болезнь	4 (12,5%)	1 (8%)	0,7
Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (6%)	1 (8%)	0,8
Тромбоэмболия легочной артерий	1 (3%)	1 (8%)	0,5

**Таблица 12. Сравнение медикаментозной терапии у лиц с
аритмическими событиями и без них**

Класс лекарственных препаратов и международное название	Количество среди пациентов без аритмических событий (%)	Количество среди пациентов с аритмическими событиями (%)	P
Бета-адреноблокаторы	29 (90%)	12 (92%)	0,5
бисопролол	14 (44%)	6(46%)	
метопролол	7 (21%)	5(38%)	
карведилол	6 (19%)	1(8%)	
небиволол	1 (3%)	0	
соталол	1 (3%)	0	
Ингибиторы АПФ	20 (62%)	10 (77%)	0,8
периндоприл	10 (31%)	5 (38%)	
эналаприл	6 (19%)	4 (31%)	
фозиноприл	3 (9%)	1 (8%)	
лизиноприл	1 (3%)	0	
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	5 (17%)	1 (8%)	0,8
лозартан	3 (9%)	1 (8%)	
ирбесартан	1 (3%)		
валсартан	1 (3%)		
Петлевые диуретики	24 (75%)	9 (69%)	0,9
торасемид	13 (41%)	5 (38%)	
фуросемид	11 (34%)	4 (51%)	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	31 (97%)	13 (100%)	0,5
аторвастатин	24 (75%)	12 (92%)	
розувастатин	6 (19%)	1 (8%)	
симвастатин	1 (3%)	0	
Спиронолактон	21 (66%)	7 (54%)	0,6
Амиодарон	20 (63%)	6 (46%)	0,4
Ацетилсалициловая кислота	15 (47%)	9(69%)	0,3
2-х компонентная антиагрегантная терапия	9 (28%)	1 (8%)	
Антикоагулянтная терапия	6 (19%)	1 (8%)	
Антиагрегант+антикоагулянт	2 (6%)	2 (15%)	

3.2.2 Сравнение результатов инструментального обследования пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходами

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 (таблица 13). Среди умерших больных достоверно чаще встречался рестриктивный тип нарушения диастолической функции, среднее значение отношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А) было достоверно выше, чем у выживших пациентов ($p=0,018$) (таблица 13). Различия в систолической функции ЛЖ в этих группах были на уровне тенденции к более низким значениям у умерших пациентов ($p=0,093$). Учитывая, что 50% летальных исходов были обусловлены прогрессированием ХСН, можно заключить, что сочетание выраженной систолической дисфункции (среднее значение ФВЛЖ в группе умерших составило 24 [21;32]%) с рестриктивным типом диастолических нарушений способствует более выраженному прогрессированию ХСН.

**Таблица 13. Сравнение исходных показателей ЭКГ и ЭХО-КГ у
выживших и умерших пациентов**

Показатель	Среднее значение у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение у умерших пациентов (n=10)	P
PQ, мс	180 [160;203]	180 [169;200]	0,9
QRS, мс	120[99;151]	131[109;145]	0,3
QTс, мс	460[440;480]	450[416;485]	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %	30[24;35]	24[21;32]	0,093
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	6,5[6,0;7,0]	6,8[6,2;7,3]	0,1
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	185[143;257]	224[179;246]	0,1
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	113[104;175]	145[123;195]	0,6
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	42[34;54]	52[33;69]	0,3
Е/А	0,9[0,7;1,7]	2,2[1,8;3,3]	0,018

У больных, достигших аритмической конечной точки, соотношение Е/А также оказалось достоверно выше по сравнению с пациентами без аритмических событий ($p=0,023$) что говорит о более высокой частоте рестриктивных нарушений (таблица 14).

Таблица 14. Сравнение данных ЭКГ и ЭХО-КГ у пациентов с аритмическими событиями и без них

Показатель	Среднее значение у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение у пациентов с аритмическим и событиями (n=13)	P
PQ, мс	180 [160;200]	184 [174;233]	0,3
QRS, мс	120[100;154]	120[103;1433]	0,9
QTс, мс	460[430;480]	455[440;479]	0,9
Фракция выброса левого желудочка %	30[25;35]	24[22;32]	0,2
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	6,5[5,9;7,0]	6,9[6,2;7,2]	0,2
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	192[152;255]	240[170;276]	0,3
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	125[106;173]	140[109;195]	0,5
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	42[32;52]	56[35;75]	0,2
E/A	0,8[0,6;1,7]	2,2[1,7;2,6]	0,023

Исходно пациенты, имевшие показания к первичной и вторичной профилактике ВСС были сопоставимы между собой по основным показателям ЭКГ и ЭхоКГ, лишь различия в значениях систолического давления в легочной артерии носили характер тенденции к статистически значимым различиям (таблица 15).

Таблица 15. Сравнение исходных показателей ЭКГ и ЭХО-КГ у пациентов, имевших показания для первичной и вторичной профилактики ВСС

Показатель	Среднее значение у пациентов с первичной профилактикой ВСС (n=32)	Среднее значение у пациентов с вторичной профилактикой ВСС (n=13)	P
PQ, мс	180 [160;220]	190 [172;200]	0,5
QRS, мс	120[100;154]	120[94;144]	0,6
QTс, мс	460[436;480]	460[430;480]	0,9
Фракция выброса левого желудочка, %	29[24;34]	30[24;38]	0,5
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	6,7[6,0;7,1]	6,25[6,0;6,65]	0,4
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	200[169;256]	211[167;248]	0,9
Конечный систолический размер левого желудочка, мм	6,0[5,3;6,3]	5,4[4,7;5,5]	0,4
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	128[107;180]	125[105;155]	0,6
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	47[35;60]	22[14;55]	0,066
Е/А	1,5[0,8;2,5]	0,84[0,66;1,7]	0,3

3.2.3 Сравнение неинвазивных электрофизиологических показателей у пациентов с ИБС и ИКД с различными исходами

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 (таблицы 16, 17).

Таблица 16. Сравнение ЧСС в группе умерших и выживших пациентов по результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру

Характеристика	Среднее значение у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение у умерших пациентов (n=10)	P
Минимальная ЧСС днем, уд/мин	58 [50;64]	61[49;72]	0,7
Максимальная ЧСС днем, уд/мин	99[81;115]	94[77;117]	0,9
Средняя ЧСС днем, уд/мин	71[63;76]	73[55;84]	0,9
Минимальная ЧСС ночью, уд/мин	52[45;60]	54[43;71]	0,5
Максимальная ЧСС ночью, уд/мин	82[71;93]	86[65;101]	0,7
Средняя ЧСС ночью, уд/мин	61[55;67]	52[66;81]	0,5

Таблица 17. Сравнение ЧСС у пациентов с аритмическими событиями и без них по результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру

Характеристика	Среднее значение у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	P
Минимальная ЧСС днем, уд/мин	59 [48;64]	55[54;71]	0,6
Максимальная ЧСС днем, уд/мин	89[80;112]	114[81;120]	0,2
Средняя ЧСС днем, уд/мин	70[60;75]	74[64;83]	0,2
Минимальная ЧСС ночью, уд/мин	52[43;60]	54[47;62]	0,5
Максимальная ЧСС ночью, уд/мин	81[70;90]	91[75;101]	0,2
Средняя ЧСС ночью, уд/мин	63[55;69]	53[60;76]	0,9

По данным ХМ, частая ЖЭ (более 2000/сутки) зарегистрирована у 10 пациентов (22,2% от числа включенных в исследование), эпизоды НУЖТ продолжительностью ≥ 3 QRS отмечены у 18 пациентов (41%). Мономорфная

ЖЭ зарегистрирована у 27 пациентов (62,8%), полиморфная – у 18 (37,2%) (от 2-х до 4-х морфологий) (рисунок 7).

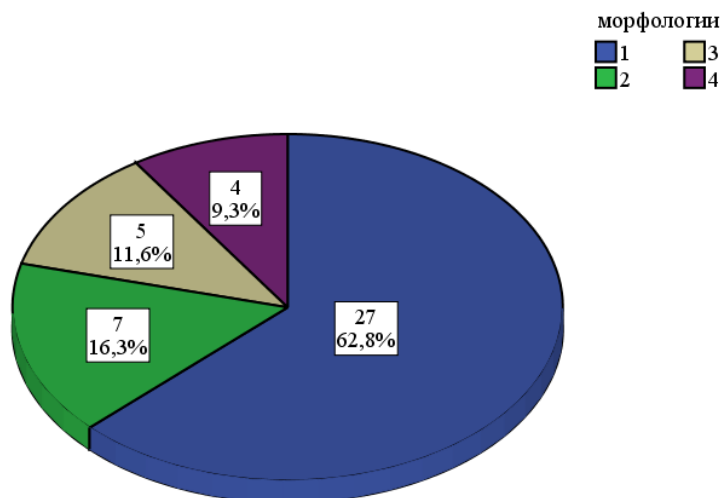


Рисунок 7. Распределение пациентов в зависимости от числа морфологий ЖЭ по данным суточного монитора ЭКГ

Среднее суточное количество ЖЭ, число их морфологий и доля больных с НУЖТ у умерших и выживших пациентов достоверно не различались (таблица 18).

Таблица 18. Сравнение выживших и умерших пациентов по показателям желудочковой эктопической активности

Характеристика	Среднее значение/доля у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение/доля у умерших пациентов (n=10)	P
Количество ЖЭ	213 [74;1621]	61[49;72]	0,4
Мономорфные ЖЭ	22 (63%)	7 (70%)	1,0
Полиморфные ЖЭ	13 (37%)	3 (30%)	
НУЖТ	12 (34%)	5 (50%)	0,5

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%, $p=0,001$), но была сопоставима по суточному количеству ЖЭ и частоте выявления НУЖТ (таблица 19).

Таблица 19. Сравнение пациентов с аритмическими событиями и без них по показателям желудочковой эктопической активности

Характеристика	Среднее значение/доля у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение/доля у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	P
Количество ЖЭ	213 [74;1621]	61[49;72]	0,2
Мономорфные ЖЭ	25 (78%)	3 (23%)	0,001
Полиморфные ЖЭ	7 (22%)	10 (77%)	
НУЖТ	10 (31%)	7 (54%)	0,3

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 (таблица 20).

Таблица 20. Исходное распределение пациентов по значению DC

DC, мс	Количество пациентов (% от всех пациентов)
>4,5 (низкий риск)	11 (24,5%)
2,5-4,5 (средний риск)	14 (31,1%)
<2,5 (высокий риск)	20 (44,4%)

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 (таблица 21).

Таблица 21. Сравнение показателей DC и AC в группах пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС

Показатель	Среднее значение у пациентов с первичной профилактикой ВСС (n=32)	Среднее значение у пациентов с вторичной профилактикой ВСС (n=13)	p
Абсолютное значение DC, мс	3,0 [0,58;5,45]	3,0 [1,85;4,20]	0,9
Абсолютное значение AC, мс	-6,25[-8,78;-4,2]	-5,8[-8,0;-3,9]	0,5
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	14 (44%)	6 (46%)	0,6
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (28%)	5 (39%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	9 (28%)	2 (15%)	

Выявлены достоверные различия в средних значениях DC между выжившими и умершими пациентами ($p=0,024$). 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 (таблица 22).

**Таблица 22. Сравнение показателей DC и AC в группах умерших и
выживших пациентов**

Показатель	Среднее значение/доля у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение/доля у умерших пациентов (n=10)	P
Абсолютное значение DC, мс	3,3 [1,85;5,40]	1,25 [0,48;2,23]	0,016
Абсолютное значение AC, мс	-6,1[-8,3;-4,0]	-4,9[-8,9;-3,9]	0,8
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	

Показатели DC и AC в группах пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, не различались (таблица 23). Важно отметить, что у трех пациентов, исходно имевших DC в зоне низкого риска, в течение первого года наблюдения возникали желудочковые тахиаритмии, требовавшие устранения с помощью ИКД.

Таблица 23. Сравнение показателей DC и AC в группах пациентов с аритмическими событиями и без них

Показатель	Среднее значение/доля у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение/доля у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	p
Абсолютное значение DC, мс	3,1 [1,1;4,3]	2,9 [1,2;4,9]	0,9
Абсолютное значение AC, мс	-6,1[-8,7;-4,0]	-6,0[-8,3;-4,0]	1,0
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	15 (47%)	5 (38,5%)	0,8
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (28%)	5 (38,5%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	8 (25%)	3 (23%)	

Исходные значения ТРС и ВСР у больных, включенных в исследование, представлены в таблице 24. ТРС была нормальной только у 20% больных, у 44% пациентов выявлено нарушение ТРС 2 типа, у 35% - нарушение 1 типа.

Таблица 24. Показатели ТРС у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Значение показателя/ количество больных (% от всех пациентов)
ТРС не нарушена	9 (20%)
Нарушение ТО и TS	20 (44%)
Изолированное нарушение ТО ($\geq 0\%$)	10 (22%)
Изолированное нарушение TS ($\leq 2,5\text{мс/rrt}$)	6 (13%)
Среднее значение ТО, %	0,0 [-0,1;0,1]
Среднее значение TS, мс/RR	1,78 [0,55;3,59]
Среднее значение SDNN, мс	114 [71;152]
Среднее значение pNN50,%	5 [2;9]

Различия ТРС и ВСР у больных, имевших показания к первичной и вторичной профилактике ВСС, были недостоверны (таблица 25).

Таблица 25. Сравнение показателей ТРС и ВСР в группах пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС

Показатель	Первичная профилактика ВСС (n=32) количество больных (% от всех пациентов)	Вторичная профилактика ВСС (n=13) количество больных (% от всех пациентов)	p
ТРС не нарушена	6 (19%)	3 (23%)	0,2
Изолированное нарушение ТО	6 (19%)	4 (31%)	0,5
Изолированное нарушение TS	4 (12%)	3 (23%)	0,3
Нарушение ТО и TS	16 (50%)	3 (23%)	0,1
Нарушения ТРС всех типов	26 (81%)	10 (77%)	0,2
Среднее значение ТО	0,0 [-0,01;0,01]	0,0 [-0,01; 0,0]	0,2
Среднее значение TS, мс/RR	1,58 [0,39;3,10]	3,33 [1,46;3,96]	0,2
Среднее значение SDNN, мс	118 [67;159]	97 [72;129]	0,6
Среднее значение рNN50, %	6,5 [2,0;12,5]	3,0 [1,5;6,5]	0,2

Показатели ТРС достоверно различались у выживших и умерших пациентов. У всех умерших пациентов определялось патологическое значение ТО, а патологическое значение TS выявлено в 80% случаев. У выживших больных средние значения ТО были достоверно ниже, а любые нарушения ТРС и, особенно, нарушения второго типа выявлялись достоверно реже (таблица 26). **Ни один из 11 пациентов, имевших нормальную ТРС, за время наблюдения не умер.** Показатели ВСР у умерших и выживших пациентов различались недостоверно.

**Таблица 26. Сравнение показателей ТРС и ВСР в группах
выживших и умерших пациентов**

Показатель	Выжившие пациенты (n=35) количество больных (% от всех пациентов)	Умершие пациенты (n=10) количество больных (% от всех пациентов)	p
ТРС не нарушена	9 (26%)	0 (0%)	0,016
Нарушения ТРС всех типов	26 (74%)	10 (100%)	0,016
Изолированное нарушение ТО	9 (26%)	2 (20%)	0,017
Изолированное нарушение TS	7 (19%)	0 (0%)	0,27
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
Среднее значение TS, мс/RR	2,07 [0,64;3,61]	0,97 [0,19;2,24]	0,114
Среднее значение SDNN, мс	116 [72;151]	94 [58;132]	0,23
Среднее значение pNN50, %	5,0 [1,5;8,0]	6,0 [1,8;22,5]	0,38

Показатели ТРС и ВСР в группах с аритмическими событиями и без таковых значимо не различались (таблица 27). Из 9-ти пациентов с нормальной ТРС у двух отмечено оправданное срабатывание ИКД (в одном случае – в течение первого года после включения в исследование), однако ни у одного из 5 человек с сочетанием нормальной ТРС и DC в зоне низкого риска аритмических событий за время наблюдения не возникло.

Таблица 27. Сравнение показателей ТРС и ВСР среди пациентов с аритмическими событиями и без них

Показатель	Пациенты без аритмических событий (n=32) количество больных (% от всех пациентов)	Пациенты с аритмическими событиями (n=13) количество больных (% от всех пациентов)	p
ТРС не нарушена	7 (22%)	2 (16%)	0,9
Нарушения ТРС всех типов	25 (78%)	11 (84%)	0,9
Изолированное нарушение ТО	7 (22%)	3 (22%)	1,0
Изолированное нарушение TS	5 (15%)	2 (16%)	1,0
Нарушение ТО и TS	13 (41%)	6 (46%)	0,8
Среднее значение ТО	0,0 [-0,01;0,01]	0,0 [-0,01; 0,005]	0,6
Среднее значение TS, мс/RR	1,83 [0,52;3,74]	1,54 [0,47;3,23]	0,6
Среднее значение SDNN, мс	116 [68;158]	110 [72;152]	0,9
Среднее значение рNN50, %	5,0 [1,0;13,0]	4,0 [2,5;7,5]	0,8

редние значения мАЗТ у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 28.

Таблица 28. Показатели мАЗТ в общей группе пациентов, включенных в исследование

Отведение 1						
Фактор актуализации	1/8			1/32		
Показатель мАЗТ	мАЗТ max	мАЗТ 100	мАЗТ 05:00	мАЗТ max	мАЗТ 100	мАЗТ 05:00
Среднее значение мАЗТ, мкВ	70 [44;93]	28 [18;35]	21 [12;30]	40 [22;51]	17 [10;25]	12 [6;15]
Отведение 2						
Фактор актуализации	1/8			1/32		
Показатель мАЗТ	mTWA max	mTWA 100	mTWA 05:00	mTWA max	mTWA 100	mTWA 05:00
Среднее значение мАЗТ, мкВ	65 [42;86]	27 [16;31]	19 [13;24]	34 [22;44]	15 [9;20]	9 [5;10]

Средние значения ни одного из показателей мАЗТ в группах первичной и вторичной профилактики не различались достоверно (таблица 29).

Таблица 29. Сравнение показателей МАЗТ у пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС

Показатели МАЗТ			Среднее значение у пациентов с первичной профилактикой ВСС (n=32)	Среднее значение у пациентов с вторичной профилактикой ВСС (n=13)	p
Показатель	ФА	Отведение			
МАЗТ _{max}	1/8	1	69 [46;97]	51 [43;92]	0,2
	1/32		34 [21;47]	42 [22;62]	0,4
МАЗТ _{05:00}	1/8		18 [11;29]	24 [13;31]	0,4
	1/32		8 [6;14]	10 [6;19]	0,6
МАЗТ ₁₀₀	1/8		24 [16;35]	28 [20;35]	0,4
	1/32		12 [8;20]	15 [10;26]	0,7
МАЗТ _{max}	1/8	2	65 [43;90]	49 [38;78]	0,4
	1/32		32 [19;43]	31 [22;48]	0,7
МАЗТ _{05:00}	1/8		18 [13;25]	19 [13;23]	0,9
	1/32		8 [5;10]	7 [5;9]	0,3
МАЗТ ₁₀₀	1/8		23 [16;28]	19 [25;37]	0,7
	1/32		15 [7;19]	10 [15;23]	0,5

При сопоставлении МАЗТ у больных с различными исходами выявлено:

- средние значения **МАЗТ_{05:00}** (измеренная в ранние предутренние часы) во втором мониторинг 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 30);

- 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 30,31).

-максимальные значения мАЗТ за сутки (мАЗТ_{max}) в группах выживших/умерших и достигших/не достигших аритмической конечной точки пациентов не различались (таблицы 30, 31).

Таблица 30. Сравнение показателей мАЗТ у выживших и умерших пациентов

Показатели мАЗТ			Среднее значение у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение у умерших пациентов (n=10)	P
Показатель	ФА	Отведение			
мАЗТ_{max}	1/8	1	62 [43;92]	70 [49;99]	0,4
	1/32		34 [21;50]	35 [30;64]	0,4
$\text{мАЗТ}_{05:00}$	1/8		17 [12;31]	23 [16;28]	0,7
	1/32		8 [5;17]	11 [6;18]	0,5
мАЗТ_{100}	1/8		27 [21;38]	18 [9;28]	0,05
	1/32		11 [8;23]	16 [12;27]	0,2
мАЗТ_{max}	1/8	2	49 [34;82]	68 [51;98]	0,2
	1/32		21 [29;42]	34 [24;51]	0,4
$\text{мАЗТ}_{05:00}$	1/8		17 [13;22]	23 [13;26]	0,4
	1/32		7 [5;9]	10 [8;14]	0,04
мАЗТ_{100}	1/8		25 [20;33]	20 [13;37]	0,3
	1/32		15 [10;21]	12 [5;19]	0,2

**Таблица 31. Сравнение показателей МАЗТ у пациентов с
аритмическими событиями и без них**

Показатели МАЗТ			Среднее значение у пациентов без аритмических событий (n=32)	Среднее значение у пациентов с аритмическими событиями (n=13)	Р
Показатель	ФА	Отведение			
МАЗТ _{max}	1/8	1	75 [43;95]	62 [44;78]	0,4
	1/32		35 [22;57]	32 [21;44]	0,3
МАЗТ _{05:00}	1/8		18 [11;29]	20 [16;32]	0,2
	1/32		9 [6;14]	8 [5;23]	1,0
МАЗТ ₁₀₀	1/8		25 [17;35]	24 [19;37]	1,0
	1/32		14 [9;26]	12 [8;25]	0,6
МАЗТ _{max}	1/8	2	52 [42;88]	60 [47;88]	0,7
	1/32		31 [20;45]	30 [22;42]	0,9
МАЗТ _{05:00}	1/8		18 [15;23]	16 [10;30]	0,9
	1/32		7 [5;9]	8 [6;24]	0,2
МАЗТ₁₀₀	1/8		25 [22;37]	19 [13;26]	0,04
	1/32		16 [10;20]	13 [5;19]	0,09

3.2.4 Сравнение результатов лабораторного обследования пациентов с ИБС и ИКД с различными клиническими исходами

Средние значения показателей биохимического анализа крови, полученные при включении больных в исследование, представлены в таблице 32.

Таблица 32. Средние значения показателей биохимического анализа крови

Показатель	Результаты
Креатинин, мг/дл	1,23 [1,1;1,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	56 [45; 68]
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4 [4,6;6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,0 [3,7;4,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,25 [0,94;1,94]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,58 [2,02;3,42]
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,41 [0,25;0,54]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,86;1,22]

Уровень ОХС в пределах целевых значений был у 52% пациентов (22 человека), при этом ХС-ЛПНП оказались выше нормы у 31 больного (69%). У большинства пациентов (75%) уровень креатинина был выше нормы. Распределение пациентов в зависимости от СКФ представлено в таблице 33.

Таблица 33. Распределение пациентов в зависимости от уровня СКФ

Стадия ХБП	СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Количество Пациентов	%
I	>90	1	2
II	90-60	19	42
IIIa	59-45	15	34
IIIб	44-30	7	16
IV	29-15	3	6

Таким образом, более, чем у половины пациентов (56%) СКФ, была меньше 60 мл/мин/1,73м², минимальная СКФ - 20 мл/мин/1,73м². В связи с

тем, что среди наших пациентов не было больных с первичными заболеваниями почек, нарушение СКФ можно рассматривать в рамках хронической болезни почек вследствие основного сердечно-сосудистого заболевания. Косвенно данный факт подтверждает достоверная, хотя и очень слабая корреляция между уровнем креатинина и ФВЛЖ ($r_s = -0,351$, $p = 0,021$). Вместе с тем корреляционных взаимосвязей уровня креатинина, СКФ и стадии ХБП с классом ХСН не выявлено.

Подгруппа пациентов с вторичной профилактикой ВСС характеризовалась несколько меньшими средними значениями ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, показатели почечной функции различались недостоверно (таблица 34).

Таблица 34. Сравнение биохимических показателей в группах пациентов с первичной и вторичной профилактикой ВСС

Показатель	Первичная профилактика (n=32), количество больных (% от количества в группе)	Вторичная профилактика (n=13), количество больных (% от количества в группе)	Достоверность различий, p
Креатинин, мг/дл	1,21 [1,06;1,65]	1,3 [1,18;1,49]	0,5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54 [43;68]	57 [51; 67]	0,6
Глюкоза крови, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,8]	5,1 [4,6;5,6]	0,3
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,7; 4,9]	3,7 [3,3; 4,1]	0,2
Триглицериды, ммоль/л	1,38 [0,94; 2,04]	1,14[0,91; 1,79]	0,5
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,4;3,5]	2,2 [1,7;2,6]	0,021
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,42 [0,24;0,54]	0,34 [0,27;0,55]	0,9
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,9;1,4]	0,90 [0,70;1,04]	0,019

Умершие пациенты отличались худшими показателями функции почек: (достоверно более высоким средним уровнем креатинина крови и более низкой СКФ), а также более низкими средними значениями ХС-ЛПОНП по сравнению с выжившими больными (таблица 35). В связи с последним фактом интересно отметить, что среди умерших пациентов не было ни одного больного с ожирением, тогда как среди выживших они составляли 31% (таблица 8).

Таблица 35. Сравнение биохимических показателей выживших и умерших пациентов

Показатель	Среднее значение у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение у умерших пациентов (n=10)	P
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
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4 [4,7; 6,0]	5,1 [4,6;6,8]	0,8
Общий холестерин, ммоль/л	4,0 [3,6; 4,8]	4,0 [3,7; 4,6]	0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,38 [0,96; 2,05]	1,03 [0,76; 1,60]	0,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,49 [1,90;3,51]	2,7 [2,42;3,19]	0,5
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,43 [0,30;0,66]	0,19 [0,13;0,32]	0,007
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,86;1,29]	1,15 [0,85;1,2]	0,9

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 (таблица 36).

Таблица 36. Сравнение биохимических показателей у 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
Креатинин, мг/дл	1,22 [1,07;1,51]	1,28 [1,15;1,64]	0,4
СКФ, мл/мин/1,73 м2	55 [45;69]	57 [43; 66]	0,7
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,1]	5,5 [4,9;6,8]	0,8
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,6; 4,5]	4,6 [4,0; 5,5]	0,026
Триглицериды, ммоль/л	1,22 [0,81; 1,89]	1,38 [1,02; 2,06]	0,4
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,96;3,04]	3,05 [2,39;3,68]	0,3
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,39 [0,23;0,53]	0,46 [0,35;0,68]	0,3
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,96 [0,80;1,23]	1,14 [1,00;1,48]	0,1

Таким образом, пациенты с ИБС, имеющие показания к первичной и вторичной профилактике ВСС были сопоставимы по основным клиническим и инструментальным показателям.

Умершие пациенты, по сравнению с выжившими, характеризовались достоверно более высоким уровнем креатинина, Е/А, более низким уровнем ДС, СКФ, ЛПОНП, более высоким значением ТО и более частым нарушением ТРС 2 типа, более высоким средним значением МАЗТ_{5:00} по 2 каналу (ФА 1/32), при сопоставимых значениях ФВЛЖ. За время наблюдения не умер ни один пациент, имеющий нормальную ТРС и ДС более 4,5 мс.

Пациенты с аритмическими событиями, возникшими за время наблюдения, отличались большей частотой выявления полиморфной ЖЭ, бóльшим соотношением Е/А, более высоким уровнем ОХС и меньшими

значениями МАЗТ₁₀₀ по 2 каналу. Показатели, характеризующие вегетативный дисбаланс (TPC, BCP, DC/AC) в этих подгруппах достоверно не различались.

3.3 Сравнение прогностической значимости инструментальных и лабораторных показателей у больных с ИБС и ИКД

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 (таблицы 37,38).

Таблица 37. Сравнение точности прогнозирования летального исхода у больных с ИБС и ИКД при использовании лабораторных и инструментальных показателей (ROC-анализ)

Показатель	P	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность
Креатинин	<0,001	0,874	1,67 мг/дл	77,8%	93,9%
Е/А	0,018	0,836	1,75	80%	77,3%
СКФ	0,002	0,833	42,5 мл/мин/ 1,73м ²	77,8%	97%
DC	0,016	0,75	2,4 мс	80%	69,7%
ТО	0,037	0,711	0,005%	40%	77,4%
МАЗТ _{05:00} (2 канал, ФА 1/32)	0,04	0,711	8,5 мкВ	70%	66,7%

AUC – area under ROC-curve (площадь под ROC-кривой), p – статистическая достоверность различий. Остальные сокращения как в тексте диссертации.

Наиболее высокой прогностической способностью в отношении летального исхода обладал уровень креатинина крови (AUC=0,874). Превышение значения креатинина 1,67 мг/дл в нашей группе больных позволяло предсказать летальный исход с чувствительностью 78% и специфичностью 94%. Точность прогнозирования летального исхода при использовании СКФ несколько снижалась по сравнению с креатинином

(AUC=0,833) и характеризовалось меньшей специфичностью (78%) при чуть более высокой чувствительности (94%). Это можно объяснить зависимостью СКФ от креатинина и особенностями расчёта СКФ по формуле MDRD. Неинвазивные электрофизиологические предикторы DC и ТО уступали в точности прогнозирования биохимическим показателям (AUC соответственно 0,75 и 0,711). Значение DC менее 2,4 мс позволяло прогнозировать наступление летального исхода с сопоставимой чувствительностью, но меньшей специфичностью (70%), а положительные значения ТО наоборот отличались низкой чувствительностью (40%) при удовлетворительной специфичности (77%). Также хорошая прогностическая способность в отношении летального исхода отмечена у показателя E/A (AUC=0,836): наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции имело сопоставимую с СКФ и DC чувствительность (80%) при умеренной специфичности (77%). Сила математической модели с использованием $MAZT_{05:00}$ для прогнозирования летального исхода была меньше (AUC 0,711) с невысокими значениями чувствительности и специфичности при превышении значения данного показателя в 8,5 мкВ (ФА 1/32).

В прогнозировании **аритмических событий** наиболее значимым показателем оказалось отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (AUC=0,789). Пограничное значение E/A 1,6 здесь оказалось чуть ниже, чем для прогнозирования летального исхода. Чувствительность превышения данной величины E/A в отношении аритмических событий составила 86%, а специфичность 75%. Уровень холестерина продемонстрировал меньшую силу математической модели (AUC=0,727) при невысоких чувствительности (73%) и специфичности (64%) для значения 4,18 ммоль/л. Как и для прогнозирования летального исхода, $MAZT_{100}$ отличалась невысокой предсказательной силой и в отношении аритмических событий (AUC=0,7). Значения данного показателя менее 21 мкВ из трех оцененных показателей имели наименьшую чувствительность (62%), но лучшую специфичность (77%) (таблица 38).

Таблица 38. Сравнение точности прогнозирования аритмических событий у больных с ИБС и ИКД при использовании инструментальных и лабораторных показателей (ROC-анализ)

Показатель	P	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность
Е/А	0,023	0,789	1,6	86%	75%
Общий холестерин	0,026	0,727	4,18 ммоль/л	73%	64%
мАЭТ ₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8)	0,04	0,700	21 мкВ	61,5%	77,4%

AUC – area under ROC-curve (площадь под ROC-кривой), p – статистическая достоверность различий. Остальные сокращения как в тексте диссертации.

Таким образом, у пациентов с ИБС и ИКД наиболее значимыми показателями в отношении прогнозирования **летального исхода** явились уровень креатинина и Е/А. Прогностическая способность ДС, ТО, мАЭТ_{05:00} для летального исхода по точности уступает вышеназванным показателям. Помимо отношения Е/А, которое сохраняет свое значение и в прогнозировании **аритмических событий**, значимость для аритмической конечной точки продемонстрировали также уровень холестерина крови и мАЭТ₁₀₀, хотя их сила уступает эхокардиографическому показателю.

3.4 Анализ влияния различных факторов на время наступления конечной точки у больных с ИБС и ИКД

Для оценки влияния различных факторов на скорость наступления конечных точек (летальный исход или аритмическое событие) был проведен анализ с помощью регрессии Кокса и построены кривые выживаемости или наступления аритмического события по методу Каплана-Мейера.

При регрессионном анализе факторами риска более быстрого наступления **летального исхода** явились показатели фильтрационной способности почек (**уровень креатинина крови, СКФ, стадия ХБП**), нарушение ТРС (особенно второго типа), значения **ДС** в зоне высокого риска и **Е/А**, тогда как изолированное нарушение ТО и мАЗТ у пациентов с ИБС и ИКД не показали достоверной связи с выживаемостью (таблица 39). Значения $\text{Exp}(B)$, соответствующие степени увеличения риска за единицу времени (в нашем случае - 1 месяц) при увеличении значения параметра на единицу, были максимальными для показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс (8,2 для ТРС 2 типа, 6,6 для ДС в зоне высокого риска, 6,2 для любого нарушения ТРС) и меньшими для лабораторных и эхокардиографических показателей (4,8 для уровня креатинина крови, 2,9 для стадии ХБП и 2,4 для Е/А).

Таблица 39. Лабораторные и инструментальные предикторы летального исхода у больных с ИБС и ИКД (регрессия Кокса)

Показатель	P	$\text{Exp}(B)$	95% ДИ для $\text{Exp}(B)$
Уровень креатинина крови	0,000	4,796	2,066-11,132
СКФ	0,002	0,925	0,882-0,971
Стадия ХБП	0,001	2,914	1,523-5,575
Нарушение ТРС 2 типа	0,008	8,188	1,718-39,014
Нарушение ТРС 1 или 2 типа	0,012	6,156	1,502-25,231
ДС больше/меньше 2,4мс	0,017	6,601	1,400-31,122
Е/А	0,039	2,376	1,045-5,405
мАЗТ _{05:00} (2 канал, ФА 1/32)	0,127	-	
мАЗТ ₁₀₀ (1 канал, ФА 1/8)	0,157	-	
Нарушение ТО	0,186	-	

$\text{Exp}(B)$ — спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу, p - уровень статистической достоверности, ДИ - доверительный интервал. Остальные сокращения, как в тексте диссертации.

При построении кривых выживаемости значимыми предикторами смерти за время наблюдения оказались нарушение функции почек (СКФ менее 43 мл/мин/1,73м², уровень креатинина более 1,67 мг/дл, рестриктивный тип диастолической дисфункции (E/A более 1,75), нарушение ТРС второго типа и ДС в зоне высокого риска (рисунки 8 - 12). Кривые выживаемости при изолированном нарушении только одного из показателей ТРС (ТО или TS) и при нормальной ТРС расходились недостоверно ($p=0,281$) (рисунок 8).

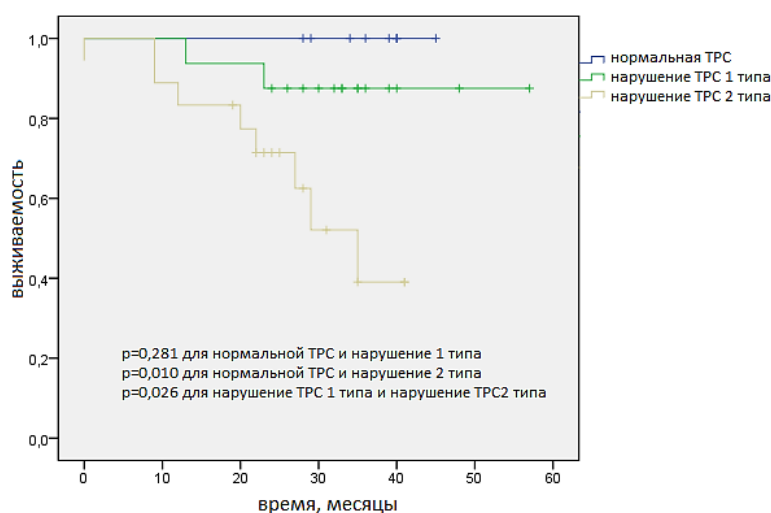


Рисунок 8. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с нормальной ТРС, нарушением ТРС первого и второго типов

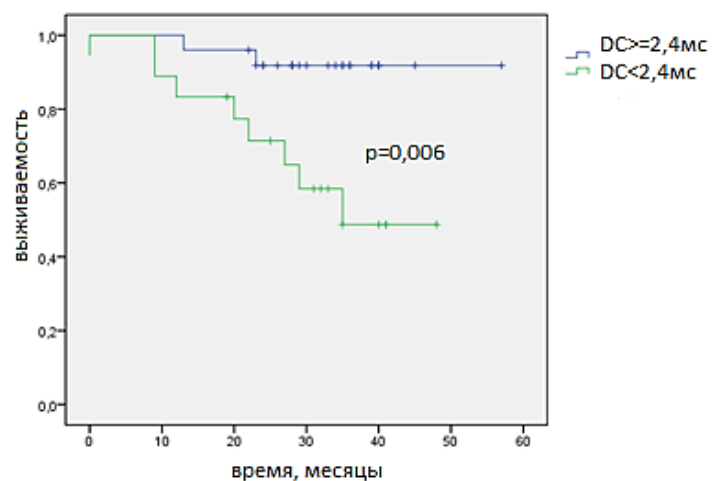


Рисунок 9. Различие кривых выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне DC больше и меньше 2,4мс

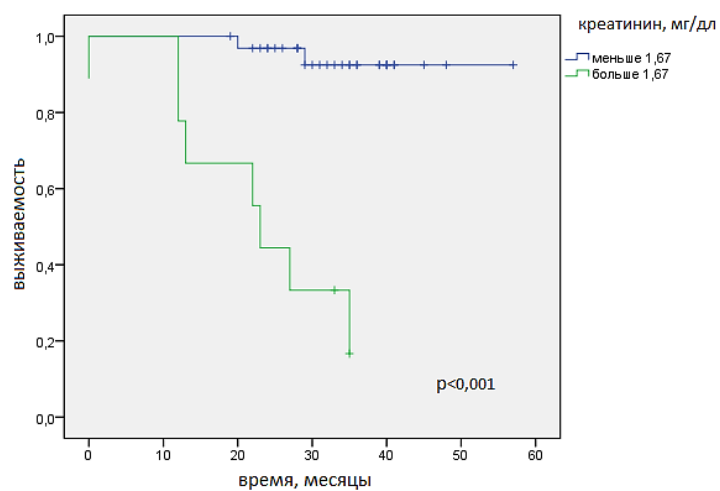


Рисунок 10. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с уровнем креатинина больше и меньше 1,67мг/дл

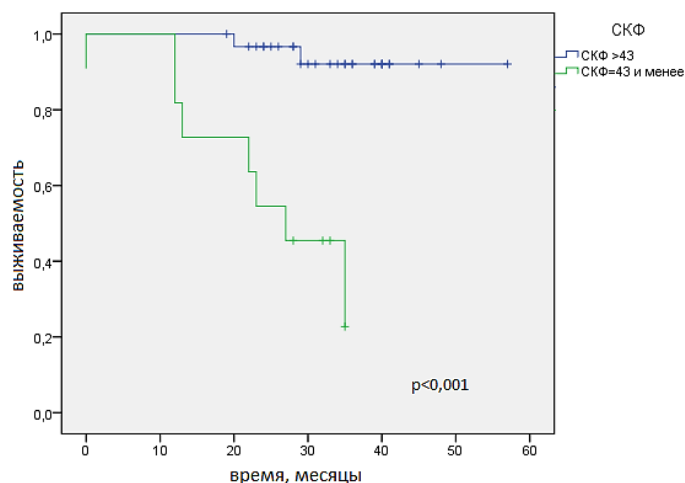


Рисунок 11. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с СКФ больше и меньше 43 мл/мин/1,73м²

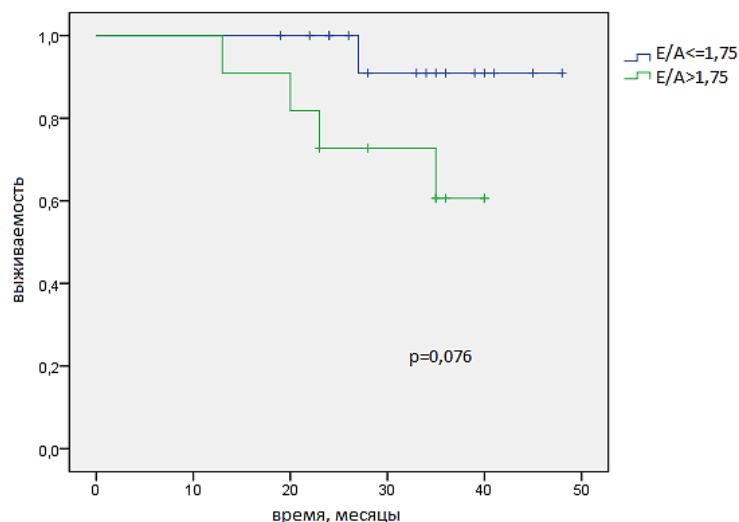


Рисунок 12. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с E/A больше и меньше 1,75

На скорость наступления **аритмической конечной точки** достоверно влияли полиморфный характер ЖЭ и уровень общего холестерина крови. Наличие полиморфной ЖЭ увеличивало вероятность наступления аритмического события в течение месяца в 7,8 раз. При этом каждая дополнительная морфология ЖЭ увеличивала вероятность возникновения желудочковой тахикардии в течение месяца в два раза (таблица 40). Показатели мАЭТ и E/A не влияли на время наступления аритмических событий.

Таблица 40. Лабораторные и инструментальные предикторы аритмических событий у больных с ИБС и ИКД (регрессия Кокса)

Показатель	P	Exp(B)	
Наличие полиморфной ЖЭ	0,002	7,918	1,818-39,014
Количество морфологий ЖЭ	0,001	2,140	1,375-3,333
Уровень общего холестерина крови	0,024	1,962	1,092-3,522
мАЗТ ₁₀₀ (2 канал, ФА 1/8)	0,053	-	
Е/А	0,088	-	

Exp(B) — спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу, p - уровень статистической достоверности, ДИ - доверительный интервал. Остальные сокращения, как в тексте диссертации.

Если связь политопного характера ЖЭ с временем наступления аритмических событий легко объяснить, то выявленное в нашем исследовании влияние уровня холестерина крови на аритмическую конечную точку представляется неожиданным, особенно с учетом отсутствия различий в гиполипидемической терапии, степени поражения коронарного русла и частоте реваскуляризации в группе пациентов с аритмическими событиями и без них (таблицы 10,12).

Кривые Каплана-Майера для наступления аритмических событий достоверно различались при мономорфной и полиморфной ЖЭ, а также при уровне холестерина крови больше и меньше 4 ммоль/л (рисунки 13,14).

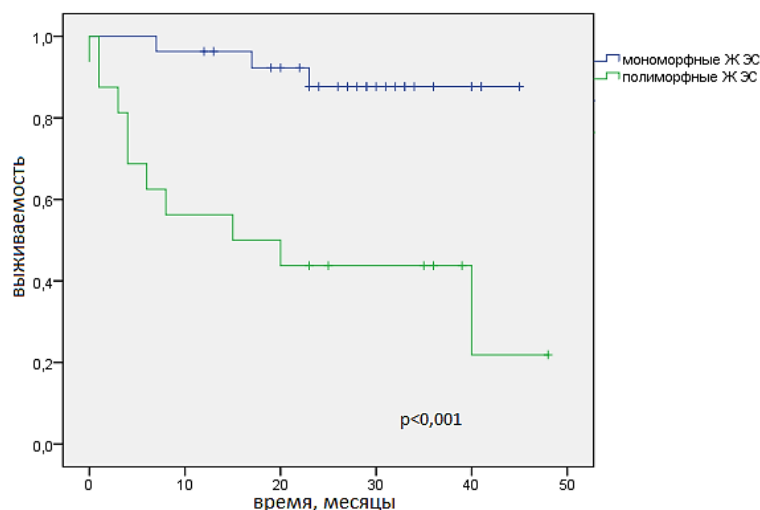


Рисунок 13. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с мономорфной и полиморфной ЖЭ

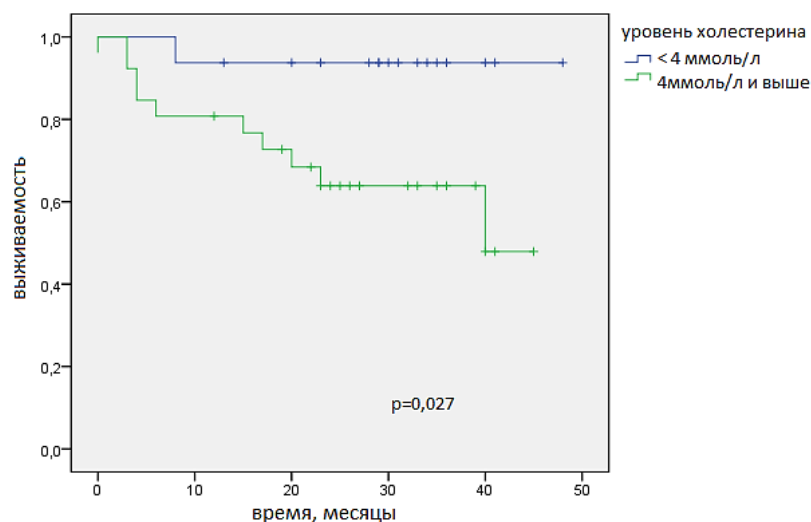


Рисунок 14. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с уровнем общего холестерина больше и меньше 4 ммоль/л

Таким образом, наиболее значимыми показателями, отражающими риск летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД, являются повышение уровня креатинина, нарушение ТРС, особенно второго типа, ДС в зоне высокого риска и диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу.

Предикторами аритмических событий явились политопный характер ЖЭ и более высокий уровень холестерина крови.

3.5 Выявление факторов риска наступления летального исхода и аритмической конечной точки (однофакторный и многофакторный анализ)

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 (таблица 41). Для общей летальности ими явились:

- уровень креатинина крови,
- нарушение ТРС,
- нарушение ТО,
- степень риска по DC,
- Е/А.

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 42).

В таблицах 41 и 42 величина коэффициента регрессии указывает насколько сильно данный фактор влияет на вероятность наступления неблагоприятного исхода.

Таблица 41. 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. Остальные сокращения как тексте диссертации.

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
mTWA 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. Остальные сокращения как тексте диссертации.

При расчете отношения шансов самый высокий риск наступления **летального исхода** продемонстрировало повышение уровня креатинина крови (таблица 43). 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.

Таблица 43. Факторы, увеличивающие риск наступления летального исхода у больных с ИБС и ИКД (отношение шансов)

Показатель	Однофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	Р
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
Е/А >1,75	8,57	0,80- 91,76	0,125

ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, р - степень достоверности. Остальные сокращения как тексте диссертации.

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 44).

Таблица 44. Факторы, увеличивающие риск аритмической конечной точки у больных с ИБС и ИКД (отношение шансов)

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

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

мониторировании ЭКГ по Холтеру, нарушения ритма в анамнезе (ЖТ, ФЖ, ФП).

При многофакторном анализе (таблицы 41,42) 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 ОХС.

Таким образом, неинвазивные электрофизиологические предикторы, отражающие вегетативный дисбаланс (TPC и DC), при однофакторном анализе продемонстрировали свое прогностическое значение в плане стратификации риска летального исхода у больных с ИБС и ИКД.

Только уровень креатинина крови явился независимым предиктором летального исхода, а полиморфная ЖЭ и уровень холестерина крови - независимыми предикторами аритмических событий в этой когорте пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример №1. Вторичная профилактика ВСС, нормальные значения ТРС и DC, отсутствие фатальных событий в течение 45 месяцев.

Мужчина, 51 год. В возрасте 47 лет перенес ИМ, реваскуляризация в остром периоде не проводилась (за медицинской помощью обратился на 10-е сутки). В возрасте 50 лет – повторный ИМ, осложненной ФЖ, клинической смертью. В последующем беспокоили приступы учащенного, сердцебиения, на ЭКГ зарегистрирована ЖТ. При КАГ ствол ЛКА в устье и терминальном отделе стенозирован до 50%. Передняя межжелудочковая артерия в среднем отделе окклюзирована с слабым заполнением дистальных отделов по внутрисистемным коллатералям. Огибающая артерия имеет неровности контуров. Правая коронарная артерия аневризматически расширена, в дистальном отделе имеется 40% стеноз. Однако приступов стенокардии пациент не отмечал, при суточном мониторинге ЭКГ динамики ST не отмечено. Пациент консультирован кардиохирургом, от проведения шунтирования решено воздержаться, стентирование ствола ЛКА не показано. При ЭхоКГ ФВ - 31%, КДО – 158 мл, гипокинезия септального сегмента в двух верхних третях, переднего – в средней трети, заднего и бокового в нижней трети, акинезия переднего и септального сегментов в нижней, участок дискинеза в области верхушки. Явления ХСН на уровне I ФК по NYHA. Клинический диагноз: «ИБС: постинфарктный кардиосклероз (инфаркты миокарда в 2010г. и 2013г.), постинфарктная аневризма верхушки левого желудочка. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (50% ствола ЛКА, окклюзия ПМЖВ, 40% дистальный отдел правой коронарной артерии (ПКА)). Нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная желудочковая тахикардия с остановкой кровообращения и реанимационными мероприятиями 17.07.10г., блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. ХСН I стадии, I ФК». На ЭКГ – блокада передней ветви ЛНПГ, QRS – 141мсек. По данным суточного мониторинга ЭКГ: количество ЖЭ 191, мономорфные, SDNN=123 мс, рNN50=3%, DC 7,4 мс (низкий риск), AC=-

8,1мс, ТРС не нарушена: ТО=-0,04 (норма), ТS=4,3мс/RR (норма). Максимальное значение мАЗТ составило 35 мкВ в первом отведении и 81 мкВ во втором отведении, значение мАЗТ при ЧСС 100/мин 30 мкВ в первом отведении и 36 мкВ во втором отведении, значения мАЗТ в 5:00 часов 13 мкВ в первом отведении и 21 мкВ во втором отведении. Уровень креатинина 1,26 мг/дл, СКФ(MDRD)=64мл/мин/1,73м², холестерина 4,74ммоль/л. Липидный спектр: Триглицериды 1,37 ммоль/л, общий холестерин 4,74 ммоль/л, ХС-ЛПВП 0,93ммоль/л, ХС-ЛПНП 3,54 ммоль/л, ХС-ЛПОНП 0,27 ммоль/л. Пациенту подобрана терапия: ацетилсалициловая кислота 100мг, амиодарон 200мг, аторвастатин 20мг, бисопролол 2,5мг, периндоприл 2,5мг. Также пациенту имплантирован ИКД с целью вторичной профилактики ВСС. Срок наблюдения составил 45 месяцев. За время наблюдения нарушения ритма не зафиксированы, приступов стенокардии не возникало, коррекция терапии не требовалась.

Пример №2. Первичная профилактика ВСС, уровень креатинина крови менее 1,67 ммоль/л, повышение ОХС более 4,2 ммоль/л, полиморфная ЖЭ, нормальная ДС, нарушение ТО, оправданные срабатывания ИКД по поводу ЖТ.

Пациент, мужчина, 78 лет. В возрасте 67 лет перенес ИМ с Q-зубцом передней стенки ЛЖ. В возрасте 69 лет выполнено АКШ правой коронарной и огибающей артерии, маммаро-коронарное шунтирование ПМЖВ. Через 7 лет появились жалобы на перебои в работе сердца, эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения. При обследовании выявлена частая ЖЭ с эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии. В качестве антиаритмической терапии назначен амиодарон с постепенным снижением дозы до 100 мг/сут. Отмечен удовлетворительный антиаритмический эффект. Через год вновь ухудшение состояния – возобновились перебои в работе сердца, приступы учащенного ритмичного сердцебиения, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Выявлены частые пароксизмы устойчивой ЖТ. При КАГ- все шунты функционируют удовлетворительно. При Эхо-КГ –

расширение полостей сердца, снижение ФВ до 32 %, акинезия верхушечных, средних передних и переднеперегородочных сегментов, значительная митральная, трикуспидальная регургитация. На ЭКГ: ритм синусовый, непрерывно рецидивирующая ЖТ из 4-7 QRS. В биохимическом анализе крови: креатинин 1,23мг/дл, СКФ(MDRD)=60мл/мин/1,73м², триглицериды 1,38ммоль/л, общий холестерин 6,66 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,80 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,6ммоль/л, ХС-ЛПОНП 0,28ммоль/л. По данным суточного мониторинга ЭКГ: количество ЖЭ 1178, 3-х морфологий, 572 триплета, 391 пробежка НУЖТ продолжительностью до 8 секунд с ЧСС 120-130/мин., SDNN=114 мс, рNN50=3%, DC 5,4 мс (низкий риск), AC=-4,5мс, нарушение ТРС 1 типа: TO=0,02 (патология), TS =3,12мс/RR(норма). Максимальное значение МАЗТ составило 42 мкВ в первом отведении и 55 мкВ во втором отведении, значение МАЗТ при ЧСС 100/мин 16 мкВ в первом отведении и 10 мкВ во втором отведении, значения МАЗТ в 5:00 часов 29 мкВ в первом отведении и 12 мкВ во втором отведении. Больному увеличена доза амиодарона до 300 мг/сут. Клинический диагноз: «ИБС: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2002 г.). Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Аортокоронарное шунтирование и маммарокоронарное шунтирование в 2004 г. Нарушения ритма сердца: частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 2 степени повышения АД, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, III ФК NYHA». С целью первичной профилактики ВСС имплантирован ИКД Paradym DR 8550 (Sorin Group). Подобрана терапия: метопролол 50мг, амиодарон 300 мг, ацетилсалициловая кислота 100мг, торасемид 5мг, аторвастатин 20мг, лизиноприл 5мг. Через 3 месяца после имплантации ИКД – эпизод потери сознания, которому предшествовало ощущение «удара током». При контроле системы ИКД – пароксизм непрерывно-рецидивирующей ЖТ с ЧСС 163/минуту, купированный с третьей попытки кардиоверсией 14 Дж. Также зарегистрирован 121 эпизод ЖТ, в том числе устойчивых, частично

купированных АТС. Увеличена доза амиодарона до 600 мг/сутки. Дальнейший срок наблюдения за пациентом составил 39 месяцев, нарушения ритма не возникали, коррекция медикаментозной терапии не требовалась. Доза амиодарона уменьшена до 400мг.

Пример №3. Первичная профилактика ВСС, нарушение ТРС второго типа, DC менее 2,4 мс, креатинин крови менее 1,67 мг/дл, мономорфная ЖЭ, смерть от прогрессирования ХСН в течение 20 месяцев.

Мужчина, 65 лет, в возрасте 63-х лет перенес ИМ ниже-боковой стенки левого желудочка с Q-зубцом. При КАГ выявлен 50% стеноз передней межжелудочковой артерии, от которого отходит крупная 1-я диагональная артерия, стенозированная в устье на 90%, 90% стеноз огибающей артерии. Была проведена экстренная баллонная ангиопластика и стентирование огибающей артерии, затем плановое стентирование диагональной артерии бифуркационным стентом. Через 2 года, в возрасте 65 лет - повторный ИМ. Проведен системный тромболизис Актилизе 100 мг. С этого времени появились явления ХСН на уровне 3 ФК по NYHA. На ЭКГ: QRS 112 мс, QTс 422 мс. При Эхо-КГ: КДО 183 мл, ФВ 32%, обширные зоны гипо-акинезии всех верхушечных сегментов, среднего сегмента межжелудочковой перегородки. При КАГ: ствол левой коронарной артерии интактен, передняя межжелудочковая артерия без гемодинамически значимых сужений, стент без признаков рестеноза. Огибающая артерия - 15% рестеноз стента в проксимальном сегменте. Правая коронарная артерия без гемодинамически значимых стенозов. Биохимический анализ крови: креатинин 1,20 мг/дл, СКФ(MDRD)=65мл/мин/1,73м², общий холестерин 3,92 ммоль/л. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: количество ЖЭ 2814, мономорфные, SDNN=55мс, pNN50=1%, DC 0,8мс (высокий риск), AC=-4,2мс, нарушение ТРС 2 типа: TO=0,01 (патология), TS=0,12мс/RR (патология). Максимальное значение МАЗТ составило 103 мкВ в первом отведении и 72 мкВ во втором отведении, значение МАЗТ при ЧСС 100/мин

51 мкВ в первом отведении и 51 мкВ во втором отведении, значения мАЭТ в 5:00 часов 18 мкВ в первом отведении и 26 мкВ во втором отведении. Клинический диагноз: «ИБС: постинфарктный кардиосклероз (первичный инфаркт миокарда ниже-боковой стенки левого желудочка с Q-зубцом от 21.02.2013г., повторный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка от января 2015 г). Атеросклероз аорты, коронарных артерий: баллонная ангиопластика со стентированием 90% стеноза огибающей артерии от 22.02.2013 г.; стентирование 90% стеноза диагональной артерии от 2013 г.; 15% рестеноз стента огибающей артерии (коронароангиография от 13.05.2015г). Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени повышения АД, риск 4. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия. Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии, 3 ФК по NYHA. Хроническая болезнь почек 2 стадии». С целью первичной профилактики ВСС пациенту имплантирован ИКД Paradym DR 8550 (Sorin Group). Подобрана терапия: бисопролол 5 мг, амиодарон 200мг, моноприл 5 мг утром, фуросемид 20 мг, верошпирон 50мг, аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрел 75 мг. Срок наблюдения составил 20 месяцев. За это время аритмический событий не зарегистрировано. Прогрессировали явления ХСН, что требовало увеличения дозы диуретиков. Однако несмотря на проводимую терапию пациент скончался. Вскрытие не проводилось.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе изучалась возможность применения неинвазивных электрофизиологических предикторов для прогнозирования результатов ИКД-терапии у пациентов с ИБС. Ранее подобные попытки в той или иной степени предпринимались в отношении МАЗТ [32,59,133] и показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс [32,133], однако результаты, полученные в этих исследованиях, достаточно противоречивы.

Особенностью нашей работы являлась однородность популяции, что обусловлено жесткими критериями отбора. Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца, находились на синусовом ритме и имели показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Большинство пациентов страдали ХСН II-III ФК, средняя ФВЛЖ составила 29%. Поэтому из 130 пациентов, обследованных перед включением в исследование, включено в него лишь 45 человек. В связи с тем, что основной задачей исследования являлось изучить предикторы ВСС именно в данной группе пациентов в исследовании не было контрольной группы. Также особенностью работы являлся длительный срок наблюдения за пациентами (минимум 30 месяцев).

Общая летальность среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в нашем исследовании составила 22% в течение 48[42;51] месяцев, что сопоставимо с данными других авторов. Так в работе Громовой О.И. и соавт. в течение 25 ± 11 мес. наблюдения кардиальная летальность в группе пациентов с ФВЛЖ <40% составила 19% [8] (в нашем исследовании общая смертность в течение 24-х месяцев – 16,3%). Однако в указанном исследовании только у 6% пациентов был имплантирован ИКД. Особенностью нашего исследования также являлось включение пациентов с показаниями как для первичной (71%), так и для вторичной (29%) профилактики ВСС. Возможно это объясняет более высокий уровень

смертности по сравнению с исследованиями по первичной профилактике ВСС у пациентов с ИБС (MADIT II и MUSTT) – 10% в течение 2-х лет [48,75,111], в нашем исследовании – 16,3%. Также в исследовании CABG-Patchtrial уровень общей смертности в течение 2-х лет составил 18% [48]. Процент оправданных срабатываний ИКД в нашей работе был достаточно высоким - 30%: 20% - кардиоверсия и 10% - АТС. По данным метаанализа зарубежных исследований процент оправданных срабатываний ИКД у пациентов с ИБС составляет от 17% до 31% [77]. В нашей стране, Громова О.И. и соавт. зарегистрировали развитие жизнеугрожающих аритмий у 18% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (31 пациент с ФВЛЖ $\leq 40\%$)[8]. В нашем исследовании ФВЛЖ была ниже, чем в указанном исследовании и составила в среднем 29 [24;35]%. Важно отметить, что 9 пациентов (20%), у которых отмечались срабатывания ИКД за время исследования остались живы. Таким образом можно предположить, что имплантация ИКД позволила предотвратить 9 летальных исходов, что составило 20% пациентов, включенных в исследование. С учетом того, что всего за время наблюдения возникло 10 летальных исходов (1 случай ВСС), наличие ИКД позволило бы предотвратить почти половину смертей.

Так как особенностью нашего исследования явилась однородность выборки (в исследование включались только пациенты с верифицированной ИБС и перенесенным ИМ, с синусовым ритмом, не принимающие сердечных гликозидов (фактор, влияющий на достоверность оценки мАЭТ)), то и определение неинвазивных электрофизиологических предикторов происходило в группе пациентов, заведомо имеющих высокий риск неблагоприятного исхода – средняя ФВ ЛЖ составила менее 30%. Вероятно, поэтому и **ФВ ЛЖ, и функциональный класс ХСН были «нивелированы» как показатели, влияющие на прогноз, поскольку исходно отбор пациентов происходил в группе высокого риска, оцениваемого преимущественно именно по данным показателям (первичная профилактика ВСС).**

Ряд неинвазивных электрофизиологических предикторов показал значимую связь с риском летального исхода. Так DC достоверно различалась у выживших и умерших пациентов ($p=0,016$). Кроме того, у умерших пациентов достоверно чаще встречалось нарушение ТРС 2 типа ($p=0,009$) и патологическое значение ТО ($p=0,017$). Многие авторы также выделяют снижение DC и нарушение ТРС в качестве факторов риска общей смертности у пациентов с ИБС [31,35,36,103]. Так, по данным Bauer и соавт., среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при наличии $DC \leq 4,5$ мс и нарушения ТРС 2 типа 5-летняя смертность составила 38,6%, а при других значениях DC и нормальной ТРС – 6,1% ($p<0,001$) [36,37]. При проведении многофакторного анализа нарушение ТРС 2 типа ассоциировалось с повышением риска общей смертности в 3,2 – 5,9 раз по сравнению с пациентами с нормальным значением ТРС [38,82]. Сулимов В.А. и соавторы также отмечают важную роль DC и ТРС в прогнозировании риска общей смертности у пациентов с ИБС [4,139]. В работе Seegers J. и соавт., опубликованной в 2016г., включавшей больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, среди целого ряда инструментальных и лабораторных показателей, оценивались прогностическая значимость мАЗТ, измеренной спектральным методом, BCP, ТРС, DC/АС, определяемых перед имплантацией ИКД. Выявлена достоверная связь DC менее 2,2 мс с возникновением обоснованных срабатываний ИКД, однако независимым предиктором при многофакторном анализе оказалось только количество ЖЭ в течение суток. Риск летального исхода ассоциировался с уровнем ФВ, СКФ, NT-proBNP, а также показателями BCP, DC и TS, функциональным классом ХСН по NYHA. Однако при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся единственным независимым предиктором летального исхода [133]. В отличие от нашего исследования, выборка пациентов в данной работе была менее однородной, около 29% больных составляли пациенты с неишемической кардиомиопатией. Вместе с тем, нами в очередной раз [56,59 ,61] продемонстрировано **высокое**

отрицательное прогностическое значение показателей вегетативного дисбаланса: ни один больной с нормальной ТРС или DC за время наблюдения не умер. Положительное предсказательное значение этих маркеров характеризовалось умеренными специфичностью и чувствительностью для DC и низкой чувствительностью при умеренной специфичности для ТРС. При этом и ТРС, и DC влияли на время наступления летального исхода. Также, как и в большинстве ранее опубликованных работ [35,36,38], показатели вегетативного дисбаланса, в целом отражая риск наступления летального исхода, не были специфичными для аритмических событий. Очевидным выводом из этого положения является следующий: **выявляя нарушения ТРС и DC мы понимаем, что пациент находится в группе высокого риска фатального исхода, однако далеко не только имплантация ИКД способна повлиять на этот исход. Оценка маркеров вегетативной дисфункции - это лишний повод пересмотреть другие способы лечения конкретного пациента и ответить на вопросы:** все ли и своевременно ли было сделано для реваскуляризации миокарда? Достигнуты ли оптимальные дозы препаратов для лечения ХСН? Компенсирован ли сахарный диабет? Достигнуты ли целевые значения липопротеидов низкой плотности?

При проведении многофакторного анализа неинвазивные электрофизиологические предикторы имели меньшую ценность в построении прогностической модели по сравнению с уровнем креатинина крови. В нашем исследовании выжившие и умершие пациенты достоверно различались по уровню креатинина ($p < 0,001$) и по рассчитанной на основании этого показателя СКФ ($p = 0,002$). Уровень креатинина оказался самым значимым фактором риска летального исхода как при однофакторном ($p < 0,001$), так и при многофакторном анализе ($p = 0,003$). Также уровень креатинина обладал высокой прогностической точностью в отношении летального исхода ($AUC = 0,874$, для значения креатинина $1,67$ мг/дл, чувствительность - $77,8\%$, специфичность $93,9\%$). Для СКФ точность

прогнозирования была чуть ниже ($AUC=0,833$, для СКФ $42,5 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ чувствительность - 77,8%, специфичность - 97%). Среди наших пациентов не было больных с «первичными» заболеваниями почек. В связи с этим нарушение СКФ можно рассматривать в рамках хронической болезни почек вследствие основного сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, **уровень креатинина крови по сути явился интегральным показателем, отражающим «тяжесть пациента».** Однако стоит отметить, что по показателям ФВЛЖ или класса ХСН умершие и выжившие пациенты в нашем исследовании достоверно не различались (p соответственно 0,093 и 0,27). Таким образом уровень креатинина крови среди тяжелых больных позволял выявить группу «самых тяжелых пациентов».

Схожие данные получены и другими авторами. Так ретроспективный анализ исследования MADIT-II показал, что снижение СКФ на каждые 10 единиц повышало риск общей смертности на 16% ($p=0,005$). Важно, что наличие ИКД, не влияло на улучшение выживаемости у пациентов с СКФ $<60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ (относительный риск (ОР)=0,80; ДИ 0,40-1,53) в одном исследовании [119] и с СКФ $<30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ (ОР=0,98; ДИ 0,71-1,35) в другой работе [115]. Bogdan S. и соавт. выявили, что снижение уровня СКФ на 5 единиц ассоциировалось с увеличением риска общей смертности на 7%, тогда как вероятность оправданного срабатывания ИКД достоверно не коррелировала с уровнем СКФ [46]. Таким образом, в нашей работе, как и в ряде других показано, что пациенты с ИБС и нарушением клубочковой фильтрации находятся в группе риска общей смертности [85,115]. Следует также отметить, что уровень креатинина или СКФ рассматриваются в качестве факторов риска летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД в ряде клинических шкал. В шкале MADIT-II креатинин $\geq 2,5 \text{ мг/дл}$ определял группу пациентов очень высокого риска, в которой смертность в течение 2-х лет составляет 43%. В этой группе пациентов не выявлено различия выживаемости среди пациентов в зависимости от наличия ИКД [74]. Kraaier и соавт. в качестве одного из факторов риска летального исхода выделили

СКФ $\leq$ 30 мл/мин/1,73м² [90]. В шкале SHOCKED наличие ХБП рассматривается в качестве фактора риска общей смертности [43], а в шкале RACE таким фактором выступает уровень креатинина сыворотки $\geq$ 2,0 мг/дл [91].

В отношении МАЗТ полученные данные нам кажутся весьма неоднозначными: умершие пациенты исходно имели более высокие средние значения МАЗТ_{5:00} (2 канал, ФА 1/32, $p=0,04$), однако этот показатель характеризовался умеренными значениями чувствительности и специфичности в ROC-анализе, а при однофакторном анализе достоверно не влиял на летальный исход. Ранее Окишева Е.А. и соавт. отмечали, что показатель МАЗТ_{5:00} при ИБС практически утрачивает свое предсказательное значение в плане риска летального исхода у пациентов с ФВ менее 40% [32]. В нашем исследовании 89% пациентов (40 человек) имели ФВЛЖ менее 40%.

В нашей работе наиболее значимым фактором риска аритмических событий оказалось количество морфологий ЖЭ. Ранее этот показатель за редким исключением не оценивался в клинических исследованиях. Обычно желудочковую эктопическую активность характеризуют с помощью суточного количества экстрасистол. В работе Seegers J. с коллегами только количество ЖЭ было независимым фактором риска оправданного срабатывания ИКД [133]. В то же время Ephrem G. и соавт. в своем исследовании показали, что наличие полиморфных ЖЭ ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых (острый коронарный синдром, ОНМК и общая смертность), но не аритмических событий [67]. Нам кажется обоснованным учитывать количество морфологий ЖЭ для предсказания аритмических событий у пациентов с имплантированными ИКД. Возможно, что полиморфный характер ЖЭ является косвенным отражением множества зон нарушения формирования/проведения электрического возбуждения в желудочках сердца

(зоны с фрагментированным сигналом или с поздними потенциалами, выявляемые при электрофизиологическом картировании сердца и являющиеся целью субстратной радиочастотной абляции у постинфарктных больных) вследствие неоднородности постинфарктного рубца, что, как известно, является плохим прогностическим признаком [66,131].

Неожиданно достоверным и независимым предиктором аритмических событий оказался уровень холестерина крови. Этот показатель хотя и уступал по силе и значимости влияния на аритмические события количеству морфологий ЖЭ при многофакторном анализе, но достоверно влиял на время наступления аритмических событий и вероятность оправданного срабатывания ИКД. Данный факт нам не кажется случайностью с учетом того, что аналогичные результаты получены Неминушим Н.М. и соавт. [16]. Возможная связь между уровнем холестерина и аритмическими событиями в данной группе пациентов может быть объяснена двумя обстоятельствами. Во-первых, конечно, возникновением хотя бы части аритмических событий вследствие преходящей ишемии миокарда, чаще ожидаемой у больных с более выраженным коронарным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек. В этой связи обращает на себя внимание тот факт, что в нашей группе пациентов, несмотря на то, что статины принимали 98% больных, целевой уровень ХС-ЛПНП к моменту имплантации ИКД был достигнут менее, чем в 25% случаев. Поскольку мы не рассматривали уровень холестерина в качестве возможного предиктора конечной точки, то дальнейшая динамика данного показателя за время наблюдения нами не изучалась. Дозы статинов и показатели липидного спектра оценивались нами однократно на момент включения пациентов в исследование. Возможно более детальное изучение взаимосвязи уровня холестерина, липидснижающей терапии и аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД сможет объяснить выявленную закономерность. Интересно, что в исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) проводился анализ

случаев ВСС у пациентов после АКИШ, и прием статинов ассоциировался с меньшим риском ВСС (ОР 0,59, ДИ 0,4-0,88; $p=0,01$)[123].

Во-вторых, возможно, что более высокий уровень холестерина у пациентов с аритмическими событиями свидетельствует о наличии и других липидных нарушений. Речь идет прежде всего о неблагоприятном соотношении насыщенных и ненасыщенных незатерифицированных жирных кислот в миокарде больного. Как известно, снижение доли ω -3 полиненасыщенных жирных кислот повышает риск возникновения аритмий в условиях ишемии и реперфузии [44,51]. В клинических условиях содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в миокарде оценивается по омега-3 индексу эритроцитов [6]. Ferguson JJ и соавт. продемонстрировали отрицательную корреляционную связь между отношением общий холестерин/липопротеиды высокой плотности и омега-3 индексом эритроцитов [70], то есть при повышении общего холестерина омега-3 индекс снижается. В целом ряде крупных исследований показано, что низкий уровень этого показателя соответствует высокому риску смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [51].

Среди неинвазивных электрофизиологических предикторов только повышение мАЗТ₁₀₀ по 2 каналу при ФА 1/8 показало достоверную связь с вероятностью наступления аритмического события ($p=0,012$). Но при анализе времени наступления аритмической конечной точки мАЗТ достоверно не влияло на скорость наступления аритмического события ($p=0,053$). Результаты, полученные ранее, достаточно противоречивы. Так в исследовании MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) неотрицательный результат теста на мАЗТ не влиял на вероятность возникновения аритмических событий [53]. Громова О.И. и соавт. также не выявили взаимосвязи патологического теста на мАЗТ и риска возникновения жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС [8,11]. Однако в данных работах использовался

спектральный метод определения мАЗТ, тогда как в нашем исследовании применялась методика временного анализа. Ранее В.А. Сулимов и соавт. показали, что мАЗТ, определяемая временным методом, достоверно выше у пациентов с ИБС, погибших вследствие ВСС ($p=0,004$) [139]. В то же время для больных с хорошим прогнозом как в отношении летального исхода, так и аритмических событий в настоящем исследовании характерным оказалось, наоборот, повышение мАЗТ при относительно высокой ЧСС (мАЗТ₁₀₀). Данный факт, безусловно, нуждается в уточнении. Вместе с тем, похожие «парадоксальные» взаимоотношения мАЗТ, измеренной в различных обстоятельствах с помощью метода ММА ранее отмечены у больных с дилатационной кардиомиопатией [24], а у пациентов с ИБС выявляли обратную корреляцию мАЗТ₁₀₀ с тяжестью поражения коронарного русла [17]. В нашем исследовании двухсосудистое поражение составило 43%, трехсосудистое - 29% от количества пациентов с известными результатами КАГ.

Как и в ряде крупных работ, нами не выявлено взаимосвязи показателей, отражающих вегетативный дисбаланс (TPC, DC/AC, BCP), с аритмическими событиями. Возможно, это обусловлено особенностями и строгостью анализа аритмических событий в нашей работе, где в первую очередь проводился анализ оправданных срабатываний ИКД, а не случаев ВСС, как в других исследованиях. Таким образом, каждое событие было действительно представлено документированной жизнеугрожающей аритмией. Громова О.И. и соавторы выделяли нарушение TPC в качестве одного из предикторов жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС (патологическая TPC оказалась единственным независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий, $p=0,008$) [8,11], Однако только 6% пациентов в данной работе имели ИКД [8,11]. В исследовании FINGER, где TS в группе пациентов с ФВ ЛЖ >35% оказался значимым предиктором ВСС, изучались пациенты без ИКД в подострую стадию ИМ [102]. Анализ возможностей

DC/AC в прогнозировании аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД ранее не проводился и выполнен нами впервые.

В проведенном нами исследовании одним из важных предикторов неблагоприятного исхода оказалось наличие диастолической дисфункции левого желудочка по рестриктивному типу. Европейские рекомендациям по оценки диастолической дисфункции левого желудочка 2016г. [114] предлагают использовать отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (E/A) на первом этапе алгоритма диагностики диастолической дисфункции ЛЖ. Значении $E/A \geq 2,0$ говорит о наличии диастолической дисфункции ЛЖ III степени (рестриктивный тип). В нашем исследовании рестриктивный тип диастолической дисфункции ($E/A \geq 2,0$) преобладал среди умерших пациентов (65%). В ряде работ было показано, что наличие диастолической дисфункции является более точным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН по сравнению с ФВ ЛЖ [79,97]. Кроме того, рестриктивный характер нарушения диастолической дисфункции является маркером высокого риска летального исхода независимо от этиологии ХСН (постинфарктный кардиосклероз, дилатационная кардиомиопатия, трансплантированное сердце и др.) [114]. Наличие диастолической дисфункции у пациентов с ИБС и ХСН увеличивает риск летального исхода в 4 раза по сравнению с пациентами с нормальной релаксацией ЛЖ [135]. Помимо влияния на общую летальность, в нашем исследовании наличие рестриктивных нарушений оказалось значимым фактором и в прогнозировании аритмических событий, показав при этом высокую чувствительность (86%) и специфичность (75%) для значения более 1,6. Таким образом, в нашей работе при однофакторном анализе степень диастолической дисфункции у пациентов со сниженной ФВЛЖ позволяла довольно точно определить группу высокого риска. Однако при проведении многофакторного анализа показатель E/A не оказался независимым фактором риска летального исхода или аритмического события.

Основным недостатком нашего исследования является ограниченное число наблюдений. Кроме того, учитывая специфические задачи (оценка параметров вегетативного дисбаланса), мы не включали пациентов с постоянной формой ФП, составляющих значительный процент среди пациентов с ИБС и кандидатов на имплантацию ИКД. Безусловно такая масштабная проблема, как прогнозирование ВСС и аритмических событий, не может быть решена в рамках одноцентрового исследования, особенно учитывая небольшое (по сравнению со странами Европы и США) количество имплантаций ИКД в нашей стране. Для дальнейшего решения этой проблемы требуется создание крупных многоцентровых регистров, включая национальный. В то же время данные, полученные в нашей работе, могут служить основой для новых исследований в этом направлении.

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 экстрасистолы увеличивает риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКШ	аорто-коронарное шунтирование
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТС	антитахикардитическая стимуляция
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ВСС	внезапная сердечная смерть
ДИ	доверительный интервал
ЖТ	желудочковая тахикардия
ЖЭ	желудочковые экстрасистолы
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КА	коронарные артерии
КАГ	коронароангиография
КДО	конечный диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
мАЗТ	микровольтная альтернация Т-зубца
МРТ	магнитно-резонансная томография
НУЖТ	неустойчивая желудочковая тахикардия
ОМТ	оптимальная медикаментозная терапия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	отношение шансов
ОР	относительный риск
ОХС	общий холестерин

ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
СД	сахарный диабет
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СРТ-Д	сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТГ	триглицериды
ТРС	турбулентность ритма сердца
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФА	фактор актуализации
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХМ	холтеровское мониторирование
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
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

NT-proBNP	N-концевой пропептид натрийуретического гормона типа В		
pNN50	процентная представленность эпизодов последовательных RR интервалов более чем на 50 мс.		
SDNN	стандартное отклонение всех анализируемых	RR	интервалов
TO	начало турбулентности (turbulence onset)		
TS	наклон турбулентности (turbulence slope)		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. // Российский кардиологический журнал. 2017;(6):100-107.
2. Бойцов С.А., Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова И.В. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? // Клиническая практика. 2014; 4: 13-18.
3. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Голицын С.П. и соавторы. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. // М. 2013.
4. В.А. Сулимов, Д.А. Царегородцев, Е.А. Окишева. Возможности использования новых неинвазивных предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 4: 164–177.
5. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. // Вестник аритмологии. 89, 2017.
6. Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С., Стоногин А.В., Лысенко А.В., Сулимов В.А. Омега-3 индекс эритроцитов как показатель, отражающий содержание полиненасыщенных жирных кислот в миокарде больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 1(5): 18-22.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. // МИА, Москва, 2007, с. - 480.
8. Громова О.И., Кузнецова Е.В., Хоцанян Ч.В., Голухова Е.З. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности

миокарда у больных ишемической болезнью сердца. // Креативная кардиология. 2015; 3: 6-41.

9. Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, И.А. Нагаев, Р.Х. Зулькарнеев, Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин Турбулентность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой смерти. // Практическая медицина. 2012; 5 (60): 85-88.

10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). // «Атеросклероз» 2012, Приложение Т8 №1

11. Е.З. Голухова, О.И. Громова, В.Ю. Мерзляков, К.В. Шумков, Л.А. Бокерия. Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид как предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. // Креативная кардиология, 2013; (2): 62-77.

12. Зиеп Б., Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. // Российский кардиологический журнал. 2011;(6):69-75.

13. М.В.Гордеева, Л.Б.Митрофанова, А.В.Пахомов, О.Е.Велеславова, М.В.Берман, Г.П.Лаврентюк, П.Г.Платонов, Ю.В.Шубик. Внезапная сердечная смерть молодых людей. // Вестник аритмологии. 2012; 68: 34-44.

14. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016г.

15. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. // Российский кардиологический журнал. 2014, 2 (106): 6-71

16. Неминуций Н.М., Михайличенко С.И. Качество жизни пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, основные предикторы ИКД-терапии. // Вестник аритмологии. Приложение. Сборник тезисов XIII международного конгресса «КАРДИОСТИМ». с. 100.

17. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. // Вестник аритмологии. 2010; 62: 26-31
18. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). // М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с.
19. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. // Российский кардиологический журнал. 2017, 5 (145): 7–77
20. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. // Российский кардиологический журнал. 2012, 3 (95).
21. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013г. // Российский кардиологический журнал. 2014, 7 (111):7-79.
22. Румянцев П.О., Румянцева У.В., Саенко В.А. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. // Проблемы эндокринологии. 2009; 5: 48-55.
23. Румянцев П.О., Чекин С.Ю., Румянцева У.В., Саенко В.А. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. // Проблемы эндокринологии. 2009; 6:48-56.
24. Седов А.В., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией. // Российский кардиологический журнал. 2017; 2:50-61
25. Сулимов В.А. Внезапная сердечная смерть. // М.: Боргес, 2004. – 218с.

26. Т.В.Трешкур, А.А.Татарина, Е.В.Пармон. Альтернатива зубца Т: способна ли предсказать непредсказуемое? // Вестник аритмологии. 2009; 58: 42-51.
27. Цветникова А.А., Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В., Асеев А.В., Трешкур Т.В. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты. // С.-Пб: ИНКАРТ, 2008, 32 с.
28. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. // Вестник Росздравнадзора №5, 2015. 7-10.
29. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Цветникова А.А. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти. // Вестник аритмологии. 2004; 38: 49-55.
30. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). // J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 1064–1108.
31. Arsenos P, Manis G, Gatzoulis KA, Dilaveris P, Gialernios T, Angelis A et al. Deceleration Capacity of Heart Rate Predicts Arrhythmic and Total Mortality in Heart Failure Patients. // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016 Sep;21(5):508-18.
32. B. Średniawa, J. Kowalczyk, R. Lenarczyk, O. Kowalski, A. Sędkowska, S. Cebula, A. Musialik-Łydka, Z. Kalarus. Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter–defibrillator. Kardiologia Polska 2012;70(5):447-455.
33. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. // N Engl J Med. 2005; 352(3):225-37.

34. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E.. Long-term Follow-up in the Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial (SCD-HEFT). // Heart Rhythm. 2012; 9: 1579.
35. Bauer A, Barthel P, Müller A, Ulm K, Huikuri H, Malik M, Schmidt G. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. // J Electrocardiol. 2009 Nov-Dec;42(6):597-601.
36. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Müller A, Joeinig A et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). // Eur Heart J. 2009 Mar;30(5):576-83.
37. Bauer A, Kantelhardt J W, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. // Lancet. 2006; 367: 1674-1681.
38. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. // J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 21;52(17):1353-65.
39. Bauer A1, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. // Lancet. 2006 May 20;367(9523):1674-81.
40. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. // Am Heart J. 1989; 117:151–9.
41. Beggs SAS, Gardner RS, McMurray JJV. Who Benefits From a Defibrillator-Balancing the Risk of Sudden Versus Non-sudden Death. // Curr Heart Fail Rep. 2018;15 (6):376-389.

42. Bigger J.T. Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. // *N Engl J Med*. 1997; 337(22):1569-75.
43. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. // *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(17):1647-55.
44. Biscione F., Totteri A., De Vita A., Lo Bianco F. Altamura G. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. // *Italian Heart Journal Suppl*. 2005; 6: 53-59
45. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. // *Circulation*. 2004; 110:1885–9.
46. Bogdan S, Nof E, Eisen A, Sela R, Rosenheck S, Freedberg N; Israeli working group of pacing and electrophysiology of the Israeli Heart Society. Clinical Outcomes in Patients with Severe Renal Dysfunction Including Dialysis Following Defibrillator Implantation. // *Am J Nephrol*. 2015;42(4):295-304.
47. Braggion-Santos MF, Volpe GJ, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Schmidt A. Sudden cardiac death in Brazil: a community-based autopsy series (2006-2010). // *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(2):120-127
48. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. // *N Engl J Med*. 1999; 341:1882-90.
49. Calò L, De Santo T, Nuccio F, Sciarra L, De Luca L et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: a meta-analysis. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Oct;16(4):388-402.

50. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. // *Am J Kidney Dis*. 2011; 58:409–417.

51. Chattipakorn N, Settakorn J, Petsophonsakul P, Suwannahoi P, Mahakranukrauh P, Srichairatanakool S, Chattipakorn SC. Cardiac mortality is associated with low levels of omega-3 and omega-6 fatty acids in the heart of cadavers with a history of coronary heart disease. // *Nutr Res*; 2009. 29 (10): 696-704.

52. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T et al. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. // *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;49(1):50-8.

53. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. // *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 11;52(20):1607-15.

54. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. // *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51 (3):213-28.

55. Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. // *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(6):318-326.

56. C Merchant FM. Clinical Utility of Microvolt T-wave Alternans Testing In Identifying Patients at High or Low Risk of Sudden Cardiac Death // *Heart Rhythm*. 2012 August ; 9(8): 1256–1264.

57. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S., Dorian P., Roy D., Sheldon R.S. et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. // *Circulation*. 2000; 101:1297–302.

58. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. // *Eur Heart J.* 2000; 21: 2071–78.

59. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH 2nd, Sethuraman B et al.. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. // *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 10;53(6):471-9.

60. Daniłowicz-Szymanowicz L, Suchecka J, Zagożdżon P, Szwoch M, Kempa M et al. Application of microvolt T-wave alternans testing in scheduling implantable cardioverter-defibrillator placement for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. // *Kardiol Pol.* 2015;73(6):429-36.

61. Daniłowicz-Szymanowicz L, Kaufmann D, Rozwadowska K, Kempa M, Lewicka E, Raczak G (2018) Microvolt T-wave alternans and autonomic nervous system parameters can be helpful in the identification of low-arrhythmic risk patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. // *PLoS ONE* 13(5): e0196812.

62. Deepak L. Bhatt, MD, MPH; Kim A. Eagle, MD; E. Magnus Ohman, MD; et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. // *JAMA.* 2010;304(12):1350-1357

63. Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden Cardiac Death Risk Stratification. // *Circulation research.* 2015;116(12):1907-1918.

64. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. // *Int J Cardiol.* 2016 Aug 15;217:16-27.

65. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular

Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):1046-1055.

66. Douglas P, Zipes, Hein J. J. Wellens Sudden Cardiac Death. // *Circulation*. 1998;98:2334-2351

67. Ephrem G, Levine M, Friedmann P, Schweitzer P The prognostic significance of frequency and morphology of premature ventricular complexes during ambulatory holter monitoring. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013 Mar;18(2):118-25.

68. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA, Gulamhussein S, McMeekin J, Tymchak W, Schnell G, Gillis AM, Sheldon RS, Fick GH, Duff HJ. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. // *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275–2284.

69. Fauchier L, Marijon E, Defaye P, Piot O, Sadoul N, Perier MC; DAI-PP Investigators. Effect of age on survival and causes of death after primary prevention implantable cardioverter-defibrillator implantation. // *Am J Cardiol*. 2015 May 15; 115(10):1415-22.

70. Ferguson JJ, Veysey M., Lucock M, Niblett S, King K, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Association between omega-3 index and blood lipids in older Australians. // *J Nutr Biochem*. 2016 Jan;27:233-40.

71. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, Fernando Alfonso, Adrian P Banning, Umberto Benedetto, Robert A Byrne, Jean-Philippe Collet, Volkmar Falk, Stuart J Head, Peter Jüni, Adnan Kastrati, Akos Koller, Steen D Kristensen, Josef Niebauer, Dimitrios J Richter, Petar M Seferović, Dirk Sibbing, Giulio G Stefanini, Stephan Windecker, Rashmi Yadav, Michael O Zembala, ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. // *European Heart Journal*, ehy 394.

72. Gang UJ, Jøns C, Jørgensen RM, Abildstrøm SZ, Haarbo J, Messier MD, Huikuri HV, Thomsen PE; CARISMA investigators.. Heart rhythm at the

time of death documented by an implantable loop recorder. // *Europace*. 2010 Feb;12(2):254-60.

73. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. // *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003

74. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H; MADIT-II Investigators Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. // *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 22;51(3):288-96.

75. Goldenberg I., Gillespie J., Moss A.J., Hall W.J., Klein H., McNitt S. et al. Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. // *Circulation*. 2010; 122(13):1265-71.

76. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. // *Eur Heart J* 2003;24:1204–1209.

77. Gracieux J, Sanders GD, Pokorney SD, Lopes R2, Thomas K, Al-Khatib SM. Incidence and predictors of appropriate therapies delivered by the implantable cardioverter defibrillator in patients with ischemic cardiomyopathy: a systematic review. // *Int J Cardiol*. 2014 Dec 20;177(3):990-4.

78. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT, Pavri BB, Kurtz SM 16-Year Trends in the Infection Burden for Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators in the United States 1993 to 2008 Infection Trends for Pacemakers and ICDs. // *JACC*. 2011; 58 (10):1001– 6.

79. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left Ventricular Function and Exercise Capacity. // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009; 301:286–294.

80. Herzog C.A., Li S., Weinhandl E.D., Strief J.W., Collins A.J., Gilbertson D.T.. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. // *Kidney Int.* 68 (2) (Aug 2005) 818–825.
81. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. // *Lancet.* 2003; 362:125–6.
82. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. // *Circ J.* 2013. 77 (2): 432–38.
83. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
84. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. // *Eur Heart J* 2009;30:689–98.
85. I. Goldenberg, A.J. Moss, S. McNitt, W. Zareba, M.L. Andrews, W.J. Hall, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. // *Am. J. Cardiol.* 98 (4) (Aug 15, 2006) 485–490.
86. Katriotis DG, Auricchio A. Do We Need an Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention in Cardiac Resynchronisation Therapy Patients? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018 Aug;7(3):157-158.
87. Kiuchi MG, Mion D Jr. Chronic kidney disease and risk factors responsible for sudden cardiac death: a whiff of hope? // *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(1):3-9.
88. Klein G, Lissel C, Fuchs AC, Gardiwal A, Oswald H, Desousa M, Pichlmaier AM, Lichtinghagen R, Geerlings H, Lippolt P, Niehaus M, Drexler H, Korte T. Predictors of VT/VF-occurrence in ICD patients: results from the PROFIT-Study. // *Europace.* 2006 Aug;8(8):618-24.

89. Kostantinos A. G. Post Myocardial Infarction Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Patients With Preserved Ejection Fraction: PRESERVE-EF ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02124018; Other Study ID Numbers: UOA-PRESERVE1
90. Kraaier K, Scholten MF, Tijssen JG, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA et al. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. // *Europace*. 2014 Jan;16(1):40-6.
91. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, Morrison TB, Crusan DJ, Hodge DO, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. // *Heart Rhythm*. 2012;9: 42–6.
92. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R.. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). // *Circulation*. 2000; 102: 748–54.
93. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Barlera S, Bernardinangeli M, Veniani M et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. // *Eur J Heart Fail*. 2012 14(12):1410-9.
94. Leino J, Minkkinen M, Nieminen T, et al. Combined assessment of heart rate recovery and T-wave alternans during routine exercise testing improves prediction of total and cardiovascular mortality: The Finnish Cardiovascular Study. // *Heart Rhythm*. 2009; 6:1765–71.
95. Lewandowski M, Kossuth I, Zielonka J, Wielusiński M, Kazimierczak A et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of dangerous ventricular arrhythmias in patients with previously implanted automatic cardioverter-defibrillator. // *Kardiol Pol*. 2011;69(6):580-5.
96. Li-na R, Xin-hui F, Li-dong R, et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternans and heart rate turbulence can predict cardiac mortality in patients with

myocardial infarction with or without diabetes mellitus. // *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 104.

97. Little WC, Oh JK. Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function Can Be Used to Guide Clinical Care. // *Circulation.* 2009; 120:802–809.

98. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association. // *Circulation.* 2010; 121(7):46-215.

99. Lopera G, Curtis AB. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death: Current Approaches and Predictive Value. // *Current Cardiology Reviews.* 2009;5(1):56-64.

100. M. Faisal, J. Caravati, F. Falcone, S. Molon, G. Marangoni. Prospective Use of Microvolt T-Wave Alternans Testing to Guide Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. // *Circulation journal / Official journal of the Japanese Circulation Society.* 2015 79 (9). 15-0253.

101. M. Juhani Junttila, Eeva Hookana, Kari S. Kaikkonen, Marja-Leena Kortelainen, Robert J. Myerburg and Heikki V. Huikuri. Temporal Trends in the Clinical and Pathological Characteristics of Victims of Sudden Cardiac Death in the Absence of Previously Identified Heart Disease. // *Circulation / Arrhythmia and Electrophysiology.* 2016;9:e003723

102. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. // *Eur Heart J* 2005;26:762–769.

103. Marynissen T, Floré V, Heidbuchel H, Nuyens D, Ector J, Willems R. Heart rate turbulence predicts ICD-resistant mortality in ischaemic heart disease. // *Europace.* 2014 Jul;16(7):1069-77.

104. McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H Mechanisms of sudden cardiac death. // *J Nucl Cardiol.* 2016 Dec;23(6):1368-1379.

105. Mendis SP, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. // Geneva: World Health Organization, 2011.
106. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA, Incidence of Defibrillator Shocks After Elective Generator Exchange Following Uneventful First Battery Life. // J Am Heart Assoc. 2014; 3: e001289
107. Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F, Falcone S, Molon G, Marangoni D et al. Prospective Use of Microvolt T-Wave Alternans Testing to Guide Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. // Circ J. 2015;79(9):1912-9.
108. Minkkinen M, Kahonen M, Viik J, et al. Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study. // J Cardiovasc Electrophysiol. 2009; 20:408–15.
109. Moss A.J. MADIT-I and MADIT-II. // CardiovascElectrophysiol. 2003; 14(9 Suppl.):96-8.
110. Moss A.J., Fadd Y., Zareba W., Cannom D.S., Hall W.J.. Survival Benefit With an Implanted Defibrillator in Relation to Mortality Risk in Chronic Coronary Heart Disease. // Am J Cardiol. 2001;88: 516 - 20
111. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Klein H. et al.. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. // N Engl J Med. 1996; 335: 1933–40.
112. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. // N Engl J Med. 2002; 346(12):877-83.
113. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. // Circulation 1992;85: I2–10.
114. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. // J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.

115. Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S, Harb SC, Jolly S, Wilkoff BL et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. // Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jul 7;10(7):1119-27.

116. Nombela-Franco, Mario Iannaccone, Ignacio Anguera et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion on Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients (VACTO Secondary Study): Insights From Coronary Angiogram and Electrogram Analysis. // JACC Cardiovasc Interv. 2017 May 8; 10(9):879-888.

117. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, и др. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200.

118. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ 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). // Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793-867

119. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. // Am J Kidney Dis. 2014 Jul;64(1):32-9.

120. Pun PH, Hellkamp AS, Sanders GD, Middleton JP, Hammill SC, Al-Khalidi HR et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in end-

stage kidney disease patients on dialysis: a matched cohort study. // *Nephrol Dial Transplant*. 2015 May;30(5):829-35.

121. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. // *Kidney Int*. 2009 Sep;76(6):652-8.

122. Raja V, Wiegand P, Obel O, Christakopoulos G, Christopoulos G, Rangan BV, Roesle M, Abdullah SM, Luna M, Addo T, Ayers C, Garcia S, de Lemos JA, Banerjee S, Brilakis ES. Impact of Chronic Total Occlusions and Coronary Revascularization on All-Cause Mortality and the Incidence of Ventricular Arrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. // *Am J Cardiol*. 2015 Nov 1;116(9):1358-62.

123. Rao MP, Al-Khatib SM, Pokorney SD, et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Failure Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Results From the STICH Randomized Clinical Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). // *Circulation*. 2017;135(12):1136–1144.

124. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, Siscovick DS. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. // *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15;93(12):1455-60.

125. Robert J. Myerburg, M. Juhani Junttila, Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. // *Circulation*. 2012; 125: 1043-1052.

126. Rodríguez-Mañero M, Abu Assi E, Sánchez-Gómez JM, Fernández-Armenta J, Díaz-Infante E, García-Bolao I et al. Comparative Evaluation of Four Risk Scores for Predicting Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Nov;69(11):1033-1041.

127. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS,

Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the american heart association. // *Circulation* 2012;125: e2–e220.

128. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R, Lauzon C, Ferguson J, Mikes E, Balnozan V, Savard P. Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. // *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1119–1127.

129. Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A, Samania N, Kazatsker M, Goldenberg I, Glikson M, Beinart R; Israeli Working Group of Pacing and Electrophysiology. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. // *Heart Rhythm*. 2015 Dec;12(12):2426-33.

130. Santangeli P, Epstein AE Sudden Cardiac Death: Lessons Learned from Cardiac Implantable Rhythm Devices. // *Card Electrophysiol Clin*. 2017 Dec;9(4):749-759.

131. Sara JD, Eleid MF, Gulati R, Holmes DR Jr Sudden Cardiac Death From the Perspective of Coronary Artery Disease. // *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1685-1698

132. Saxon L.A., Hayes D.L., Gilliam F.R., Heidenreich P.A., Day J., Seth M. et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. // *Circulation*. 2010; 122(23):2359-67.

133. Seegers J, Bergau L, Expósito PM, Bauer A, Fischer TH, Lühje L, Hasenfuß G, Friede T, Zabel M. Prediction of Appropriate Shocks Using 24-Hour Holter Variables and T-Wave Alternans After First Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. // *Am J Cardiol*. 2016 Jul 1;118(1):86-94.

134. Slawnych MP, Nieminen T, Kahonen M, et al. Post-exercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method. // *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1130–7.

135. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 May;22(5):494-8.

136. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr., Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. // *JAMA* 2007;297:1197–1206.

137. Stein KM, Mittal S, Gilliam FR, Gilligan DM, Zhong Q, Kraus SM, Meyer TE. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. // *Europace*. 2009 Jun; 11(6):734-40.

138. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP, Mackey RA, Deedwania P. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEsus study. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:1037–42.

139. Sulimov V., Okisheva E., Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. // *Europace*. 2012; 14 (12): 786-1792.

140. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. // *Am Heart J*. 2016 Oct; 180: 46-53.

141. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable

defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. // *N Engl J Med*. 1997; 337: 1576–83.

142. van Dongen IM, Yilmaz D, Elias J, et al. Evaluation of the Impact of a Chronic Total Coronary Occlusion on Ventricular Arrhythmias and Long-Term Mortality in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and an Implantable Cardioverter-Defibrillator (the eCTOpy-in-ICD Study). // *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10).

143. van Rees JB, Borleffs CJ, van Welsenes GH, van der Velde ET, Bax JJ, van Erven L et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart heart disease: the FADES risk score. // *Heart*. 2012 Jun; 98(11): 872-7

144. Verrier RL, Ikeda T. Ambulatory ECG-based T-wave alternans monitoring for risk assessment and guiding medical therapy: mechanisms and clinical applications. // *Prog Cardiovasc Dis*. 2013 Sep-Oct; 56(2): 172-85.

145. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. // *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 20;58(13):1309-24.

146. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in post-myocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003; 14:705–11.

147. Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. // *J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;23(12):1929-39.

148. Wu KC. Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging: From Investigational Tool to Clinical Applications. // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7).

149. Yap YG, Duong T, Bland JM, et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. // Heart. 2007;93(7):832-836.
150. Yung D, Birnie D, Dorian P, Healey JS, Simpson CS, Crystal E et al. Age and the Benefits of ICD Therapy. // Circulation 2013 Jun 01;127(24)2383-2392.
151. Zhao, R., Li, D., Zuo, P., Bai, R., Zhou, Q., Fan, J., Li, C., Wang, L. and Yang, X. , Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases. // Ann Noninvasive Electrocardiol, 2015; 20: 158–166.
152. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. // Circulation. 1998;98(21):2334-51.