

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПОИСК НОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Крылова Н. С.^{1,2}, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Потешкина Н. Г.^{1,2}, Демкина А. Е.¹, Хашиева Ф. М.¹

Несмотря на разработанные алгоритмы стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) среди больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) встречаются случаи ВСС при отсутствии общепризнанных факторов риска. Проблема предупреждения ВСС при данной патологии не теряет своей актуальности.

Цель. Изучить факторы риска ВСС у больных ГКМП.

Материал и методы. На протяжении 14 лет обследовано 198 больных ГКМП (средний возраст — 60,0±13,8 лет, 105 мужчин) с проведением ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, велоэргометрии. За 14 лет умерло 15 пациентов. ВСС установлена в 7 случаях, у двоих больных — с успешной реанимацией.

Результаты. У больных ГКМП выявлена взаимосвязь между ВСС и следующими клинико-инструментальными параметрами: возрастом ($r=-0,19$, $p=0,015$), обмороками в анамнезе ($r=0,17$, $p=0,03$), высокой скоростью кровотока в выносящем тракте ЛЖ при физической нагрузке (ФН) (V_{\max} ВТЛЖ) ($r=0,3$, $p=0,04$), низкой толерантностью к ФН ($r=-0,34$, $p=0,009$), неадекватной реакцией АД (НРАД) при ФН ($r=0,36$, $p=0,0001$), высокой минимальной ЧСС при ХМ ЭКГ ($r=0,26$, $p=0,01$). При применении бинарной логистической регрессии с включением наиболее значимых предикторов получена модель для прогнозирования ВСС у больных ГКМП:

$VSS=22,28 \times \text{НРАД}-6,9 \times \text{Продолжительность ФН}+12,5 \times V_{\max} \text{ВТЛЖ}+0,32 \times \text{Мин ЧСС}-0,4478 \times \text{Возраст}-14,7$

Если полученный результат больше 0 — у больного имеется высокий риск ВСС. При отрицательном значении — риск ВСС минимален.

Значение χ^2 для предложенной модели составило 19,3 ($p=0,002$).

Заключение. Помимо общепризнанных (возраст, обмороки, выраженность обструкции ВТЛЖ, НРАД при ФН), установлены дополнительные факторы высокого риска ВСС у больных ГКМП: низкая толерантность к ФН и высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ. Предложена математическая модель, позволяющая на основании возраста больного, наличия НРАД при ФН, толерантности к ФН, максимальной скорости кровотока в ВТЛЖ при ФН, а также минимальной ЧСС по данным ХМ-ЭКГ выявлять больных с высоким риском ВСС.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 62–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-62-67>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Крылова Н. С.* — к.м.н., доцент, кафедра общей терапии ФДПО, Ковалевская Е. А. — врач-кардиолог, Потешкина Н. Г. — профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО, Демкина А. Е. — ассистент кафедры общей терапии ФДПО, Хашиева Ф. М. — аспирант кафедры общей терапии ФДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

krylova_n@list.ru

ACCF/ANA — американское общество кардиологов/американская ассоциация сердца, AUC — area under curve — площадь под кривой, ESC — европейское общество кардиологов, HCM Risk-SCD calculator — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией, PGmaxВТЛЖ — максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, VmaxВТЛЖ при ФН — максимальная скорость кровотока в выносящем тракте левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВЭМ — велоэргометрия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИДЭ — индекс диагностической эффективности, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МЖП — межжелудочковая перегородка, НРАД — неадекватная реакция артериального давления, ОШ — отношение шансов, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, стрессЭхоКГ — стрессэхокардиография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ.

Рукопись получена 04.01.2017

Рецензия получена 11.01.2017

Принята к публикации 18.01.2017

SUDDEN DEATH IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: SEARCH FOR NEW RISK FACTORS

Krylova N. S.^{1,2}, Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Poteshkina N. G.^{1,2}, Demkina A. E.¹, Khashieva F. M.¹

Regardless the developed algorithms for risk stratification in sudden cardiac death (SCD) among patients with hypertrophy cardiomyopathy (HCM) there are SCD cases with no common risk factors. The issue for prediction of SCD in this pathology does not lose its importance.

Aim. To study the risk factors for SCD in HCM patients.

Material and methods. During 14 years, 198 HCM patients studied (mean age — 60,0±13,8 y.o., 105 males) with ECG, EchoCG, Holter ECG, veloergometry done. During 14 years, 15 died. There was 7 SCD cases with 2 successful resuscitations.

Results. In HCM patients there was relation of SCD with the following clinical and instrumental parameters: age ($r=-0,19$, $p=0,015$), syncopes in anamnesis ($r=0,17$, $p=0,03$), high flow velocity in outflow tract of the left ventricle (LV) in exertion (Ex) (V_{\max} LVOT) ($r=0,3$, $p=0,04$), low Ex tolerance ($r=-0,34$, $p=0,009$), abnormal Ex response of blood pressure (ABPR) ($r=0,36$, $p=0,00001$), high minimal heart rate (HR) on Holter ECG ($r=0,26$, $p=0,01$). Applying the binary logistic regression with inclusion of the most significant predictors, the model was formulated for SCD prediction in HCM patients:

$SCD=22,28 \times \text{ABPR}-6,9 \times \text{Ex Duration}+12,5 \times V_{\max} \text{LVOT}+0,32 \times \text{MinHR}-0,4478 \times \text{Age}-14,7$

If the result of equation more than 0 — the patient has high risk of SCD. In negative — SCD risk is minimal.

Value of χ^2 for the proposed equation is 19,3 ($p=0,002$).

Conclusion. Regardless the common (age, syncopes, severity of LVOT obstruction, ABPR in Ex) there are additional SCD risk factors in HCM patients: low Ex tolerance and high minimal HR on Holter ECG. the mathematic model proposed, making to, based on the age of patient and presence of ABPR in Ex, Ex tolerance, maximal flow velocity in LVOT in Ex, as minimal HR by Holter ECG, to reveal patients with high risk of SCD.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 62–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-62-67>

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, risk factors.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

²CCH № 52 of Department of Health, Moscow, Russia.

Согласно американской классификации ACCF/АНА гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это первичная генетически детерминированная кардиомиопатия, связанная с мутациями в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда [1, 2]. Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) при ГКМП составляет 1% в год, но к сожалению, она может быть первым и единственным проявлением данной патологии [2, 3]. В рекомендациях ACCF/АНА от 2011 года выделено 6 основных предикторов ВСС при ГКМП: фибрилляция желудочков или эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) в анамнезе, ВСС близких родственников, рецидивирующая неустойчивая ЖТ при холтеровском мониторировании ЭКГ, высокая степень гипертрофии ЛЖ ≥ 30 мм, обмороки неясной этиологии и неадекватная реакция АД (НРАД) при физической нагрузке (ФН) [2]. В 2014г Европейским обществом кардиологов (ESC) предложена математическая модель, позволяющая рассчитывать 5-летний риск ВСС. При этом НРАД не включена в прогностическую модель, а добавлены размер левого предсердия, возраст пациента и максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (PGmaxВТЛЖ) [3, 4]. Однако в клинической практике встречаются случаи ВСС у больных с ГКМП, не имеющих общепринятых клинических маркеров, и врачи сталкиваются с неопределенностью, используя существующие алгоритмы стратификации риска ВСС в оценке индивидуального прогноза. Данный факт говорит об актуальности дальнейшего поиска дополнительных факторов риска ВСС [2, 5].

Цель исследования — комплексное изучение клинических и кардиогемодинамических данных у больных ГКМП с определением факторов риска ВСС.

Материал и методы

Дизайн представлен проспективным одноцентровым нерандомизированным исследованием. За 14-летний период наблюдения обследовано 198 пациентов (53% мужчин) с ГКМП в возрасте от 16 до 87 лет ($60,0 \pm 13,8$ лет), проходивших лечение в ГКБ № 81 и ГКБ № 52 г. Москвы с 2001 по 2014гг. Методы обследования включали ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), нагрузочные тесты на велоэргометре (ВЭМ). В качестве конечной точки исследования рассматривалась ВСС. Наличие подписанного информированного согласия являлось обязательным условием для включения в исследование. Диагноз ГКМП устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, ЭКГ и ЭхоКГ согласно рекомендациям Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2003, 2011гг при обнаружении гипертрофии миокарда ЛЖ с максимальной толщиной стенок ≥ 15 мм без дилатации его полости в отсутствии

других сердечных и системных заболеваний, способных привести к развитию той степени гипертрофии, которая имеется у данного пациента [2]. Критерием ВСС у больных ГКМП являлось непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой, в течение 1 часа с момента появления симптомов (при отсутствии очевидцев — отсутствие жалоб в предшествующие 24 часа), если экстракардиальные причины смерти не выявлены [6].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программного средства Statistica 6.0. Нормальность распределения признаков оценивалась по критерию Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$ при нормальном распределении признака и в виде медианы с 25-м и 75-м процентилями при распределении, отличном от нормального. Для сопоставления переменных двух независимых групп использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и критерий Манна-Уитни, при распределении, не соответствующем нормальному. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$ (двусторонний). Для выбора предикторов ВСС и составления математической функции прогноза использовался метод бинарной логистической регрессии. Достоверность предложенной функции оценивалась по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения предикторов ВСС.

Результаты

За время наблюдения из 198 больных ГКМП умерли 15 человек. У 8 пациентов летальный исход наступил в связи с прогрессированием явлений хронической сердечной недостаточности. ВСС установлена в 7 случаях, двух пациентов удалось спасти в ходе реанимационных мероприятий (табл. 1, пациенты № 1 и 2). Демографическая характеристика больных ГКМП с ВСС представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, у троих пациентов с ВСС применение европейской модели HCM Risk-SCD calculator не позволило установить высокого риска ВСС, что является дополнительным обоснованием к проведению настоящего исследования, т.к. свидетельствует о несовершенстве существующих алгоритмов стратификации.

Анализ клинических данных подгруппы больных ГКМП с ВСС продемонстрировал значимость обструкции ВТЛЖ, которая была выявлена у 6 (85,7%) больных с максимальным градиентом давления от 30 до 131 мм рт.ст., оцениваемым по данным стресс-ЭхоКГ. У одного больного (14%) наблюдалась мидвентрикулярная форма гипертрофии ЛЖ с внутрисердечной обструкцией. В 2 случаях (28,6%) установлена семейная форма заболевания, где ГКМП выявлена у отца и дочери, а также у двух родных братьев. Возраст

Таблица 1

Демографическая характеристика больных ГКМП с обстоятельствами ВСС

№	Пол	Возраст, последний визит, годы	Возраст ВСС, годы	Риск ВСС в течение 5 лет (%) по HCM Risk-SCD (ESC 2014)	Обстоятельства ВСС
1. Больная Д.	Ж	48	27	10,27%, показан ИКД	во время операции кесарева сечения
2. Больной Л.	М	51	49	1,9%, ИКД не показан	в стационаре, эпизод ЖТ
3. Больная Р.	Ж	26	27	8,45%, показан ИКД	во сне, со слов родственников
4. Больной Н.	М	41	42	14,2%, показан ИКД	ходьба по улице
5. Больной К.	М	49	49	6,1%, показан ИКД	дома потеря сознания с судорогами
6. Больной Б.	Ж	71	72	1,7%, ИКД не показан	дома
7. Больной Ш.	М	63	63	2,7% ИКД не показан	не известны, со слов родственников

Таблица 2

Клинико-инструментальные параметры больных ГКМП

Параметры	Больные с ВСС (n=7)	Остальные пациенты (n=191)	p
Обмороки в анамнезе, n (%)	5 (83%)	65 (34%)	0,04*
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, см	1,9±0,4	2,0±0,3	0,9
Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, см	1,3±0,3	1,2±0,1	0,7
Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл	86,8±31,3	92,2±15,4	0,4
Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ), %	66,1±8,5	64,4±8,4	0,4
Левое предсердие, см	4,3±0,7	4,7±0,3	0,1
Продолжительность ФН при ВЭМ, мин	5,0±1,3	9,0±3,7	0,03*
Головокружение при ФН как критерий прекращения теста	67%	10%	0,006*
НРАД при ФН, % больных	33%	5%	0,006*
VmaxВТЛЖпри ФН, м/с	4,1 (2,4; 5,7)	1,8 (1,4; 3,5)	0,04*
Минимальная ЧСС при ХМ-ЭКГ, уд./мин	55,0 (53,5; 66,0)	49,0 (45,0; 52,5)	0,01*
Средняя ЧСС при ХМ-ЭКГ, уд./мин	75,5 (75,0; 81,0)	67,0 (62,0; 74,0)	0,02*

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 3

Корреляционные связи между ВСС и клинико-инструментальными параметрами больных ГКМП

Показатель	r	P
Возраст, годы	-0,19	0,015*
Обмороки	0,17	0,03*
Vmax в ВТЛЖ в покое, м/с	0,3	0,04*
Vmax в ВТЛЖ при ФН, м/с	0,3	0,04*
Продолжительность ФН при ВЭМ, мин	-0,34	0,009*
НРАД при ФН, головокружение	0,36	0,00001*
Средняя ЧСС за сутки по данным ХМ-ЭКГ	0,27	0,01*
Минимальная ЧСС за сутки по данным ХМ-ЭКГ	0,26	0,01*

Примечание: * — p<0,05.

возникновения первых клинических признаков ГКМП у пациентов с ВСС составил $35,6 \pm 11,3$ лет (от 22 до 43 лет), обращает на себя внимание, что более чем у половины больных заболевание дебютировало обмороками (57% больных против 11% у остальной когорты, p=0,002). Далее данные обследования приведены в сравнительном аспекте больных с ВСС (n=7) и остальной когорты пациентов (n=191) (табл. 2).

Синкопальные состояния существенно чаще регистрировались у больных с ВСС. При сопоставлении параметров ЭхоКГ существенных различий в структурно-функциональных показателях сердца у больных ГКМП с ВСС и без таковой получено не было. У всех наблюдаемых пациентов толщина МЖП в среднем составляла $2,0 \pm 0,4$ см. Среди больных с ВСС толщина МЖП находилась в пределах от 1,5 до 2,3 см, а у остальных — от 1,0 до 3,8 см. Только у 4-х пациентов ГКМП толщина МЖП оказалась равной от 3,0 до 3,8 см, что составило 2% от общего числа больных. Такая степень гипертрофии МЖП является общепризнанным фактором риска ВСС. Низкая частота наблюдений больных с очень высокой степенью гипертрофии ЛЖ в настоящем исследовании не позволила установить истинное прогностическое значение данного признака. При ВЭМ обращала на себя внимание существенно более низкая толерантность к ФН у больных с ВСС (p=0,03), при этом ведущими критериями прекращения ВЭМ явились головокружение и одышка, которая у 2 (33%) больных сочеталась с НРАД, заключающейся в отсутствии прироста или падении САД на 20 и более мм рт.ст. на фоне ФН. У больных с ВСС отмечалась

Таблица 4

Пороговые значения и критерии диагностической эффективности выявленных предикторов ВСС у больных ГКМП

Показатели	Обмороки	НРАД	Возраст <54 лет	Продолжительность ФН <6 мин	МинЧСС >53 в мин	V _{max} ВТЛЖ при ФН >4,0 м/с
Se, %	83%	67%	83%	100%	75%	66%
Sp, %	66%	90%	75%	83%	79%	89%
ОШ	9,8	18	14,5		11,6	17
95% ДИ	1,1-85	1,4-236	1,6-127		1,1-119	1,2-232
p для ОШ	0,039*	0,027*	0,02*		0,04*	0,03*
AUC			0,83	0,92	0,88	0,91

достоверно более высокая скорость кровотока в ВТЛЖ при ФН ($p=0,04$). При ХМ-ЭКГ минимальная ($p=0,01$) и средняя ЧСС ($p=0,02$) у пациентов с ВСС была выше в среднем на 10 уд./мин. По остальным параметрам существенных различий выявить не удалось в связи с малым количеством больных с ВСС.

Корреляционные связи между ВСС и клинико-инструментальными параметрами представлены в таблице 3.

Для наиболее значимых показателей рассчитаны пороговые значения с показателями их диагностической эффективности (табл. 4).

При применении бинарной логистической регрессии с включением наиболее значимых предикторов получена модель для прогнозирования ВСС у больных ГКМП:

$$ВСС = 22,28 * НРАД - 6,9 * Продолжительность ФН + 12,5 * V_{max} ВТЛЖ + 0,32 * МинЧСС - 0,4478 * Возраст - 14,7$$

где НРАД — неадекватная реакция АД при ФН, Продолжительность ФН — продолжительность нагрузки при ВЭМ в мин, V_{max}ВТЛЖ — максимальная скорость кровотока в выносящем тракте ЛЖ при ФН в м/с, МинЧСС — минимальная ЧСС за сутки при ХМ-ЭКГ в уд./мин.

Если полученный результат больше 0, у больного имеется высокий риск ВСС. При отрицательном значении — риск ВСС, обусловленный наличием ГКМП, минимален.

Значение хи-квадрат для предложенной модели составило 19,3 ($p=0,002$).

При применении формулы для 7 пациентов с ВСС, вошедших в настоящее исследование, во всех случаях результат составил >0, что подтверждает высокий риск ВСС у больных с данным исходом.

Анализ наличия ФР ВСС, рекомендованных АНА/АСС в 2011 году у наблюдаемых больных показал: среди больных с ВСС наличие обмороков в клинической картине как монофактора высокого риска ВСС выявлено в 2 случаях. В 3 случаях обнаружено по 2 ФР ВСС: сочетание обмороков с НРАД — 2 пациента и сочетание обмороков с толщиной МЖП более 3,0 см — 1 пациент. У одной больной с ВСС не было обнаружено ни одного из доказанных предикторов

ВСС. Таким образом, применение двух общепризнанных алгоритмов прогнозирования ВСС у больных ГКМП не во всех случаях позволило установить риск развития данного исхода, что говорит о целесообразности представленного исследования и необходимости дальнейшего поиска в данном направлении.

Обсуждение

В структуре ВСС от сердечно-сосудистой патологии ГКМП занимает 3 место после ишемической болезни сердца и нарушений ритма и является ведущей причиной ВСС среди молодых спортсменов [7, 8]. В настоящем исследовании ВСС произошла у 7 (3,7%) больных ГКМП за 14 лет наблюдения. В работе Комиссаровой С. М. и др. ВСС или ее эквиваленты (устойчивая ЖТ или ФЖ) за 6 лет наблюдения констатированы у 11 (6,3%) пациентов [9]. В то же время, Emoto R, et al., наблюдая 80 больных ГКМП в течение 3,9 лет, конце 80-х годов констатировали ВСС у 17 пациентов, что соответствует 21% [10]. Установить истинную частоту данного осложнения при ГКМП достаточно сложно. Более ранние эпидемиологические исследования проводились в специализированных клинических центрах, где, как правило, наблюдались пациенты с развившейся клинической симптоматикой. У таких пациентов частота ВСС могла достигать 4-6%, что привело к формированию представлений о ГКМП как о заболевании с неблагоприятным прогнозом и низкой вероятностью дожить до пожилого возраста. Однако в более поздних исследованиях продемонстрировали, что около 25% больных ГКМП имеют доброкачественный вариант течения ГКМП без каких-либо клинических симптомов заболевания и не имеют факторов риска ВСС. Такие пациенты зачастую не попадают в поле зрения врачей, и продолжительность их жизни не отличается от общей популяции [11]. Учитывая данный факт, по современным эпидемиологическим данным было установлено, что частота ВСС у больных ГКМП не превышает 1% в год [2, 3]. Кроме того, снижение данного показателя по сравнению с 80-ми годами может быть связано с более активной тактикой лечения и профилактикой ВСС у больных, в частности, сво-

временной имплантацией кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) [11].

Многолетние исследования ФР ВСС привели к созданию двух алгоритмов стратификации риска данного исхода. Согласно рекомендациям АНА/АСС от 2011г выделяют доказанные (фибрилляция желудочков или эпизоды устойчивой ЖТ в анамнезе, ВСС близких родственников, обмороки, рецидивирующая неустойчивая ЖТ при ХМ-ЭКГ, высокая степень гипертрофии ЛЖ ≥ 30 мм, НРАД при ФН) и потенциальные ФР ВСС (обструкция ВТЛЖ, отсроченное накопление гадолиния при МРТ, аневризмы ЛЖ, “злокачественные” мутации), в зависимости от наличия и сочетания которых устанавливается класс показаний к имплантации ИКД [2]. В рекомендациях ESC от 2014г предложен качественно новый математический подход к прогнозированию ВСС, позволяющий в зависимости от наличия ФР (возраст, максимальная толщина стенок ЛЖ, диаметр ЛП, PG_{max} ВТЛЖ, семейный анамнез ВСС, необъяснимые обмороки, неустойчивая ЖТ) рассчитать 5-летний риск ВСС и установить наличие показаний к имплантации ИКД [3, 4]. Однако, как показало настоящее исследование, применение предложенных алгоритмов стратификации не во всех случаях позволяет предсказать развитие ВСС: у одной больной при использовании американских рекомендаций и у двоих — при использовании европейских рекомендаций не было выявлено ФР ВСС. Таким образом, как подчеркивается в рекомендациях АСС/АНА, в клинической практике встречаются случаи ВСС у больных, не имеющих общепринятых клинических маркеров, и иногда врачи сталкиваются с большой неопределенностью, используя существующие алгоритмы стратификации риска ВСС в оценке индивидуального прогноза [2]. Данный факт говорит об актуальности дальнейшего поиска дополнительных, и, возможно, более чувствительных факторов риска ВСС.

В настоящем исследовании подтверждена роль таких факторов как возраст ($r=-0,19$; $p=0,015$), обмороки ($r=0,17$; $p=0,03$), выраженность обструкции ВТЛЖ ($r=0,3$; $p=0,04$), НРАД при ФН ($r=0,36$; $p=0,00001$) в прогнозировании риска ВСС. Кроме того, выявлены новые факторы, ассоциированные с ВСС — толерантность к ФН, при оценке которой использовалась продолжительность ВЭМ в мин ($r=-0,34$; $p=0,009$) и минимальная ЧСС при ХМ-ЭКГ ($r=0,26$; $p=0,01$). Установлены пороговые значения для данных факторов: 6 минут (ИДЭ-0,84) для ВЭМ при выполнении протокола нагрузки, начиная с 25 Вт с увеличением мощности ФН на 25 Вт каждые 3 минуты, и 53 уд./мин — для минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ (ИДЭ-0,79).

Толерантность к ФН является интегральным показателем, позволяющим оценить адаптацию сердечно-сосудистой системы к ФН. В настоящем исследова-

нии ведущими критериями прекращения нагрузочного теста явились одышка и головокружение при ФН, а у ряда больных — НРАД, что является одним из общепризнанных факторов риска ВСС согласно рекомендациям АСС/АНА [2]. В исследовании Peteiro J, et al. установлена связь между объемом выполняемой нагрузки при ГКМП и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (ВСС, разряд ИКД, трансплантация сердца, инсульт, инфаркт миокарда) (HR 0,74; 95% CI 0,63-0,88; $p=0,001$) [12].

По данным ряда эпидемиологических и проспективных исследований установлено, что высокая ЧСС покоя один из прогностически неблагоприятных факторов, значимо влияющих на продолжительность жизни как в общей популяции, так и в популяции с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Принимая во внимание тот факт, что пациенты с ГКМП имеют выраженную диастолическую дисфункцию, усугубляющуюся при тахикардии, а также ишемии миокарда, роль ЧСС как предиктора ССО многократно возрастает. Контроль ЧСС у больных ГКМП имеет важное значение для уменьшения степени клинических проявлений заболевания. У пациентов с высокой ЧСС покоя симптоматика более выражена в сравнении с пациентами с ЧСС не выше 60-70 уд./мин [3, 11]. В работе El-Saiedi, et al. при наблюдении за 128 детьми с ГКМП выявлен худший прогноз у детей с синусовой тахикардией. За 7-летний период исследования скончался 51 пациент, причем в 70,5% случаев смерть наступала у детей в возрасте до 1 года. Посредством логистического регрессионного анализа было доказано, что синусовая тахикардия являлась независимым ФР ВСС наряду с высокой степенью гипертрофии ЛЖ и наджелудочковой тахикардией [13]. Полученные результаты подчеркивают важность назначения препаратов с отрицательным хронотропным эффектом (бета-адреноблокаторов, верапамила), хотя данных о положительном влиянии медикаментозной терапии на профилактику ВСС при ГКМП не получено [2, 3]. В то же время в исследовании Kawasaki T, et al. при проведении ХМ-ЭКГ у 106 больных ГКМП выявлено, что средняя ЧСС за сутки была ниже у пациентов с развитием ССО ($64,7 \pm 11,2$ уд./мин против $73,7 \pm 10,2$ уд./мин, $p=0,001$) по сравнению с больными со стабильным течением заболевания. Авторами сделан вывод, что средняя ЧСС при ХМ-ЭКГ оказалась взаимосвязанной с прогнозом у больных ГКМП, что указывает на необходимость дальнейших многоцентровых исследований [14].

Высокая степень гипертрофии ЛЖ с толщиной стенок ≥ 30 мм является общепризнанным фактором риска ВСС [2, 3]. В настоящем исследовании низкая частота наблюдений больных с такой гипертрофией ЛЖ не позволила установить истинное прогностическое значение данного признака.

Учитывая, что немалое количество больных, имеющих 1 и более ФР не переносят ВСС (в настоящем исследовании среди больных, не переносивших ВСС, сочетание 3 общепризнанных ФР ВСС в выявлено 1,5% случаев и 4 ФР — в 0,5% случаев), простое арифметическое сложение предикторов не дает более точного прогноза, поскольку вес каждого из ФР до конца не определен [2]. Поэтому в настоящем исследовании при применении бинарной логистической регрессии создана математическая модель, позволяющая выявлять пациентов с высоким риском ВСС. В случае, когда по европейским рекомендациям расчетный риск ВСС находится в диапазоне от 4 до 5,9% (средний), предложенной модели с оценкой дополнительно выявленных факторов риск ВСС поможет

принять окончательное решение о необходимости имплантации ИКД.

Заключение

Помимо общепризнанных (возраст, обмороки, выраженность обструкции ВТЛЖ, НРАД при ФН), установлены дополнительные факторы, ассоциированные с высоким риском ВСС у больных ГКМП: низкая толерантность к ФН и высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ. Предложена математическая модель, позволяющая на основании возраста больного, наличия НРАД при ФН, толерантности к ФН, максимальной скорости кровотока в ВТЛЖ при ФН, а также минимальной ЧСС по данным ХМ-ЭКГ выявлять больных с высоким риском ВСС.

Литература

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 783-831.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014; 2733-79.
4. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7; 35(30): 2010-20.
5. Dubourg O, Charron P, Sirol M, et al. Risk stratification of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy in 2016. *Presse Med*. 2016 Oct; 45(10): 903-10.
6. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
7. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov; 91(11): 1493-502.
8. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980-2006. *Circulation* 119: 1085, 2009.
9. Komissarova SM, Melnikova OP, Gevorkyan TT, et al. Prediction of sudden cardiac death at hypertrophic cardiomyopathy: high risk patients identification. *Journal Heart Failure*. 2013; 14, 6(80): 322-8. Russian (Комиссарова С.М., Мельникова О.П., Геворкян Т.Т. и др. Прогнозирование внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии: идентификация пациентов высокого риска. *Журнал сердечная недостаточность*. 2013; 14, 6(80): 322-8).
10. Emoto R, Yokota Y, Miki T, et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic and postmortem histopathologic study of 30 patients. *J Cardiol*. 1988 Sep; 18(3): 695-703.
11. Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY. Hypertrophic cardiomyopathy: guideline for physicians. М.: GEOTAR-Media, 2011. 392 p. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 392 с.: ил.).
12. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Feb; 25(2): 182-9.
13. El-Saiedi SA, Sellem ZS, Esmail RI. Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic factors and survival analysis in 128 Egyptian patients. *Cardiol Young*. 2013 Jul 29: 1-7.
14. Kawasaki T, Sakai C, Harimoto K, et al. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2012; 122(1): 44-54.