НЕИНВАЗИВНЫЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫСОКОГО РИСКА ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Седов А. В., Царегородцев Д. А., Сулимов В. А.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) остается заболеванием с плохим прогнозом.

Цель. Изучить актуальность улучшения стратификации риска фатальных событий, особенно внезапной сердечной смерти (BCC), с целью своевременного проведения профилактических мероприятий, поскольку ранее предложенные неинвазивные электрофизиологические предикторы — турбулентность ритма сердца (TPC) и вариабельность (BPC), микровольтная альтернация зубца Т (mTWA), мощность замедления (DC) и мощность ускорения ритма сердца (AC) пои ДКМП изучены недостаточно.

Материал и методы. В течение 4-х лет проводилось наблюдение за 54 пациентами с ДКМП и синусовым ритмом в возрасте 42 [30;58] лет (36 мужчин) и контрольной группой — 54 человека без сердечно-сосудистой патологии (32 мужчины, средний возраст 47 [27;64] лет). Исходно проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ) с оценкой ВРС, ТРС, DC, AC, mTWA и эхокардиографию. Пациенты получали стандартную терапию хронической сердечной недостаточности (ХСН); частота имплантаций кадиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) составила 18.5%.

Результаты. Средняя фракция выброса (ФВ) в основной группе составила 32 [22;38]%, признаки ХСН выявлены у 93% больных. Больные с ДКМП отличались от контрольной группы достоверно более низкими значениями SDNN, pNN50, DC, TO, TS, более высокими значениями AC и mTWA в ранние утренние часы. В течение 4-х лет зарегистрирована 1 ВСС, от прогрессирования ХСН умерло 7 пациентов, наблюдался один адекватный шок у больного с ИКД (всего 9 фатальных событий). Пациенты с фатальными событиями по сравнению с выжившими имели более низкую ФВ, ВРС, DC, максимальные значения mTWA, большие конечный диастолический объем, класс XCH, AC, mTWA, число эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ) в утренние часы. При однофакторном анализе достоверно увеличивали риск фатальных событий (в порядке убывания значимости): ФВ (отношение шансов (ОШ) 32), SDNN (ОШ 21), DC (ОШ 9), AC (ОШ 7), pNN50 (ОШ 6), нЖТ (ОШ 5,2, p=0,05). При многофакторном анализе единственным независимым предиктором фатальных событий явилось снижение ФВ левого желудочка менее 26% (чувствительность 80%, специфичность 90%).

Заключение. Больные с ДКМП, по сравнению с лицами без сердечнососудистой патологии, характеризуются снижением показателей ВРС и DC, повышением AC, более частым выявлением патологических значений ТРС, повышением mTWA в ранние утренние часы, причем у умерших пациентов эти отклонения более выражены. При однофакторном анализе неинвазивными электрофизиологическими предикторами, ассоциированными с плохим прогнозом при ДКМП явились AC, SDNN, DC, pNN50, нЖТ. Однако наиболее значимым и единственным независимым предиктором фатальных событий у больных с ДКМП является снижение ФВ. Использование в качестве критерия высокого риска значения ФВ менее 26% способно предсказывать увеличение риска фатальных событий в 32 раза с чувствительностью 80% и специфичностью 90%. Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 50–61 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-50-61

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, турбулентность ритма сердца, deceleration capacity, acceleration capacity, вариабельность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т, холтеровское мониторирование, фракция выброса.

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Седов А.В.* — врач-кардиолог Университетской клинической больницы № 1, Царегородцев Д.А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, Сулимов В.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sedov_aleksei@mail.ru

ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ левый желудочек, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, тЗС — толщина задней стенки левого желудочка, ТРС — турбулентность ритма сердца, ФА — фактор актуализации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, VTI — интеграл линейной скорости, dp/dt — скорость изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического сокращения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, AC — мощность ускорения ритма сердца (acceleration capacity), DC мощность замедления ритма сердца (deceleration capacity), mTWA — микровольтная альтернация зубца Т (T-wave alternans), 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).

Рукопись получена 12.01.2017 Рецензия получена 13.01.2017 Принята к публикации 20.01.2017

NON-INVASIVE ELECTROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF HIGHER RISK FOR FATAL OUTCOMES IN DILATION CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Sedov A. V., Tsaregorodtsev D. A., Sulimov V. A.

Dilation cardiomyopathy (DCMP) remains a disease with poor prognosis.

Aim. To study the importance of risk stratification improvement for fatal outcomes, especially sudden cardiac death (SCC), with the aim for on-time prevention procedures, as the previously proposed non-invasive electrophysiological predictors — heart rhythm turbulence (HRT) and variability (HRV), microvolt alternation of T wave (mTWA), deceleration capacity (DC) and acceleration capacity (AC) in DCMP are not studied well enough.

Material and methods. During 4 years there was follow-up of 54 DCMP patients and sinus rhythm at the age 42 [30;58] year-old (36 males) and control group — 54 persons with no cardiovascular pathology (32 males, mean age 47 [27;64] y.o.). At baseline the Holter monitoring was done, of ECG with HRV, HRT, DC, AC, mTWA assessment, and echocardiography. Patients took standard treatment of chronic heart failure (CHF); part of cardioverter-defibrillator (CD) implanted was 18,5%.

Results. Mean ejection fraction (EF) in the main group was 32% [22;38], signs of CHF had 93% of patients. Those with DCMP differed from the main group by significantly lower values of SDNN, pNN50, DC, TO, TS, higher AC and mTWA in early morning. During 4 years there was 1 SCD, and 7 died from CHF progression; there was 1 adequate shock in CD patient (totally 9 deaths). Comparing to those survived, died patients had had lower EF, HRV, DC, maximal mTWA values, higher end diastolic volume, CHF class, AC, mTWA, number of episodes of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) in morning. Under monofactorial analysis there was significant influence on fatal outcome risk of the following (in order of declining significance): EF (odds ratio (OR) 32), SDNN (OR 21), DC (OR 9), AC (OR) 7, pNN50 (OR 6), nsVT (OR 5,2; p=0,05). In multifactor analysis the only independent predictor of fatal outcomes was the decrease of EF of the left ventricle less than 26% (sensitivity 80%, specificity 90%).

Conclusion. DCMP patients, comparing to persons with no cardiovascular pathology, have decreased HRV and DC, increased AC, more common pathological HRT, increase of mTWA in early morning, and in those died these specifics was more

prominent. In monofactor analysis the non-invasive electrophysiological predictors associated with poor DCMP prognosis, were AC, SDNN DC, pNN50, nsVT. However the most significant and the only independent predictor of fatal outcomes in DCMP patients is the decrease of EF. If to apply the EF less than 26% as a criteria of high risk, it predicts the 32 times increase of fatal outcomes risk with sensitivity 80% and specificity 90%.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 50-61

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-50-61

Key words: dilation cardiomyopathy, sudden cardiac death, heart rate turbulence, deceleration capacity, acceleration capacity, heart rate variability, microvoltage T wave alternation, Holter monitoring, ejection fraction.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

тов с единственным критерием ФВ <30% составляет

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) известна как заболевание с плохим прогнозом: в течение 5 лет после установления диагноза до внедрения современных методов лечения погибали 60-75% пациентов [1-3]. Основной причиной смерти больных ДКМП служит рефрактерная застойная сердечная недостаточность, которая обусловливает 48-64% летальных исходов. В структуре смертности на долю внезапной сердечной смерти (ВСС) приходится около 20% [4, 5]. ВСС чаще встречается у пациентов с признаками прогрессирующего течения заболевания [2] и в большинстве случаев связана с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма. Определение предикторов ВСС с целью своевременного назначения профилактического лечения, включая имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), остается одной из важнейших проблем кардиологии. Необходимо отметить, что до настоящего времени не обнаружено специфических предикторов ВСС. Большинство демографических, лабораторных, инструментальных показателей, предложенных с этой целью, свидетельствует как о высоком риске ВСС, так и смерти от других сердечно-сосудистых причин [6]. Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов [7], ИКД терапия с целью первичной профилактики у больных ДКМП показана при наличии хронической сердечной недостаточности (XCH) II-III функционального класса (ФК) в сочетании со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35% и ожидаемой продолжительностью жизни более одного года (класс рекомендаций I B), а также может быть использована при наличии мутации в гене LMNA в сочетании с такими факторами риска как неустойчивые желудочковые тахикардии (нЖТ), снижение ФВ <45%, мужской пол (класс рекомендаций IIB). К сожалению, реальная практика показывает, что эффективность ИКДтерапии, применяемой по современным показаниям, не столь высока. Так, например, риск ВСС у пациен-

2,5% в год, частота адекватных срабатываний ИКД при ДКМП -6% в год, а от 16% до 27% смертей у пациентов с уже имплантированными ИКД происходит вследствие аритмических событий [8-13]. В этой связи не прекращаются попытки улучшить стратификацию риска ВСС. Традиционно внимание большинства исследователей обращено на электрокардиограмму (ЭКГ) в попытке определить по ней предпосылки к развитию жизнеугрожающих аритмий. Электрокардиографические или, как их часто называют, неинвазвиные электрофизиологические предикторы можно разделить на две группы. Первая оценивает вегетативный дисбаланс. Помимо традиционной вариабельности ритма сердца (ВРС) сюда входят турбулентность ритма сердца (ТРС), мощность замедления (deceleration capacity, DC) и мощность ускорения (acceleration capacity, AC) сердечного ритма. Показатели, относящиеся к другой группе, характеризуют электрическую нестабильность миокарда. К ним относят желудочковые аритмии (частую желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) и нЖТ, а в последние годы большое внимание обращено на использование микровольтной альтернации зубца Т (microvolt T Wave Alternans, mTWA) [14]. На настоящий момент лучше всего прогностическое значение относительно новых предикторов (ТРС, DC, mTWA) продемонстрировано у больных, перенесших инфаркт миокарда [14-20], однако при ДКМП значимость данных показателей не определена. Исследования, посвященные этому вопросу, немногочисленны, а результаты, полученные в отношении TPC и mTWA, противоречивы [21-28]. Что касается DC/AC, то эти показатели у больных ДКМП ранее не изучались. Таким образом, остается недостаточно изученной прогностическая значимость неинвазивных электрофизиологических параметров, их взаимосвязь с известными факторами риска ВСС и других фатальных событий, морфофункциональными особенностями сердца.

Таблица 1 Характеристика пациентов с ДКМП

Характеристика	Значение
Пол, число пациентов (% от общего числа больных) мужской женский	36 (67%) 18 (33%)
Возраст, лет	42 [30;58]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	26 [22;29]
Функциональный класс ХСН число пациентов (% от общего числа больных), 0 I II III	4 (7,4%) 3 (5,6%) 25 (46,3%) 14 (25,9%) 8 (14,8%)
КДР, см	6,6 [6,2;7,1]
КДО, мл	198 [180;220]
VTI, cm	11,5 [8,0;13,2]
dp/dt, мм рт.ст./сек	659 [500;781]
ФВ, %	32 [22;38]

Таблица 2 Лекарственная терапия у пациентов с ДКМП

	Количество пациентов, n (%)	Доза, мг
Бета-адреноблокаторы: небиволол бисопролол метопролол карведилол	34 (63%) 1 (2%) 24 (44%) 3 (6%) 6 (11%)	2,5 2,5 [2,1;5,6] 25 [12;25] 9 [5,4;23,2]
Ингибиторы АПФ: эналаприл периндоприл фозиноприл	52 (94%) 1 (2%) 27 (50%) 8 (14%)	5 2,5 [2,5;5,0] 12 [6,25;20,00]
Блокаторы рецепторов ангиотензина II: лозартан	2 (4%)	25
Петлевые диуретики фуросемид торасемид Спиронолактон	43 (77%) 17 (31%) 25 (46%) 36 (67%)	40 [40;80] 10 [5;10] 50 [31;50]
Амиодарон	38 (70%)	200

Целью нашего исследования стала оценка информативности новых неинвазивных методов стратификации риска ВСС (TPC, DC/AC и mTWA) у больных ДКМП.

Материал и методы

Нами было обследовано 108 участников исследования. 54 пациента вошли в состав основной группы (36 мужчин и 18 женщин, средний возраст 42 [30;58] лет). Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 54 человека без сердечно-сосудистой патологии (32 мужчины и 22 женщины, средний возраст 47 [27;64] лет) (табл. 1).

Критериями включения в основную группу были диагноз ДКМП, возраст старше 15 лет и подписание

формы добровольного информированного согласия об участии в исследовании. Критериями исключения являлись ИБС, пороки сердца, острый миокардит, перикардит, болезни накопления, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, наличие имплантированного электрокардиостимулятора, ИКД, манифестного синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, наличие постоянной атриовентрикулярной блокады ІІ степени, постоянной или преходящей атриовентрикулярной блокады ІІІ степени, прием сердечных гликозидов, сопутствующее онкологическое заболевание, тиреотоксикоз, выраженная анемия (гемоглобин менее 90 г/л), отказ от участия в исследовании.

Диагноз ДКМП устанавливали на основании общепринятых критериев [29]:

- $\Phi B ЛЖ < 45\%,$
- конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ >117% рассчитанной нормы, скорректированной по возрасту и площади поверхности тела.

У включенных в основную группу в качестве предполагаемой этиологии ДКМП воспалительная рассматривалась у 20 пациентов (36,4%), генетическая (синдром некомпактного миокарда) у 4 пациентов (7,3%), алкогольная у 2-х пациентов (3,6%), смешанная (сочетание воспалительной этиологии с синдромом некомпактного миокарда) у 11 пациентов (20%), идиопатическая ДКМП у 18 больных (32,7%).

Лишь у 4-х пациентов (8%) клинические проявления XCH отсутствовали, остальные больные имели признаки ХСН различного функционального класса (табл. 1). По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ), у всех пациентов регистрировались нечастые ЖЭ, в среднем 73 [13;204]/сут. (лишь у одного больного их число за сутки составляло 20 тыс.). Эпизоды нЖТ (от 1 до 23 за сутки) регистрировались у 15 пациентов (27,8%). Пациентам проводилась стандартная терапия ХСН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, петлевыми диуретиками, спиронолактоном, амиодароном (табл. 2). Амиодарон назначался с целью профилактики рецидивов $\Phi\Pi$ у 4 пациентов (7%), лечения частой желудочковой экстрасистолии у 21 больного (38%) или нЖТ у 13 пациентов (24%).

Всем участникам при включении в исследование, а также через 6 и 12 месяцев проводились повторные клинические обследования, помимо опроса и осмотра больного включавшие регистрацию $ЭК\Gamma$ в 12 отведениях, 24-часовое XM, а также эхокардиографическое исследование ($ЭxoK\Gamma$).

При проведении XM оценивались следующие показатели:

1) mTWA рассчитывали с помощью программного обеспечения Cardioday Getemed по методу модифицированной скользящей средней [30] в двух холте-

ровских отведениях по методике, описанной нами ранее [31]. Помимо абсолютного максимального значения в течение суток (mTWA_{max}), в большинстве случаев определяемого программой автоматически, с целью стандартизации условий измерения мы оценивали значение mTWA при ЧСС 100 уд./мин $(mTWA_{100})$ и значение mTWA в 05.00 часов $(mTWA_{\varsigma,00})$. Из анализа исключались участки записи с высоким уровнем шума, если таковые автоматически не отбраковывались при программной обработке результатов XM, а в случае равных значений mTWA на нескольких участках записи для дальнейшего анализа отбирался показатель с минимальным уровнем шума. Анализ проводился с использованием факторов актуализации (ФА) (число усредняемых комплексов QRS) 1/8 и 1/32 [7].

- 2) Для TPC определяли показатели turbulence onset (TO) (начало турбулентности величина учащения синусового ритма после ЖЭ) и turbulence slope (TS) (наклон турбулентности интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в постэкстрасистолическом периоде). За патологические значения принимались TO ≥0%, TS ≤2,5 мс/RR [32, 33]. При отсутствии ЖЭ, пригодных для анализа за время XM, TPC считалась нормальной [32, 34].
- 3) DC рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении разницы соседних RR интервалов. В данной методике полученная в результате ХМ запись ЭКГ подвергается поэтапной компьютерной обработке [35, 36]. На первом этапе для расчета DC из всей записи выделяются интервалы RR длиннее, чем предыдущий интервал (то есть все эпизоды замедления ритма), для расчета АС все интервалы RR короче предыдущего интервала (эпизоды учащения ритма). Возможность отдельного описания изменений, связанных с ускорением и с замедлением сердечного ритма является основным преимуществом метода по сравнению со стандартными подходами, используемыми для измерения ВРС. В результате последующих преобразований (определение сегментов вокруг опорных точек, фазовое выпрямление, усреднение сигнала в выровненных сегментах, вейвлет-анализ) определяется значение DC или AC, характеризующее среднюю способность сердца замедлять (для DC) или ускорять (AC) ритм при каждом последующем сердечном сокращении. Авторы методики полагают, что DC отражает степень влияния парасимпатической вегетативной нервной системы на сердце. У больных, перенесших инфаркт миокарда, значение DC >4,5 мс соответствует низкому риску сердечно-сосудистой смерти; от 2,6 до 4,5 мс — среднему риску; ≤2,5 мс — высокому риску [36]. Клиническое значение АС не определено.
- 4) Для оценки BPC определяли SDNN стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR; pNN50- процент количе-

ства пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс, от общего количества последовательных пар интервалов RR. Показатель SDNN выбран как наиболее значимый в соответствии с общепринятыми рекомендациями, а pNN50 — в связи с его максимальной информативностью при анализе долгосрочных записей $\Im K\Gamma$ [37].

При ЭхоКГ особое значение уделялось оценке систолической функции ЛЖ (ФВ, скорость изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического сокращения (dp/dt), интеграл линейной скорости кровотока (VTI)), а также размерам камер сердца, прежде всего ЛЖ: определяли его КДР и объем (КДО), конечный систолический объем (КСО).

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 48 месяцев. Визиты проводились через 6 и 12 месяцев или дополнительно при ухудшении самочувствия. Далее наблюдение проводили дистанционно (опрос по телефону пациента или его родственников в случае смерти больного). Комбинированная конечная точка в исследовании включала ВСС, смерть от прогрессирования ХСН, адекватное срабатывание ИКД (кардиоверсия или антитахикардитическая стимуляция), либо остановку кровообращения с успешной реанимацией. За время наблюдения все пациенты продолжали подобранную медикаментозную терапию, которая в случае необходимости подвергалась коррекции. 10 пациентам (18,5%) были имплантированы ИКД (7 человек) или устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертерадефибриллятора (CRTD) (3 пациента).

Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 17.0. Для нормального распределения данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, в иных случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов: критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона, критерия ҳ-квадрат, точного критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки чувствительности и специфичности методик, а также выявления пограничных значений был проведен ROC-анализ. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов. Развыживаемости оценивали по методу Каплана-Мейера. Вероятность p<0,05 считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При р>0,05 разницу между величинами расценивали как имеющую тенденцию к статистическим различиям.

Результаты

Больные с ДКМП по сравнению с контрольной группой характеризовались более высокой симпатиче-

Таблица 3 Показатели вегетативного баланса у пациентов с ДКМП и в контрольной группе

Изучаемый показатель	ДКМП (n=54)	Контрольная группа (n=54)	Достоверность различий
SDNN, MC	104 [78; 132]	141 [118; 167]	p<0,05
pNN50, %	3 [1; 7]	7 [5; 10]	p<0,05
Частота нарушения ТРС всех типов, %	80,9	7,5	p<0,05
Частота нарушения одновременно TO и TS, %	42,6	0	p<0,05
Частота изолированного нарушения ТО, %	37,0	5,6	
Частота изолированного нарушения TS, %	1,9	1,9	
Абсолютное значение ТО	0,00 [0,00; 0,03]	-0,02 [-0,04; -0,01]	p<0,05
Абсолютное значение TS, мс/RR	3 [1; 7]	7 [5; 12]	p<0,05
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	20 (37%)	54 (100%)	p<0,05
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (17%)	0	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	25 (46%)	0	
Абсолютное значение DC, мс	3 [1; 6]	8 [-7; 9]	p<0,05
Абсолютное значение АС, мс	-4,9 [-6; -3]	-9,1 [-9; -8]	p<0,05

Показатели mTWA у пациентов с ДКМП и в группе контроля

Показатели mTWA ДКМП Контроль Лостоверность различий (n=54)(n=54)ФΑ Показатель Отведение mTWA_{max} 1/8 79 [56; 105] 72 [56; 88] p>0,05 1/32 39 [29; 57] 36 [24; 48] p>0,05 mTWA_{05:00} p=0,05 1/8 10 [5; 17] 6 [3: 11] 1/32 1 [0; 4] p<0,05 4 [1; 7] mTWA₁₀₀ 20 [12; 33] 38 [17; 59] p<0,05 1/8 1/32 14 [9; 20] 20 [11; 33] p<0,05 2 74 [61; 93] mTWA_{max} 1/8 65 [53; 90] p>0,05 41 [25; 53] 30 [22; 44] 1/32 p<0,05 mTWA_{05:00} 1/8 9 [4; 17] 10 [4; 17] p>0,05 1/32 4 [7; 9] 3 [1; 6] p>0,05 mTWA₁₀₀ 18 [11; 28] 35 [22; 61] p<0,05 1/8

12 [7; 20]

Примечание: выделены достоверные различия.

ской активностью и снижением "парасимпатической защиты": средние значения SDNN, pNN50, TS и DC были выше, а ТО и АС ниже, чем у лиц без сердечнососудистой патологии (табл. 3). Частота выявления патологических значений ТРС в основной группе составила более 80%, причем нарушение второго типа (сочетание патологических значений ТО и TS [32, 34]) выявляли очень часто — в 42,6% случаев. В контрольной же группе патологические значения ТРС регистрировались почти в 11 раз реже (7,5% случаев), а нарушение второго типа не встречалось. Почти половина (46%) пациентов основной группы имело DC в зоне высокого риска и еще 24% — в зоне среднего риска сердечно-сосудистой смерти, а в группе контроля показатель DC у всех включенных в исследование соответствовал низкому риску (p<0,05) (табл. 3).

1/32

При корреляционном анализе у пациентов с ДКМП обнаружена достоверная, хотя и слабая или умеренной силы, прямая связь ΦB с SDNN ($r_s=0.5, p<0.05$), pNN50 ($r_s=0.5, p<0.05$), TS ($r_s=0.4, p<0.05$), DC ($r_s=0.492, p<0.05$) и отрицательная с AC ($r_s=-0.390, p<0.05$). Таким образом, более значительное снижение сократительной функции миокарда ЛЖ ассоциируется с более выраженным вегетативным дисбалансом в сторону преобладания симпатической активности.

p<0,05

15 [10; 30]

Таблица 4

Несмотря на то, что на фоне проводимой терапии, включая применение бета-адреноблокаторов и амиодарона, суточное количество ЖЭ у пациентов с ДКМП было, как правило, небольшим, даже эти значения оказались достоверно выше, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии (73 [13;204]/сут. про-

Таблица 5 Клинико-демографические, ЭхоКГ и ЭКГ характеристики пациентов с ДКМП в подгруппах выживших и умерших

Пол (муж/жен) 7 (78%)/2 (22%) 29 (64%)/16 (36%) >0,05 Возраст, лет 38 [28; 54] 42 [31; 58] >0,05 Давность заболевания, мес. 24 [17; 31] 23 [15; 43] >0,05 Функциональный класс XCH - 4 (9%) 0 - 4 (9%) 1 - 3 (7%) 1 2 (22%) 23 (51%) 1 2 (22%) 23 (51%) 1 2 (22%) 12 (27%) IV 5 (55%) 3 (7%) KДР, см 7 [6; 8] 6 [6; 7] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 ЧСС ср. днем, уд. /мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧС ср. ночью, уд. /мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЭ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 1 (8,	Характеристика	Смертность от всех причин (n=9)	Выжившие (n=45)	Достоверность различий
Давность заболевания, мес. Функциональный класс XCH О - 4 (9%) I - 3 (7%) III - 3 (7%) III - 1 (22%) 23 (51%) III - 1 (22%) 23 (51%) IV 5 (55%) 3 (7%) KДР, см 7 (6; 8] 6 (6; 7] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 ФВ, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЗ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки 1 [0; 3] 0 p<0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 0 (0%) 17 (37,8%) Частота изолированного нарушения ТО (0,00; 0,02) 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения ТО (0,06; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] = 0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05 pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05 pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05	Пол (муж/жен)	7 (78%)/2 (22%)	29 (64%)/16 (36%)	>0,05
Оункциональный класс XCH 0 - 4 (9%) 1 - 3 (7%) III - 3 (7%) III 2 (22%) 23 (51%) III 2 (22%) 12 (27%) IV 5 (55%) 3 (7%) KДР, см 7 (6; 8] 6 (6; 7] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ОВS, мС 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 ОВS, мС 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЗ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки 1 [0; 3] 0 p<0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения ТО 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Aбсолютные значения ТО 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05 pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05	Возраст, лет	38 [28; 54]	42 [31; 58]	>0,05
0	Давность заболевания, мес.	24 [17; 31]	23 [15; 43]	>0,05
II - 3 (7%) III 2 (22%) 23 (51%) III 2 (22%) 12 (27%) IV 5 (55%) 3 (7%) KДР, см 7 (6; 8] 6 (6; 7] p<0,05	Функциональный класс ХСН			<0,05
II 2 (22%) 23 (51%) III 2 (22%) 12 (27%) IV 5 (55%) 3 (7%) КДР, см 7 [6;8] 6 [6;7] p<0,05	0	-	` '	
III 2 (22%) 12 (27%) IV 5 (55%) 3 (7%) КДР, см 7 [6; 8] 6 [6; 7] p<0,05		1	` '	
IV 5 (55%) 3 (7%) KДР, см 7 [6; 8] 6 [6; 7] p<0,05 KДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 QRS, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 4CC ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 4CC ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЭ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 4ECTOTA ИЗОЛИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ ТО, ЧИСЛО БОЛЬНЫХ/ДОЛЯ 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 4ECTOTA ИЗОЛИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ ТО, ЧИСЛО БОЛЬНЫХ/ДОЛЯ 0 (0%) 1 (2,2%) 4ECTOTA ИЗОЛИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ ТО ИТS, ЧИСЛО БОЛЬНЫХ/ДОЛЯ 6 (66,7%) 17 (37,8%) AGCOЛЮТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТО 0 ,000 [0,01; 0,02] 0,000 [0,00; 0,03] >0,05 AGCOЛЮТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТО 10 ,005 DC 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	, ,	
КДР, см 7 [6; 8] 6 [6; 7] p<0,05 КДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 ФВ, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЭ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТS, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО и ТS, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения ТО 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 ВDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05 p<0,05 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05			, ,	
КДО, мл 240 [193; 255] 196 [179; 210] p<0,05 ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 QRS, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05 ЖЭ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки 1 [0; 3] 0 p<0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТБ, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО и ТБ, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения ТБ 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05 pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05		,	, ,	. 40.0F
ФВ, % 14 [11; 21] 34 [28; 40] p<0,05 QRS, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05				
QRS, мс 105 [145; 195] 110 [100; 130] p>0,05 ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05				
ЧСС ср. днем, уд./мин 69 [66; 84] 75 [66; 86] p>0,05 ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05	ФВ, %	14 [11; 21]	34 [28; 40]	p<0,05
ЧСС ср. ночью, уд./мин 75 [63; 87] 63 [57; 69] p<0,05	QRS, MC	105 [145; 195]	110 [100; 130]	p>0,05
ЖЭ 124 [32; 144] 67 [12; 221] p>0,05 Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки 1 [0; 3] 0 p<0,05	ЧСС ср. днем, уд./мин	69 [66; 84]	75 [66; 86]	p>0,05
Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки 1 [0; 3] 0 p<0,05 Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТS, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО и ТS, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения ТО 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения TS 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05	ЧСС ср. ночью, уд./мин	75 [63; 87]	63 [57; 69]	p<0,05
Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля 3 (33,3%) 18 (40%) >0,05 Частота изолированного нарушения ТS, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО и ТS, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения TO 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения TS 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05	жэ	124 [32; 144]	67 [12; 221]	p>0,05
Частота изолированного нарушения ТS, число больных/доля 0 (0%) 1 (2,2%) Частота одновременного нарушения ТО и TS, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения TO 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения TS 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05	Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки	1 [0; 3]	0	p<0,05
Частота одновременного нарушения ТО и ТS, число больных/доля 6 (66,7%) 17 (37,8%) Абсолютные значения ТО 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения TS 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05	Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля	3 (33,3%)	18 (40%)	>0,05
Абсолютные значения ТО 0,00 [0,01; 0,02] 0,00 [0,00; 0,03] >0,05 Абсолютные значения TS 1,0 [0,6; 3,5] 4,0 [1,0; 7,0] =0,09 SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05	Частота изолированного нарушения TS, число больных/доля	0 (0%)	1 (2,2%)	
Абсолютные значения TS1,0 [0,6; 3,5]4,0 [1,0; 7,0]=0,09SDNN78 [76; 80]117 [80; 141]p<0,05	Частота одновременного нарушения ТО и TS, число больных/доля	6 (66,7%)	17 (37,8%)	
SDNN 78 [76; 80] 117 [80; 141] p<0,05 pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05	Абсолютные значения ТО	0,00 [0,01; 0,02]	0,00 [0,00; 0,03]	>0,05
pNN50 1 [1; 3] 4 [2; 11] p<0,05 DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05	Абсолютные значения TS	1,0 [0,6; 3,5]	4,0 [1,0; 7,0]	=0,09
DC 1,0 [0,8; 1,4] 4 [1,2; 7,0] p<0,05	SDNN	78 [76; 80]	117 [80; 141]	p<0,05
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	pNN50	1 [1; 3]	4 [2; 11]	p<0,05
AC -2,0 [-4,0; -1,5] -5 [-6,7; -3,0] p<0,05	DC	1,0 [0,8; 1,4]	4 [1,2; 7,0]	p<0,05
	AC	-2,0 [-4,0; -1,5]	-5 [-6,7; -3,0]	p<0,05

Примечание: выделены достоверные различия.

тив 1 [1;9]/сут., p<0,005). Эпизоды нЖТ в контрольной группе не выявлены, тогда как в основной они зарегистрированы почти в 28% случаев. Разница в показателях mTWA оказалась менее определенной (табл. 4). Обнаружено, что больные с ДКМП по сравнению с группой контроля характеризовались достоверно более высокими значениями mTWA_{05:00} (в первом мониторном отведении при $\Phi A 1/8 (p<0.05)$ и при Φ A 1/32 на грани достоверности (p=0,05)) и mTWA $_{max}$ во втором отведении при Φ A 1/32, но более низкими значениями mTWA $_{100}$ в обоих мониторных отведениях при ФА 1/8 и 1/32 (табл. 4). Остальные показатели mTWA у больных с ДКМП по сравнению с контролем отличались статистически незначимо. Таким образом, для ДКМП характерна относительно высокая mTWA в состоянии покоя в ранние утренние часы, а не избыточное ее увеличение при достаточно высокой ЧСС (это увеличение даже менее выражено, чем у здоровых лиц). Корреляционных взаимосвязей mTWA с морфо-функциональными показателями или выраженностью желудочковых аритмий не выявлено, за исключением слабой прямой связи mTWA при Φ A 1/32 во втором отведении с Φ B ЛЖ (r_s =0,272, p < 0.001).

В течение 4-х лет после включения в исследование в группе ДКМП зарегистрировано 8 летальных исходов (3 из них — в течение первого года наблюдения), из которых один был обусловлен ВСС, 7 — прогрессированием ХСН. Два пациента умерли в нашем стационаре, у них была выполнена аутопсия. В остальных случаях вскрытие не проводилось, информация об обстоятельствах смерти была получена от родственников умерших: летальные исходы произошли в других медицинских учреждениях, куда больные госпитализировались в связи с прогрессированием ХСН. Один пациент был найден дома мертвым. Кроме того, зарегистрирован один эпизод адекватного срабатывания ИКД (кардиоверсия по поводу быстрой ЖТ), который нами был расценен как эквивалент ВСС. Таким образом, лишь два события (ВСС и срабатывание ИКД) можно расценить как аритмические. Тем не менее, все конечные точки (n=9) были связаны с сердечно-сосудистыми причинами и составили 17% в течение 4-х лет наблюдения. В связи с этим, дальнейший анализ проводился для комбинированной конечной точки.

Для оценки прогностической значимости предикторов BCC все пациенты основной группы, включен-

Таблица 6

Сравнение mTWA в подгруппах выживших и умерших пациентов с ДКМП

Показатели mTWA			Смертность от всех причин (n=9)	Выжившие (n=45)	Достоверность различий
Показатель	ФА	Отведение			
mTWA _{max}	1/8	1	56 [50; 78]	84 [56; 107]	=0,06
	1/32		30 [24; 43]	43 [29; 58]	>0,05
mTWA _{05:00}	1/8		10 [6; 18]	10 [4; 17]	>0,05
	1/32		7 [4; 10]	3 [0; 7]	=0,05
mTWA ₁₀₀	1/8		17 [12; 28]	22 [12; 33]	>0,05
	1/32		14 [10; 21]	15 [9; 19]	>0,05
mTWA _{max}	1/8	2	54 [43; 79]	77 [65; 95]	<0,05
	1/32		28 [18; 41]	43 [30; 56]	<0,05
mTWA _{05:00}	1/8		16 [11; 27]	7 [3; 15]	<0,05
	1/32		7 [4; 13]	3 [0; 8]	<0,05
mTWA ₁₀₀	1/8		17 [10; 30]	19 [11; 26]	>0,05
	1/32		12 [5; 14]	12 [7; 21]	>0,05

Примечание: выделены достоверные различия.

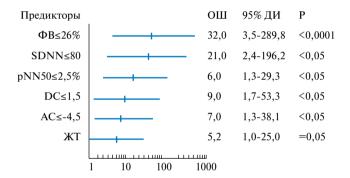


Рис. 1. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности у больных ДКМП при изолированном нарушении отдельных факторов риска.

ные в исследование, были разбиты на подгруппы выживших и умерших в течение 4-х лет. Умершие пациенты закономерно характеризовались достоверно более высоким функциональным классом ХСН и КДО, более низкими значениями ФВ ЛЖ. В группе умерших достоверно чаще встречались эпизоды нЖТ. Показатели, характеризующие вегетативный баланс, в подгруппе умерших отличались более выраженными сдвигами в сторону симпатикотонии: достоверно меньшими значениями SDNN, pNN50, DC, более высокими значениями АС и средней ЧСС в ночные часы. Снижение средних значений TS в подгруппе умерших носило характер тенденции, и хотя среди этих пациентов не было ни одного человека с нормальной ТРС, все же частота выявления патологических значений TO и TS достоверно не отличалась от подгруппы выживших (табл. 5). Также подгруппа умерших отличалась более высокими средними значениями mTWA в ранние утренние часы (статистически значимо для $mTWA_{05:00}$ во втором отведении при ΦA 1/8 и 1/32, а в первом отведении при ΦA 1/32 на уровне тенденции (p=0,05)), но более низкими максимальными значениями mTWA в течение суток (mTWA максимальными отведении при ΦA 1/8 и 1/32 (p<0,05), а в первом отведении при ΦA 1/8 на уровне тенденции (p=0,06)) (табл. 6).

Таким образом, умершие пациенты наряду с более выраженными изменениями камер сердца и снижением глобальной сократимости характеризовались вегетативным дисбалансом с преобладанием симпатикотонии и снижением "вагусной защиты", а также повышением электрической нестабильности миокарда (особенно в ранние утренние часы).

Для определения прогностической значимости различных факторов риска проведен ROC-анализ. Наиболее значимыми факторами, достоверно влиявшими на риск неблагоприятного исхода, были ФВ ЛЖ, показатели BPC, DC/AC. Максимальной силой обладала математическая модель, описывающая значения ФВ. При этом пограничное значение ФВ в 35%, являющееся показанием к имплантации ИКД (при наличии XCH II-III ф. кл.) [9], характеризовалось низкой чувствительностью, равной 46%. Пороговое значение равное 26% обеспечивало почти двухкратное увеличение чувствительности (80%) при небольшой потере специфичности (90%) и предсказывало увеличение риска общей смертности среди пациентов с ДКМП в 32 раза (отношение шансов (ОШ) 32 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5-289,8), p<0,0001). При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера наблюдалось достоверное различие кривых, отображающих смертность у больных с ΦB выше и ниже 26% (p<0,0001) (рис. 1).

Прогностические силы всех моделей, использовавших показатели вегетативного статуса (SDNN,

Таблица 7

Значимость отдельных предикторов в стратификации риска у больных ДКМП

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	Р
ФВ	0,931	17% 26% 35%	98% 80% 46%	78% 90% 100%	<0,05 <0,05 <0,05
AC	0,805	-4,3 мсек	89%	62%	<0,05
SDNN	0,790	79,5 мсек	80%	76%	<0,05
DC	0,780	1,4 мсек	76%	77%	<0,05
pNN50	0,773	2,5%	76%	64%	<0,05
TWA _{max 1/82 отв.}	0,753	56 мкВ 62 мкВ	89% 80%	55% 66%	<0,05
TWA _{max 1/322 отв.}	0,740	29 мкВ	78%	56%	<0,05
TS	0,681	1,09 мсек/RR	66%	33%	=0,09
ЖТ	0,656	1	87%	44%	>0,05
жэ	0,449	54	60%	33%	>0,05
TO	0,443	0,005%	48%	44%	>0,05
TWA _{5:00 1/32 2 отв.}	0,254	5,5 мкВ	36%	33%	<0,05
TWA _{5:00 1/8 2 отв.}	0,243	13,5 мкВ	36%	44%	<0,05

pNN50, DC, AC), за исключением ТРС, были близки — AUC 0,773-0,805. Данные предикторы были сопоставимы с ФВ по чувствительности (а показатель АС даже превосходил ее), но уступали по специфичности (табл. 3). Большей силой характеризовалась модель, использовавшая AC (AUC 0,805). Значение АС более или равное -4,5 мс в 7 раз увеличивало риск неблагоприятного исхода (рис. 1). SDNN несколько уступало по значимости AC (AUC 0,790), но более существенно (в 21 раз) увеличивало риск смерти при снижении менее 80 мс, уступая в этом плане только $\Phi B < 26\%$ (табл. 7, рис. 1), но опережая традиционно используемые в стратификации риска более высокие значения ФВ. Так, для ФВ <30 и <31% ОШ составило 19 (95% ДИ 1,6-126, p=0,004) и 14 (95% ДИ 2,2-173,6, p=0,001), соответственно. При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера наблюдались достоверные различия кривых, отображающих сердечно-сосудистую смертность при использовании в качестве критерия SDNN, pNN50, AC, DC (puc. 2).

В то же время, показатели электрической нестабильности миокарда (mTWA, ЖЭ, нЖТ), а также ТРС характеризовались слабым прогностическим значением. Из них лишь наличие нЖТ увеличивало риск неблагоприятного исхода (ОШ =5,2), однако статистическая значимость этого была на грани достоверности (p=0,05). Интересно отметить, что снижение максимальных значений mTWA в течение суток (показатель mTWA_{max} во втором отведении при ФА 1/8 и 1/32) также явилось значимым предиктором фатальных событий в ROC-анализе (правда, с невысокой специфичностью), однако их значение не подтверждено при расчете ОШ и построении кривых выживаемости.

Нами был выполнен анализ влияния сочетания нескольких наиболее значимых факторов на риск сердечно-сосудистой смерти. Обнаружено, что комбинации предикторов приводили к увеличению риска смерти, который, однако, был не выше, чем при изолированном снижении ФВ менее 26%. Так, например, наибольшим увеличением риска сердечно-сосудистой смертности характеризовалась комбинация ФВ и АС, при которой ОШ составило 32 (95% ДИ 3,5-289,9), p<0,001) и соответствовало ОШ при изолированном снижении ФВ менее 26% (рис. 3). Комбинации предикторов, не включавшие ФВ, увеличивали риск неблагоприятного исхода в меньшей степени, однако сочетание высоких значений AC и низких SDNN повышало риск смерти по сравнению с ФВ <31% более существенно (ОШ 16,0 против 14,0).

При многофакторном анализе (логистическая регрессия), с включением в модель наиболее значимых предикторов (Φ B, SDNN, pNN50, DC, AC, нЖТ) обнаружено, что только Φ B <26% является независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных ДКМП при длительном наблюдении (табл. 8).

Обсуждение

Нами предпринята попытка в рамках одного исследования изучить особенности новых неинвазивных предикторов ВСС (ТРС, mTWA, DC/AC) у больных с ДКМП, сопоставить их с уже известными клиническими и электрокардиографическими показателями, используемыми в стратификации риска ВСС. Необходимо отметить, что имеющиеся на эту тему литературные данные весьма противоречивы как с точки зрения результатов, так и целей, для кото-

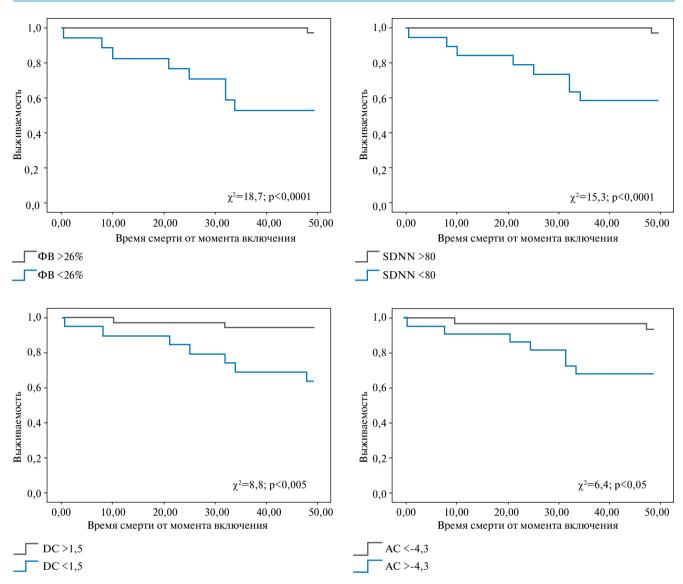


Рис. 2. Кривые выживаемости у больных с ДКМП в зависимости от значений наиболее значимых предикторов.

рых использовались изучаемые предикторы. Так, в исследованиях, изучавших ТРС при ДКМП, отмечается высокое прогностическое значение этого показателя для фатальных сердечно-сосудистых событий в целом, сопоставимое с ФВ и функциональным классом ХСН [23, 24] и опережающее показатели ВРС [25]. Однако попытки использовать ТРС и ВРС с целью прогнозирования аритмических событий [26], предпринятые в том числе в крупном метаанализе, включавшем более 6000 пациентов [27], не продемонстрировали значимости данных предикторов. В отношении mTWA результаты еще более неоднозначны: одни авторы характеризуют данный показатель как "независимый предиктор ВСС" у больных ДКМП [25, 28], другие отмечают, что его использование не может "достоверно выявлять пациентов с ДКМП, у которых имеется риск развития фатальных аритмий" [26]. Значение DC, хорошо зарекомендовавшей себя в прогнозировании исхода у перенесших инфаркт миокарда пациентов, и АС при ДКМП не изучалось. Нами продемонстрировано, что данные показатели при ДКМП свидетельствуют о более выраженной симпатикотонии и снижении вагусной активности по сравнению с контрольной группой, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом эти нарушения выражены максимально. Интересно отметить, что снижение DC — у больных ИБС достаточно точный предиктор неблагоприятного исхода при ДКМП оказалось не столь значимым, уступив свое место увеличению мощности ускорения ритма (АС), которое в ранее опубликованных работах никаким образом не характеризовало высокий риск фатальных событий у постинфарктных пациентов. Причем прогностическая сила последнего предиктора в нашем исследовании уступала лишь ФВ ЛЖ, но опережала ее по чувствительности (для значения

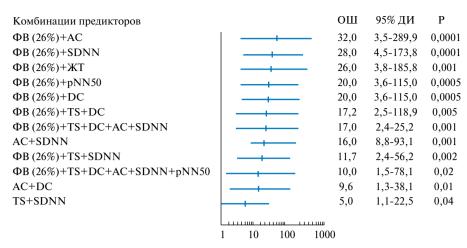


Рис. 3. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности при сочетании нескольких предикторов.

Таблица 8 Значимость отдельных предикторов в стратификации риска у больных ДКМП (многофакторный анализ)

Однофакторный анализ			Многофакторный анализ				
Предиктор	ОШ	95% ДИ	р	Предиктор	OP	95% ДИ	р
ФВ	32	3,5-289	<0,05	ФВ	0,252	1,060-1,561	<0,05
SDNN	21	2,4-196,2	<0,05	SDNN	-0,020	0,928-1,036	>0,05
DC	9	1,7-53,3	<0,05	DC	0,105	0,743-1,661	>0,05
AC	7	1,3-38,1	<0,05	AC	-0,082	0,609-1,393	>0,05
pNN50	6	1,3-29,3	<0,05	pNN50	0,113	0,688-1,821	>0,05
ЖТ	5.2	1.0-25.0	=0.05	ЖТ	1.838	0.460-85.955	>0.05

более -4,3 мс). ВСР при ДКМП продемонстрировала схожие с АС результаты как в отношении сравнения с контрольной группой, так и при сопоставлении умерших и выживших пациентов, причем снижение SDNN менее 80 мс из всех электрокардиографических предикторов в максимальной степени увеличивало риск неблагоприятного исхода. Что касается ТРС, то нам не удалось подтвердить ее прогностической значимости: показатели при ДКМП были достоверно хуже, чем в группе контроля, но их отличие у умерших и выживших пациентов было недостоверным. Возможно, здесь сыграло роль ограниченное число наблюдений в нашей работе, однако, как мы отмечали выше, и в ряде более крупных исследований получены аналогичные результаты.

Наши данные в отношении mTWA отличаются крайней противоречивостью. Здесь мы пытались применить методику, ранее опробованную нами у перенесших инфаркт миокарда пациентов и при гипертрофической кардиомиопатии [31, 38]. Она заключается в некоторой стандартизации условий оценки показателя в ходе холтеровского мониторирования: по времени и условиям регистрации (оценка в ранние утренние часы в состоянии сна- mTWA_{05:00}) и по ЧСС (mTWA₁₀₀). При этом сохранялся и тради-

ционный подход с определением максимальных значений mTWA за сутки. Полученные нами ранее данные у больных с ИБС показали перспективность такого метода анализа [31]. Интересно отметить, что именно значения mTWA в утренние часы, которые при ИБС продемонстрировали свою эффективность в стратификации риска ВСС, у пациентов с ДКМП и неблагоприятным прогнозом были достоверно выше, чем у выживших больных. Вместе с тем, mTWA не продемонстрировала свое прогностическое значение при ДКМП: сила математической модели, чувствительность и специфичность этого метода оказались низкими. Неясна также причина более низких значений ряда других показателей mTWA при ДКМП по сравнению с контролем. В любом случае, необходимо отметить, что mTWA, в отличие, например, от ФВ ЛЖ, на наш взгляд, не является универсальным предиктором неблагоприятного исхода. Ее применение и интерпретация полученных данных обязательно требует учета основного заболевания (например, при ДКМП нет смысла оценивать mTWA $_{100}$). Кроме того, по нашим данным [39], показатели mTWA хороши для прогнозирования на относительно небольшие сроки (1 год), а при наблюдении до 5 лет их значение утрачивается.

В нашем исследовании 4-х летняя смертность у пациентов с ДКМП составила 17%, причем лишь 2 события (4%) могут быть отнесены к аритмическим. Обращает на себя внимание невысокий процент имплантаций ИКД больным после включения в исследование по сравнению с зарубежными данными, что, видимо, отражает реалии оказания помощи подобным пациентам в начале 2010-х годов. Среди наших пациентов показания к имплантации ИКД имели 33 человека (61%), однако оперативное лечение по тем или иным причинам проведено лишь 10 пациентам (менее трети). Один из пациентов, отказавшись от имплантации, умер внезапно, еще одна пациентка скончалась от прогрессирующей ХСН, находясь в листе ожидания на имплантацию ИКД.

Превалирование в качестве причин смерти терминальной ХСН не могло не вывести на первое место по прогностическому значению ФВ ЛЖ. Ни один из умерших пациентов в нашем исследовании не имел ФВ более 26%, включая случай ВСС. Лишь у пациента с адекватным шоком ИКД ФВ составила на момент включения в исследование 32%. Критическое значение ФВ (26%) в нашем исследовании оказалось существенно ниже того, которое принято использовать в стратификации риска ВСС. Именно оно по значимости опередило все иные предикторы фатальных событий и явилось единственным независимым маркером высокого риска. Представляется, что несмотря на небольшую силу корреляционных взаимосвязей показателей вегетативного баланса с глобальной сократимостью миокарда в нашем исследовании, именно систолическая дисфункция и ее следствие — ХСН — первичны в возникновении тех вегетативных и прямых электрических сдвигов, отражением которых являются показатели ВРС, ТРС, DC/AC, а также прямые маркеры электрической нестабильности миокарда (mTWA, ЖЭ, нЖТ). Наверное, поэтому использование комбинированной стратификации риска в нашей работе не позволило улучшить результаты прогнозирования по сравнению с применением только ФВ ЛЖ. Данное заключение подтверждается результатами исследования DANISH [40]. При наблюдении пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ неишемической этиологии, невзирая на имплантацию ИКД и снижение частоты ВСС, общая смертность не изменилась при сравнении с группой, получавшей только консервативное лечение. Таким образом, именно систолическая дисфункция неизбежно приводит к летальному исходу даже в случае проведения профилактики аритмической смерти (авторы отмечают, что положительный результат ИКД-терапии наблюдался лишь у молодых пациентов).

K ограничениям нашего исследования можно отнести небольшое количество наблюдений, исключение больных с постоянной формой $\Phi\Pi$, а также с имплантированными антиаритмическими устройствами, оценку показателей на фоне уже проводимой, в том числе антиаритмической, терапии.

Заключение

Больные с ДКМП, по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии, характеризуются снижением показателей ВРС и DC, повышением АС, более частым выявлением патологических значений TPC, повышением mTWA в ранние утренние часы, причем у умерших пациентов эти отклонения более выражены. При однофакторном анализе неинвазивными электрофизиологическими предикторами, ассоциированными с плохим прогнозом при ДКМП, явились AC, SDNN, DC, pNN50, нЖТ. Однако наиболее значимым и единственным независимым предиктором фатальных событий у больных с ДКМП является снижение ФВ. Использование в качестве критерия высокого риска значения ФВ менее 26% способно предсказывать увеличение риска фатальных событий в 32 раза, имеет чувствительность 80%, специфичность 90%.

Литература

- Coughlin SS, Myers L, Michaels RK. What explains black-white differences in survival in idiopathic dilated cardiomyopathy? The Washington, DC, Dilated Cardiomyopathy Study. J Natl Med Assoc 1997; 89: 277-82.
- Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH. Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1994; 139: 166-72.
- 3. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 2013; 16.
- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994; 331: 1564-75
- Di LA, Secoli G, Perkan A, et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. Br Heart J 1994; 72: S46-S51.
- Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014; 35(25): 1642-51.
- ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death European Heart Journal. 2015; doi/10.1093/ eurhearti/ehv316: 35-7
- Katritsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? Europace (2012) 14, 787-94.

- Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1150-7.
- Prinz C, Vogt J, Muntean BG. Incidence of adequate ICD interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy supposed to be at high risk for sudden cardiac death. European Heart Journal. 2009; 30: 551 (P3284).
- Claria F, Vallverdu M, Baranowski R, et al. Heart rate variability analysis based on timefrequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients. Physiol. Meas 2008; 29(3): 401-16.
- Duray GZ, Schmitt J, Richter S, et al. Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. Europace 2009: 11. 1462-8.
- Grimm W, Timmesfeld N, Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with nonischaemic dilated cardiomyopathy. Europace 2013; 15, 1594-600.
- Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. J Electrocardiol. 2003; 36(Suppl): 89-93.
- Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: The REFINE Study. J Am Coll of Cardiol. 2007; 50, 24: 2275-84.

- Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. ATRAMI Investigator Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). Am J Cardiol. 2002: 15: 89(2): 184-90.
- Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, et al.; CAST Investigators. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. Int J Cardiol. 2005; 8; 100(1): 37-45.
- Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, et al. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. Heart Rhythm. 2010; 7, 2: 229-35.
- Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction; role of Holter monitoring in the modern treatment era. Eur. Heart J. 2005: 26: 762-9.
- Rizas KD, Bauer A. Risk stratification after myocardial infarction: it is time for intervention.
 Furonace 2012: 14: 1684-6
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999; 353: 1390-6
- 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: 1786-92.
- Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 819-24.
- Ikeda T, Miwa Y, Abe A, Nakazawa K. Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Electrocardiol. 2011; 44(6): 669-72.
- Vaykhanskaya TG, Frolov AV, Melnikova OP, et al. Republican scientific-practical center "Cardiology", Minsk, Belarus, Cardiology in Belarus 2013; 5(30): 59-73. Russian (Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П., и др. Республиканский научнопрактический центр "Кардиология", Минск, Беларусь, Кардиология в Беларуси. 2013: 5(30): 59-73).
- Multiple Autonomic and Repolarization Investigation of Sudden Cardiac Death in Dilated Daniel W. Byrne and Herwig SchmidingerThomas Pezawas, André Diedrich, Robert Winker, David Robertson, Bernhard Richter, Li Wang, Cardiomyopathy and Controls Oct 01, 2014 P.3-10
- Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2014 May 13; 63(18): 1879-89. doi: 10.1016/j.iacc.2013.12.021. Epub 2014 Jan 18.
- Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. An individualized risk assessment of sudden cardiac death in dilation cardiomyopathy patients. Russian Journal of Cardiology. 2016; (11): 27-35. Russian (Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., и др.

- Индивидуализированная оценка риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2016; (11): 27-35). DOI:10.15829/1560-4071-2016-11-27-35
- Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. Orphanet J Rare Dis 2006: 1: 27.
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. NewYork: W B Saunders Publishing Co. 1997: 742-79.
- Okisheva E, Tsaregorodtsev D, Sulimov V. Heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction; Vestnik aritmologii, 2010; 62: 27-31.
 Russian (Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарла. Вестник аритмологии 2010: 62: 27-31).
- Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation. 2003; 108: 1221-6.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet. 1999: 353: 1390-6.
- Barthel P, Schmidt G, Schneider R, et al. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol. 1999: 33. Suppl. A: 136A.
- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet. 2006; 367: 1674-81.
- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. N Engl J Med. 1971; 285: 877-83.
- National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russ J Cardiol 2014, 2 (106), 21-3. Russian (Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014, 2 (106), 21-3).
- 38. Tsaregorodtsev DA, Bukia IR, Sulimov VA, et al. Turbulence heart rate and microvolt T-wave alternans as a marker of risk for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, Cardiology 2013; 9: 40-6. Russian (Царегородцев Д.А., Букия И.Р., Сулимов В.А., и др. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т как маркеры риска внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофической кардиомиопатией, Кардиология 2013; 9: 40-6).
- Okisheva E, Tsaregorodtsev D, Sulimov V. Combined ECG-based risk stratification for sudden cardiac death in patients after myocardial infarction: 5-year data. European Heart Journal 2015, 36 (Suppl. 1), P808.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med. 2016; 375(13): 1221-30.