

Турбулентность и мощность замедления сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Мельник Н. В., Царегородцев Д. А.

Цель. Изучить возможность использования турбулентности ритма сердца (TRC) и мощности замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC) в стратификации риска фатальных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).

Материал и методы. В исследование включено 45 пациентов с синусовым ритмом, верифицированным диагнозом ИБС, имевших показания к имплантации ИКД. Проведено суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру с оценкой неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти. Минимальный срок наблюдения составил 30 мес. (средний срок наблюдения — 48 (42;51) мес.). Оценивались 2 конечные точки: наступление летальных исходов и оправданные срабатывания ИКД.

Результаты. За время наблюдения умерло 10 пациентов (5 от прогрессирования сердечной недостаточности, 2 от повторного инфаркта миокарда, 2 от некардиальной патологии, и 1 скончался внезапно до имплантации дефибриллятора). Аритмические события возникли у 13 человек. У умерших пациентов по сравнению с выжившими среднее значение DC было достоверно ниже (1,25 (0,48;2,23) мс против 3,3 (1,85;5,40) мс, $p=0,016$), достоверно чаще встречались DC в зоне высокого риска (80% против 34%, $p=0,024$) и нарушения TRC 2 типа (80% против 29%, $p=0,009$). При сравнении пациентов с аритмическими событиями и без них не выявлено достоверных различий DC и TRC. Также TRC и DC оказались факторами риска летального исхода при однофакторном регрессионном анализе ($p=0,004$ и $p=0,006$, соответственно).

Заключение. Электрофизиологические маркеры, отражающие вегетативный дисбаланс (TRC и DC) у пациентов с ИБС и ИКД позволяют выявить пациентов высокого риска общей смертности, но не ассоциированы с риском развития желудочковых тахикардий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):19–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-19-25>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, турбулентность ритма сердца, мощность замедления ритма, ишемическая болезнь сердца, кардиовертер-дефибриллятор.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают благодарности Ильичу Илье Леонидовичу — зав. кардиохирургическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» и Хамнагадаеву Игорю Алексеевичу — к.м.н., сердечно-сосудистому хирургу кардиохирургического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ».

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Мельник Н. В.* — ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0241-0137, Царегородцев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6049-7819.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natali-m05@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, TRC — турбулентности ритма сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, DC — deceleration capacity, TO — turbulence onset, TS — turbulence slope.

Рукопись получена 28.05.2019

Рецензия получена 17.06.2019

Принята к публикации 21.06.2019



Turbulence and deceleration capacity of the heart rate in patients with coronary artery disease and implanted cardioverter defibrillator

Melnik N. V., Tsaregorodtsev D. A.

Aim. To study the possibility of using of heart rate turbulence (HRT) and deceleration capacity (DC) in the risk stratification of fatal events in patients with coronary artery disease (CAD) and implanted cardioverter defibrillator (ICD).

Material and methods. The study included 45 patients with sinus rhythm and verified CAD, who had indications for ICD. A 24-hour ECG monitoring was performed with the evaluation of non-invasive predictors of sudden cardiac death. The minimum observation period was 30 months (the average observation period was 48 (42;51) months). Two endpoints were assessed: the onset of deaths and the justified ICD actuations.

Results. During the observation period, 10 patients died (5 from progression of heart failure, 2 from recurrent myocardial infarction, 2 from non-cardiac pathology, and 1 died suddenly before implantation of a defibrillator). Arrhythmic events occurred in 13 people. Compared to the surviving patients, deceased patients' mean DC value was significantly lower (1,25 (0,48;2,23) ms vs 3,3 (1,85;5,40) ms, $p=0,016$). There were significantly more frequent DC in the high-risk zone (80% vs 34%, $p=0,024$) and type 2 HRT disorders (80% vs 29%, $p=0,009$). When comparing patients with arrhythmic events and without them, no significant differences in DC and HRT were detected. According to univariate regression analysis, HRT and DC were risk factors for death ($p=0,004$ and $p=0,006$, respectively).

Conclusion. Electrophysiological markers reflecting vegetative imbalance (HRT and DC) in patients with CAD and ICD can identify patients with high risk of overall mortality, but it is not associated with the risk of ventricular tachyarrhythmias development.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):19–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-19-25>

Key words: sudden cardiac death, cardiac rhythm turbulence, deceleration capacity of the heart rate, coronary artery disease, cardioverter defibrillator.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgements. The authors express gratitude to Ilyich Ilya Leonidovich — head of Cardiac Surgery Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital and Hamnagadayev Igor Alekseevich — MD, Cardiovascular Surgeon of the Cardiac Surgery Department of Buyanov City Clinical Hospital.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Melnik N. V. ORCID: 0000-0003-0241-0137, Tsaregorodtsev D. A. ORCID: 0000-0002-6049-7819.

Received: 28.05.2019 Revision Received: 17.06.2019 Accepted: 21.06.2019

В настоящее время принято считать, что внезапная сердечная смерть (ВСС) возникает вследствие действия на измененный миокард (на фоне наследственной или приобретенной электрической или структурной патологии сердца) триггерного фактора, вызывающего фатальные нарушения ритма [1]. В качестве триггерных факторов могут выступать нейрогуморальные расстройства, электролитный дисбаланс, ишемия и экзогенные факторы (в т.ч. лекарственные средства). 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. Поэтому в качестве возможных предикторов ВСС предложен ряд электрофизиологических показателей. Часть из них связана с характеристиками сердечного ритма, поэтому позволяет выявить так называемый “вегетативный дисбаланс”, симпатикотонию или ваготонию. К таким показателям относятся турбулентность ритма сердца (англ. heart rate turbulence) и мощность замедления сердечного ритма (англ. deceleration capacity, DC). Турбулентность ритма сердца (TRC) — барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений после спонтанных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) [2]. Феномен, впервые описанный Schmidt G, et al. в 1999г. В норме после ЖЭ синусовый ритм сначала учащается, затем замедляется и принимает исходное значение. Поэтому для описания TRC используют два параметра — начало турбулентности (turbulence onset, TO), которое отражает учащение синусового ритма после ЖЭ, и наклон турбулентности (turbulence slope, TS), характеризующий скорость последующего возвращения синусового ритма к исходным параметрам [3]. Показатели TO и TS оценивают как по отдельности, так и в комбинации. Принято выделять нарушение турбулентности 1 типа, когда один из компонентов TRC принимает патологическое значение ($TO \leq 0\%$ или $TS \geq 2,5$ мс/гр) и нарушение турбулентности 2 типа, при котором изменены оба показателя — и TO, и TS. Ограничением к использованию данного метода является наличие постоянной формы фибрилляции предсердий. Также расчет TRC невозможен при отсутствии ЖЭ, но в таком случае предложено считать TRC не измененной [4].

Имеется достаточное количество исследований о значимости TRC в прогнозировании летального исхода и ВСС у пациентов с ишемической болезнью сердца (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 TRC для оценки прогноза присваивался IIa класс рекомендаций, уровень доказательности A, тогда как в рекомендациях 2015г применение данной методики не оговаривается [1].

К одним из новых показателей, также характеризующих вегетативный дисбаланс, относится DC — способность сердечного ритма к замедлению. При расчете DC из записи суточного монитора электрокардиограмм 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. В случае наличия постоянной формы фибрилляции предсердий расчет данного показателя является невозможным.

В 2006г Bauer A, et al. провели исследование, в котором оценивался ряд неинвазивных показателей и выживаемость в течение 2 лет среди больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) ($n=2711$) [5]. Было показано, что среди умерших среднее значение DC достоверно меньше по сравнению с выжившими. 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 TRC 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) [6] авторы выделили группу пациентов с выраженным нарушением вегетативной регуляции (severe autonomic failure — SAF), куда отнесли пациентов с нарушением TRC 2 типа в сочетании с патологическим значением $DC \leq 4,5$ мс. Наличие SAF оказалось значимым предиктором летального исхода, особенно, среди пациентов с фракцией выброса левого желудочка (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 ЛЖ $\leq 30\%$ и SAF не изменило прогностическую ценность модели, но увеличило ее чувствительность [6]. Одним из немногих исследований, оценивающих эффективность DC в прогнозировании ВСС, явилось подысследование GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell’Infarto — heart failure trial). Оно включало 388 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) любой этиологии. В качестве конечных точек рассматривались кардиальная летальность и ВСС или обоснованный разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). При проведении многофакторного анализа оказалось, что ишемическая этиология, наличие неустойчивой желудочковой тахикардии

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 [7]. Однако Сулимов В. А. и др. в своем исследовании [8] отметили достоверную связь уровня DC не только с общей смертностью, но и с ВСС у пациентов с ИБС.

Цель исследования: изучить возможность использования турбулентности ритма сердца и мощности замедления сердечного ритма в стратификации риска фатальных событий у больных с ИБС и ИКД.

Материал и методы

В исследование было набрано 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст 65 ± 11 лет), с верифицированным диагнозом ИБС, показаниями для имплантации ИКД [1] и синусовым ритмом. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами Первого МГМУ им. И. М. Сеченова на заседании от 13.11.13. Согласия на проведение исследования у пациентов получены.

Реваскуляризация проведена 24-м больным (53%): выполнено 22 стентирования и 4 аортокоронарных шунтирования (у двух пациентов ранее проведено стентирование). Среднее значение ФВ ЛЖ составило 29% (24;35). У всех пациентов имелись признаки ХСН. Большинство относились к II-III функциональному классу (ФК) ХСН (73% больных), IV ФК — 20%, I ФК — 7%. Явлений стенокардии не было ни у одного пациента. Все больные получали стандартную лекарственную терапию по поводу ИБС и ХСН. 35 пациентам были имплантированы ИКД, 4-м — кардиоресинхронизирующие устройства с функцией дефибрилляции. Пять пациентов отказались от операции, за ними продолжено наблюдение, 1 пациент скончался внезапно до имплантации ИКД.

Большинство пациентов имели показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС (32 пациента, 71%).

После включения в исследование всем больным проводилось стандартное обследование, а также суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру с определением ТРС и DC. Использовалось программное обеспечение CardiodayGetemed (GeneralElectric, США). Патологическим считалось значение $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR [9]. При отсутствии ЖЭ, необходимых для анализа, ТРС считали нормальной (2 человека). DC рассчитывали с помощью программного обеспечения по методике, предложенной Bauer A, et al. [5]. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $DC > 4,5$ мс, свидетельствующим о среднем риске — DC в диапазоне 2,6-4,5 мс, о высоком риске — $DC \leq 2,5$ мс [6].

В исследовании оценивались 2 конечные точки: летальный исход от любой причины и “аритмическая” конечная точка (оправданное срабатывания ИКД или ВСС). 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.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS версии 17.0. Данные описательной статистики количественных переменных представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$ во всех вышеописанных сравнениях считали достаточным для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. Для оценки возможности прогнозирования событий по различным переменным использовался ROC-анализ. Определение факторов риска для выживаемости проводилось с помощью регрессии Кокса и построения кривых выживаемости методом Каплана-Мейера. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии.

Результаты

За время наблюдения от различных причин умерло 10 пациентов. Общая смертность составила 22,2%, при этом сердечно-сосудистая смертность составила 17,8% (смерть от прогрессирования ХСН — 11%, летальный ИМ — 4,4%, ВСС — 2,2%), не сердечно-сосудистая смертность — 4,4%. В течение первого и третьего года наблюдения скончалось 3 пациента (7% в течение года), в течение 2-го — 4 человека (9% в течение года). Оправданные срабатывания ИКД зарегистрированы у 12 из 39 пациентов (30,7%), 7 в течение первого года, 4 в течение второго года. Причиной срабатывания ИКД явилась устойчивая желудочковая тахикардия у 5 больных, фибрилляция желудочков — у 7 больных. Необоснованных срабатываний ИКД за время наблюдения не отмечено. Таким образом, аритмическая конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена в 13 случаях (28,9%). В группе пациентов с оправданными срабатываниями ИКД смертность за время наблюдения составила 25% и была обусловлена неаритмическими причинами.

Выявлены достоверные различия в средних значениях DC между выжившими и умершими пациентами ($p = 0,024$) (табл. 1). Большинство умерших пациентов (80%) по уровню DC находились в группе высокого

Таблица 1

Сравнение показателей DC 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
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	

Таблица 2

Сравнение показателей TPC 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
TPC не нарушена	9 (26%)	0 (0%)	0,016
Нарушения TPC 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

Таблица 3

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%
DC	0,016	0,75	2,4 мс	80%	69,7%
ТО	0,037	0,711	0,005%	40%	77,4%

Таблица 4

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

Показатель	P	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Уровень креатинина крови	0,000	4,796	2,066-11,132
Нарушение TPC 2 типа	0,008	8,188	1,718-39,014
Нарушение TPC 1 или 2 типа	0,012	6,156	1,502-25,231
DC больше/меньше 2,4 мс	0,017	6,601	1,400-31,122

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. Показатели TPC также достоверно различались у выживших и умерших пациентов

(табл. 2). 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 ($p=0,037$), а любые нарушения TPC и, особенно, нарушения второго типа выявлялись достоверно реже ($p=0,009$). Ни один из 11 пациентов, имевших нормальную TPC, за время наблюдения не умер. В группе пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, DC и TPC достоверно не различались. Важно отметить, что у трех пациентов, исходно имевших DC в зоне низкого риска, в течение первого года наблюдения возникали желудочковые тахикардии, требовавшие устранения с помощью ИКД. Из 9 пациентов с нормальной TPC 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 TPC и DC в зоне низкого риска аритмических событий за время наблюдения не возникло. Поскольку

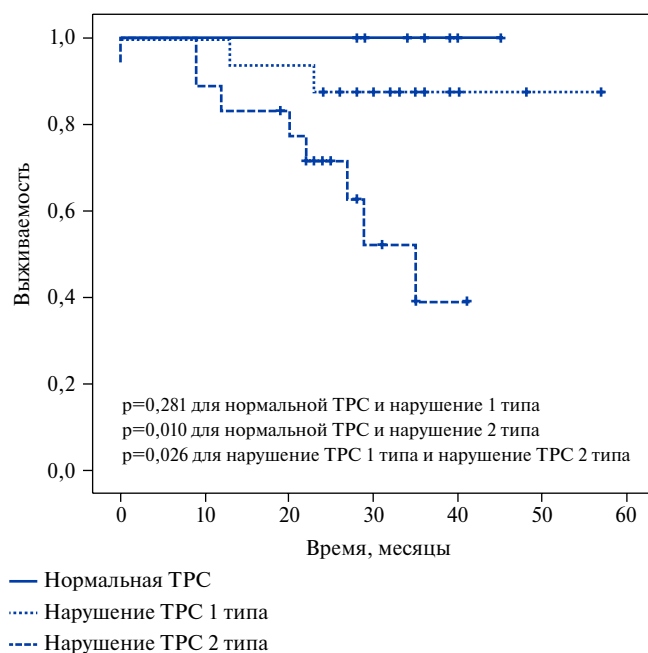


Рис. 1. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с нормальной ТРС, нарушением ТРС первого и второго типов.

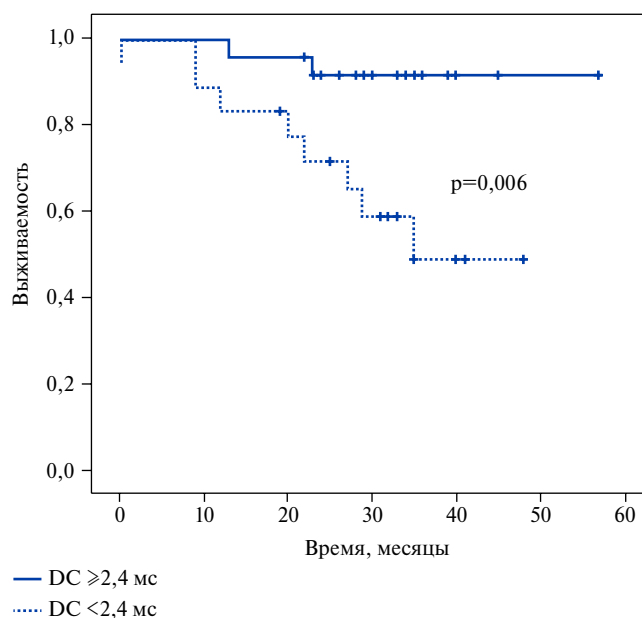


Рис. 2. Различия кривых выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне DC больше и меньше 2,4 мс.

Таблица 5

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

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

в группах с аритмическими событиями и без них уровень DC и ТРС достоверно не различался, дальнейший статистический анализ данных показателей (ROC-анализ, регрессия Кокса, многофакторный регрессионный анализ) проводился только в отношении летального исхода.

В прогнозировании летального исхода при проведении ROC-анализ ТРС и DC показали умеренную точность (AUC, соответственно, 0,75 и 0,711) (табл. 3). Значение $DC < 2,4$ мс позволяло прогнозировать наступление летального исхода с 80% чувствительностью и специфичностью 70%, а положительные значения ТО, наоборот, отличались низкой чувствительностью (40%) при удовлетворительной специфичности (77%). Наиболее высокую прогностическую способность показал уровень креатинина крови (AUC=0,874).

При регрессионном анализе методом Кокса (табл. 4) факторами риска более быстрого наступления летального исхода явились нарушение ТРС (особенно второго типа), значения DC в зоне высокого риска и уровень креатинина крови, тогда как изолированное нарушение ТО не показало достоверной

связи с выживаемостью. Значения $\text{Exp}(\beta)$, соответствующие степени увеличения риска за единицу времени (в нашем случае — 1 мес.) при увеличении значения параметра на единицу, были максимальными для показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс (8,2 для ТРС 2 типа, 6,6 для DC в зоне высокого риска, 6,2 для любого нарушения ТРС). При построении кривых выживаемости (рис. 1 и 2) значимыми предикторами смерти за время наблюдения оказались нарушение ТРС второго типа (рис. 1) и DC в зоне высокого риска, $DC < 2,4$ мс (рис. 2). Кривые выживаемости при изолированном нарушении только одного из показателей ТРС (ТО или TS) и при нормальной ТРС различались недостоверно ($p=0,281$) (рис. 1).

При проведении однофакторного регрессионного анализа ТРС и DC были факторами риска летального исхода (для нарушения ТРС любого типа $p=0,004$, нарушения ТО $p=0,012$, группе риска по DC $p=0,006$). Однако при многофакторном анализе только уровень креатинина крови оказался независимым фактором риска летального исхода (табл. 5).

Обсуждение

Доказательная база по способности ТРС 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).

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 лет, по результатам различных исследований, был выше в 4,4-11,3 раз по сравнению с пациентами с нормальной ТРС [4]. Прогностическая ценность ТРС в данных исследованиях не зависела от таких показателей как ФВ ЛЖ, ВСР, 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 [4, 9]. 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 неустойчивой желудочковой тахикардии ($p < 0,01$) являлись предикторами ВСС наряду с возрастом, ФВ ЛЖ и сахарным диабетом. Особенно значимым предиктором ВСС оказался TS в группе пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$ [10]. Сулимов В.А. и др. 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 [11]. Голухова Е.З. и др. в своих работах также выделяют нарушение ТРС в качестве одного из предикторов жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС [12], 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, $p = 0,008$ [12].

Турбулентность ритма и мощность замедления сердечного ритма в нашем исследовании показали значимую связь с риском летального исхода. Многие авторы также выделяют снижение DC и нарушение

TPC в качестве факторов риска общей смертности у пациентов с ИБС [6, 13]. Так, по данным Bauer A, et al., 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% ($p < 0,001$) [5, 6]. 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 [4, 9]. Сулимов В.А. и др. также отмечают важную роль DC и ТРС в прогнозировании риска общей смертности у пациентов с ИБС [7, 11]. В работе Seegers J, et al., опубликованной в 2016г, включавшей больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, среди целого ряда инструментальных и лабораторных показателей, определяемых перед имплантацией ИКД. Выявлена достоверная связь DC $< 2,2$ 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 ЛЖ, скоростью клубочковой фильтрации, N-концевого пропептида натрийуретического гормона типа В (NT-proBNP), а также показателями вариабельности сердечного ритма, DC и TS, функциональным классом ХСН по NYHA. Однако при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся единственным независимым предиктором летального исхода [14]. В отличие от нашего исследования, выборка пациентов в данной работе была менее однородной, около 29% больных составляли пациенты с неишемической кардиомиопатией. Также нами в очередной раз продемонстрирована высокая прогностическая ценность отрицательного результата: 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. Особенностью нашего исследования являлась однородность выборки. В нашем исследовании представлены пациенты с ишемической кардиомиопатией, причем 75% больных (33 человека) имели ФВ ЛЖ $< 35\%$. Возможно, поэтому показатели вегетативного дисбаланса не позволили выявить в данном исследовании группу пациентов высокого аритмического риска, а определяли только высокий риск летального исхода от всех причин.

Основным ограничением нашего исследования является небольшое число наблюдений. Безусловно, для решения такого сложного вопроса, как улучшение стратификации риска ВСС у пациентов с ИБС, требуются дальнейшие более крупные исследования.

Заключение

Показатели, отражающие состояние вегетативного баланса (TPC и DC), позволяют выявить пациентов группы низкого (при нормальной TPC и DC >2,4 мс) и высокого риска общей смертности у пациентов с ИБС и ИКД в течение 30 мес. При однофакторном анализе значения DC <2,4 мс и нарушение TPC оказались факторами риска летального исхода в данной группе пациентов. Однако единственным независимым предиктором смерти в течение 30 мес. у больных с ИБС и ИКД был уровень креатинина крови. Неинвазивные электрофизиологические показатели не позволяли прогнозировать аритмиче-

ские события у пациентов с ИКД и ИБС в нашем исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарности Ильичу Илье Леонидовичу — зав. кардиохирургическим отделением ГБУЗ “ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ” и Хамнагадаеву Игорю Алексеевичу — к.м.н., сердечно-сосудистому хирургу кардиохирургического отделения ГБУЗ “ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ”.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2015 Nov 1;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
2. Gareeva DF, Zagidullin BI, Nagaev IA, et al. Heart rate turbulence as a risk-predictor of cardiovascular death. Clinical medicine. 2012;5(60):85-8. (In Russ.) Гагеева Д. Ф., Загидуллин Б. И., Нагаев И. А. и др. Турбулентность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой смерти. Практическая медицина. 2012;5(60):85-8.
3. Tsvetnikova AA, Berngardt ER, Parmon EV. Heart rate turbulence: methodological aspects. SPb.: INCART, 2008 p.32. (In Russ.) Цветникова А. А., Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В. и др. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты. С.-Пб: ИНКАРТ, 2008, 32 с.
4. Bauer A, Malik M, Schmidt G, 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. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.041.
5. 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 May 20; 367(9523):1674-81. doi:10.1016/S0140-6736(06)68735-7.
6. Bauer A, Barthel P, Schneider R, 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. doi:10.1093/eurheartj/ehn540.
7. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, 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 Dec;14(12):1410-9. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
8. Sulimov VA, Tsaregorodtsev DA, Okisheva EA. Suitability of new non-invasive predictors for combined risk assessment of sudden cardiac death in patients after myocardial infarction. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2014;4:164-77. (In Russ.) 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;4:164-77.
9. 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. doi:10.1186/1471-2261-14-198.
10. Makikallio 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. doi:10.1093/eurheartj/ehi188.
11. Sulimov VA, Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. Europace. 2012 Dec;14(12):1786-92. doi:10.1093/europace/eus238.
12. Gromova OI, Kuznetsova EV, Hotsanyan CV, et al. Prognostic value of myocardial electric instability markers in patients with ischemic heart disease. Creative cardiol. 2015;3:26-41. (In Russ.) Громова О. И., Кузнецова Е. В., Хотанян Ч. В. и др. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2015;3:26-41.
13. Bauer A, Barthel P, Müller A et al. 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. doi:10.3389/fphys.2011.00099.
14. Seegers J, Bergau L, Expósito PM, et al. 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. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.016.