

На правах рукописи

Громова Ольга Игоревна

**Неинвазивные электрофизиологические и нейрогуморальные
маркеры аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у
больных ишемической болезнью сердца**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2014

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, член-корр. РАН

Голухова Е.З.

Официальные оппоненты:

Агеев Фаиль Таипович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-диспансерный отдел, руководитель отдела.

Андреев Денис Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кардиологическое отделение для больных с инфарктом миокарда Университетской клинической больницы №1, заведующий отделением.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится 19 декабря 2014г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д001.015.01 при Федеральном бюджетном государственном научном учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного государственного научного учреждения «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» и на сайтах www.bakulev.ru и <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан _____ 2014 года.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета:

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Желудочковые тахикардии (ЖА) являются нередким, и, пожалуй, наиболее трагичным осложнением ишемической болезни сердца (ИБС). Внезапная сердечная смерть (ВСС) ежегодно уносит около 325-350 000 жизней в США (Ревитов А.И. и соавт., 2013). В России, по самым скромным подсчетам, ежегодная частота внезапных смертей составляет приблизительно 200-250 000 случаев (Бокерия Л. А. и соавт., 2011). Выживаемость после реанимационных мероприятий составляет не более 5%, даже в экономически развитых странах (Nichol G. et al., 2008).

Наиболее эффективным в настоящее время способом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД) пациентам высокого риска. К настоящему времени накоплено немало данных о самых разных потенциальных предикторах ВСС, в том числе: неинвазивных показателях электрической нестабильности миокарда; биохимических маркерах воспаления, повреждения, перегрузки миокарда; параметрах современных методов визуализации (Goldberger J. et al., 2008; Голухова Е.З., 2008; Hoshida K. et al., 2013; Galante O. et al., 2012; Aljaroudi W. et al., 2013). Однако ни один из них не обладает в достаточной мере доказанными прогностическими способностями. На практике, для отбора пациентов на имплантацию ИКВД с целью первичной профилактики ВСС, согласно действующим национальным и международным рекомендациям, имеют значение: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$, II-III функциональный класс по классификации New York Heart Association (NYHA) и время после перенесенного инфаркта миокарда (не менее 40 дней). (Tracy C. et al.,

2013; Ревишвили А.Ш. и сотр., 2013).

Небольшое число предикторов определяет относительно широкий круг больных, нуждающихся в антиаритмическом устройстве. Здесь клинико-терапевтические проблемы сталкиваются с финансово-экономическими сложностями. Несмотря на то, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора доказано снижает смертность у больных с низкой ФВ ЛЖ (Moss AJ et al., 1996; 2002), при долгосрочном наблюдении за этими пациентами были выявлены ограничения как чувствительности, так и специфичности современного подхода к отбору кандидатов на имплантацию ИКВД (Bardy G. et al., 2005). Так, по этим данным срабатывает лишь одно из четырех имплантированных устройств, тогда как большинство случаев ВСС регистрируется именно среди лиц с относительно сохранной ФВ ЛЖ.

Совершенно очевидна необходимость новых доступных и неинвазивных предикторов жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти в частности, способных изменить подход к первичной профилактике и сделать ее более доступной.

Цель исследования.

Изучить прогностическую значимость клинико-инструментальных данных, неинвазивных электрофизиологических показателей и нейрогуморальных маркеров в отношении развития опасных аритмических событий и кардиальной смерти у больных ИБС.

Задачи исследования:

1. Выявление клинико-инструментальных параметров, в том числе данных неинвазивного электрофизиологического тестирования и магнитно-резонансной томографии миокарда с контрастированием, а также лабораторных биомаркеров, ассоциированных с развитием жизнеугрожающих аритмий у больных стабильной ИБС при длительном наблюдении.

2. Определение показателей, ассоциированных с кардиальной летальностью у больных стабильной ИБС в течение 2-летнего наблюдения.
3. Сравнительный анализ клинических характеристик, неинвазивных электрофизиологических тестов, уровней нейрогуморальных маркеров и их прогностическую значимость у пациентов с нормальной и сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка.
4. Оценка прогностической значимости неинвазивных электрофизиологических и нейрогуморальных маркеров для развития желудочковых тахикардий во время операций реваскуляризации миокарда и в раннем послеоперационном периоде.

Научная новизна.

Впервые выполнен комплексный проспективный анализ возможных предикторов жизнеугрожающих аритмических событий и летальных исходов от сердечно-сосудистых причин у пациентов со стабильной ИБС. В анализ включено изучение как стандартных клиничко-анамнестических и эхокардиографических данных, так и наиболее полный комплекс доступных современных неинвазивных электрофизиологических методов обследования и лабораторных маркеров повреждения, воспаления и дисфункции миокарда. Впервые в отечественной медицине представлены результаты качественного и количественного анализа гетерогенности миокардиального рубца по данным магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием.

Практическая значимость.

Полученные в работе данные о независимых предикторах жизнеугрожающих аритмических событий, а также кардиальной летальности помогут усовершенствовать подход к стратификации риска среди больных ИБС с дисфункцией левого желудочка и без нее и оптимизировать подход к отбору пациентов для имплантации антиаритмических устройств.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов стабильной ИБС наличие в анамнезе злокачественных аритмий, патологический тест на турбулентность ритма сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида плазмы ≥ 158 пг/мл обладают высокой степенью надежности в определении риска развития ЖА, независимо от клинического состояния и ФВ ЛЖ.
2. У пациентов со стабильной ИБС уровень креатинина сыворотки >133 мкмоль/л является независимым предиктором кардиальной летальности.
3. У пациентов ИБС с сохранной ФВ ЛЖ наличие поздних желудочковых потенциалов служит независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий.
4. Предикторами ЖА во время операций реваскуляризации миокарда и в раннем послеоперационном периоде служат: многососудистое поражение коронарного русла и любая степень сужения ствола левой коронарной артерии. Неинвазивные электрофизиологические и нейрогуморальные маркеры не способны предсказывать развитие интраоперационных ЖА.

Реализация результатов работы.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую

практику и находят применение в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиологических и кардиохирургических центров Российской Федерации.

Апробация работы.

Материалы работы обсуждались на XV, XVI, XIX Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009, 2010, 2013); XIV Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2010, 2014); V Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2013), 63-ий Международный конгресс Европейского общества сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии (Ницца, 2014).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 172 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав и заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включившего 144 источника (28 отечественных и 116 иностранных). Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 38 рисунками.

2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В период с марта 2009 года по апрель 2011 года нами было обследовано 108 пациентов ИБС, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (рук.: член-корр. РАН профессор Голухова Е.З.) и отделении хирургического лечения ишемической болезни сердца и миниинвазивной коронарной хирургии (рук.: д.м.н. Мерзляков В.Ю.) НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (дир.: академик РАН Бокерия Л.А.). Основная исследуемая группа составила 97 человек, находившихся под длительным наблюдением (25 ± 11 месяцев). Одиннадцать человек выбыли из исследования по причине потери регулярного контакта с клиникой сразу после выписки, дальнейшая судьба их неизвестна.

Возраст пациентов составил от 38 до 81 года (средний возраст $60,8 \pm 10$ лет). Диагноз верифицировали на основании жалоб, анамнеза и подтверждали данными коронарографии. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 69 пациентов (71% от общей популяции). Среднее значение фракции выброса ЛЖ составило $50 \pm 13\%$; 20% пациентов имели ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство больных находились в II-III ФК по NYHA (61%). Зарегистрированные приступы злокачественных аритмий перенесли 13 из обследованных пациентов (13%). Шесть из них на момент начала исследования имели имплантированные кардиовертеры-дефибрилляторы.

Критерии включения в исследования были следующие: наличие ИБС; данные коронарографии не более 2-летней давности или выполненной в течение периода наблюдения; регулярный контакт пациента с клиникой.

Критериями исключения из исследования послужили: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда давностью менее 40 дней, врожденные пороки сердца, тяжелые приобретенные пороки сердца, синдромы предвозбуждения желудочков, врожденные синдромы удлиненного или укороченного QT, медикаментозное удлинение интервала QT (более 500мс при стандартной электрокардиографии).

В течение периода наблюдения выполнено 62 операции реваскуляризации: 34 операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и 28 процедур коронарной ангиопластики. Учитывая ранее выполненные операции реваскуляризации, на изолированной медикаментозной терапии находились лишь 11% больных, имеющих неподходящую для операции анатомию коронарных сосудов.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ. В 1-ую группу вошли пациенты с нормальной или умеренно сниженной систолической функцией левого желудочка - ФВ ЛЖ > 40% (n=66); во 2-ую - пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка - ФВ ЛЖ ≤ 40% (n=31).

Методы исследования

Всем пациентам выполняли комплекс неинвазивных методов обследования, включающий: стандартную электрокардиографию; эхокардиографию; холтеровское мониторирование ЭКГ; определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP), NT-proBNP, тропонина Т в плазме крови; креатинина, С-реактивного белка в сыворотке; коронарографию; магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием.

Эхокардиография выполнялась на аппарате Hewlett Packard Sonos 5500 с вычислением следующих параметров: передне-заднего размера левого предсердия, конечно-диастолического размера левого

желудочка (КДР ЛЖ), конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ), ФВ ЛЖ (по модифицированному методу Simpson).

Для *суточной регистрации ЭКГ* были использованы 3-х и 12-ти канальные портативные рекодеры системы «Astrocard» (ЗАО «Медитек», Россия). Микровольтная альтернация Т-волны (MTWA) определялась спектральным методом. Тест на MTWA считался положительным, если автоматически рассчитанная значимая альтернация Т-волны наблюдалась не менее 1 минуты в двух и более ортогональных отведениях, в соседних грудных отведениях, или в суммарном отведении при ЧСС не более 110 уд/мин. Результат расценивался, как отрицательный, если устойчивой альтернации Т-волны не отмечалось при сердечном ритме 80-105 ударов в минуту. У пациентов с постоянно навязанным от ЭКС ритмом и постоянной формой фибрилляции предсердий (всего 21 человек - 22%) тест на MTWA считался неопределенным.

Показатели ЭКГ ВР - длительность фильтрованного интервала QRS (fQRS) (мс); длительность низкоамплитудных ($<40\text{mV}$) сигналов в конце комплекса (HFLA – *high frequency low amplitude signal*) (мс); среднеквадратичная амплитуда последних 40мс комплекса QRS (RMS – *root mean square voltage*) (мкВ) - рассчитывались автоматически на основании фильтрованного результирующего вектора, полученного при усреднении опорного комплекса QRS, выбранного вручную. Наличие поздних желудочковых потенциалов считалось достоверным при соблюдении хотя бы двух из следующих условий: $\text{QRSf} > 114\text{мс}$; $\text{HFLA} > 38\text{мс}$; $\text{RMS} < 20\text{мкВ}$.

Среднесуточная длительность скорректированного интервала QT рассчитывалась автоматически. Частотная зависимость интервала QT оценивалась отдельно для дневного и ночного периодов и описывалась

уравнением линейной регрессии вида: $QT=b+aRR$, где коэффициент a отражает крутизну наклона графика линейной регрессии.

Вариабельность сердечного ритма (BCP) рассчитывалась автоматически у всех пациентов с синусовым ритмом. Анализировались следующие параметры: SDNN (мс) - стандартное отклонение всех нормальных (синусовых) интервалов RR (NN); SDANN (мс) - стандартное отклонение NN-интервалов, усредненное за каждые 5-минутные интервалы; и pNN50 (%) - доля NN-интервалов, которые отличаются от предшествующего интервала более, чем на 50мс.

Были рассчитаны следующие показатели турбулентности ритма сердца (TPC): *turbulence onset (TO)*, или начальное учащение ритма в течение 2-4 следующих за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) комплексов, и *turbulence slope (TS)*, или линия постепенного возвращения частоты ритма к исходным величинам в течение следующих 20 циклов. Измерения производились автоматически для каждой ЖЭ и были представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением. Патологическими считались среднесуточные $TO \geq 0 \%$ и $TS \leq 2,5 \text{ мс/ RR}$.

Измерение концентраций мозгового натрийуретического пептида (BNP), NT-proBNP и тропонина T выполнялось в плазме крови. Расчет уровня C-реактивного белка (СРБ) и креатинина производился в пробах сыворотки. Анализ всех показателей проводился в день забора крови. Клиренс креатинина рассчитывался по сокращенной формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

Для изучения состояния коронарного русла 86 пациентам (89%) была выполнена селективная коронарография с использованием стандартных проекций на ангиографической установке «Phillips-Integris». Гемодинамически значимыми считались стенозы коронарных

артерий $\geq 75\%$. В отношении ствола левой коронарной артерии во внимание принималось сужение любой степени. Остальные пациенты имели данные коронарографии, выполненной не более 2 лет назад.

Магнитно-резонансная томография с контрастированием была выполнена 9 пациентам. Исследование проводилось на МР-томографе «MagnetomAvanto» 1,5T, фирмы Siemens. С целью выявления очагов фиброза пациентам была проведена МРТ через 15 минут после внутривенного введения контрастного вещества на основе гадолиния в дозе 0,15-0,2 ммоль/кг (препарат Дотарем, «Guerbet», Франция). Анализ изображений производился в режиме off-line при помощи специализированного пакета программ для обработки кардиоизображений «Q-MASS» (MEDIS). Рассчитывались: общий объем рубцовых поражений, размер рубцового ядра и серой зоны (как показателя гетерогенности зоны инфаркта).

Наблюдение за пациентами осуществлялось при телефонном опросе или, при необходимости, очной консультации, по крайней мере, каждые 6 месяцев. Первичной конечной точкой исследования послужили эпизоды жизнеугрожающих аритмий, а именно: внезапная сердечная смерть, успешные реанимационные мероприятия, разряд ИКВД или кратковременные синкопальные состояния, в том числе те, аритмическая природа которых не была подтверждена ЭКГ. К ВСС относились случаи смерти, развившиеся в течение 1 часа после начала острых симптомов без предшествующего ухудшения состояния. Вторичной конечной точкой послужила кардиальная летальность в течение периода наблюдения. Дополнительно оценивались эпизоды желудочковых тахикардий во время операций реваскуляризации миокарда или в раннем послеоперационном периоде (в течение 3 дней после ангиопластики и 7 дней после АКШ).

Статистическая обработка результатов исследования

выполнена с помощью программ «Microsoft Excel» и «IBM SPSS Statistics» v.21.0. Результаты в тексте и таблицах представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента для количественных переменных; и критерия χ^2 Фишера для непараметрических критериев. Достоверность различий считали значимой при $P < 0,05$. Отношение рисков, 95% доверительные интервалы; а также чувствительность, специфичность и прогностическая значимость параметров рассчитывались по стандартным формулам. С целью выявления «критических значений» количественных показателей применялся метод построения ROC-кривой. Модель считали значимой при значении площади под кривой (AUC) $> 0,6$ и $P < 0,05$. Для выявления независимых предикторов возникновения ЖА и кардиальной смерти все значимые при однофакторном анализе параметры были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса с использованием метода пошаговой регрессии (пошагового исключения переменных). Выживаемость и свобода от жизнеугрожающих аритмических событий в отдаленном периоде оценивалась методом Каплана-Майера с построением соответствующих кривых. Сравнение выживаемости в группах осуществлялось по критерию Log Rank.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных.

В течение периода наблюдения от 1 до 45 месяцев (в среднем $25,1 \pm 11,4$ месяца) из 97 испытуемых умерло 15 человек (15%). Кардиальная летальность составила 8% (8 больных) - из них трое (3%) умерли внезапно без предшествующего ухудшения состояния. Четыре пациента перенесли эффективный разряд ИКВД, 2-е подверглись

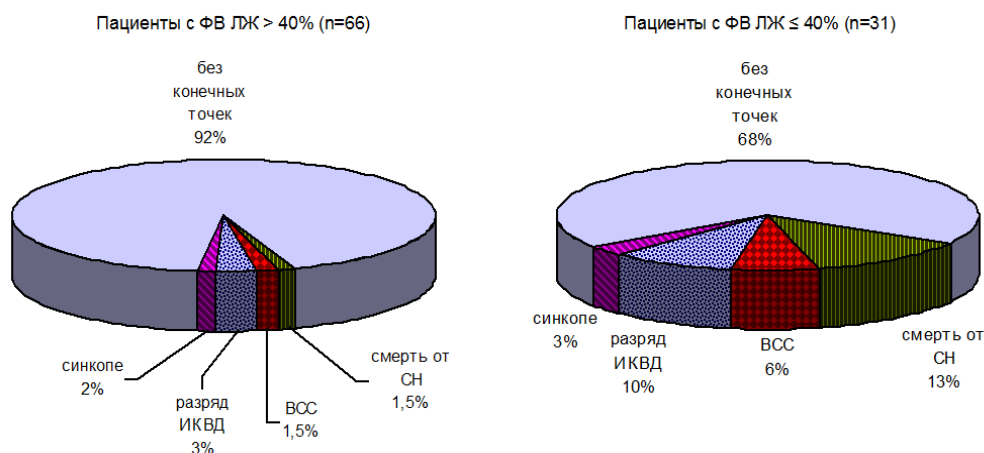
успешным реанимационным мероприятиям (оба случая произошли в условиях стационара), у 2-х больных были зарегистрированы кратковременные эпизоды потери сознания без предшествующего ухудшения состояния. Таким образом, при 2-летнем периоде наблюдения *первичная комбинированная конечная точка*, включившая случаи ВСС и эпизоды ЖА, была зарегистрирована у 11 пациентов из 97 (11%). В группе пациентов с сохранной ФВ ЛЖ встречаемость злокачественных аритмий составила 8% (5 пациентов из 66); в группе с низкой ФВ ЛЖ – 18% (6 пациентов из 31). Указанная разница является статистически не значимой ($P=0,09$).

Смерть от кардиальных причин – *вторичная конечная точка* - была зарегистрирована у 8 пациентов (8%). Помимо 3-х упомянутых случаев ВСС, причиной смерти 5 пациентов стала прогрессирующая сердечная недостаточность. В группе сохранной ФВ ЛЖ кардиальная летальность составила 3% (2 пациента из 66); в группе с низкой ФВ ЛЖ – 19% (6 пациентов из 31); разница является статистически достоверной ($P=0,006$) (Рисунок 1).

Среди 62 оперированных больных 8 (13%) перенесли гемодинамически значимые желудочковые тахиаритмии на операционном столе и в раннем послеоперационном периоде; 27% (3 пациента из 11) - в группе больных, перенесших АКШ с ИК; 17% (4 пациента из 23) - в группе АКШ без ИК; и 4% (1 пациент из 28) - в группе стентирования. Указанные отличия не обладали статистической достоверностью ($P=0,126$).

Группы пациентов с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ закономерно отличались как по клинико-инструментальным характеристикам, так и по лабораторным данным (Таблица 1).

Рисунок 1. События первичной конечной точки у пациентов с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$



ВСС – внезапная сердечная смерть; ИКВД – имплантированный кардиовертер дефибриллятор; СН – сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых неинвазивных электрофизиологических и лабораторных показателей.

Показатель	Общая популяция (n=97)	Группа 1 ФВ>40 (n=66)	Группа 2 ФВ≤40 (n=31)	p
<i>Данные холтеровского мониторингирования</i>				
Средняя ЧСС (уд/мин)	67,1±9,8	65,1±9,0	71,3±10,3	0,005
Положительный результат МТWA	40 (41%)	34 (52%)	6 (19%)	0,0027
Отрицательный результат МТWA	29 (30%)	24 (36%)	5 (16%)	0,0424
Неопределенный результат МТWA	28 (29%)	8 (12%)	20 (65%)	<0,0001
Не-отрицательный результат МТWA	68 (70%)	42 (64%)	26 (84%)	0,0424
QTc среднее (мс)	416±45,5	404,5±39	443,3±48,9	0,000
Длительность фильтрованного QRS (fQRS) (мс)	127,6±36,6	114,5±20,0	157,6±41,1	<0,0001
HFLA (мс)	34,8±18,1	31,4±13,8	42,5±23,9	0,0181
<i>Лабораторные данные</i>				
Креатинин (мкмоль/л)	104,2±31,9	99,3±23,4	120,9±48,5	0,0206

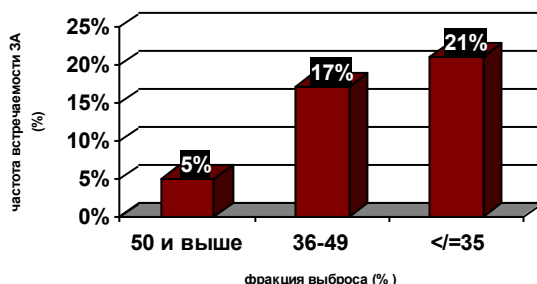
Клиренс креатинина (мл/мин/1.73 м2)	72,6±18,9	75,2±17,6	63,9±21,0	0,0109
BNP (пг/мл)	276,9±638	131,4±143,7	604,3±1074,0	0,0165
NTpro-BNP (пг/мл)	1072,2±2172	551,0±1425,6	2375±3052,6	0,0021

ФВ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; BNP – мозговой натрийуретический пептид – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; HFLA – длительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (high frequency low amplitude signal); MTWA – микровольтная альтернация T-волны (microvolt T-wave alternans).

При сравнительном анализе групп пациентов, **перенесших и не переносивших жизнеугрожающие аритмии, включая ВСС**, за период наблюдения из множества оцениваемых **клинико-анамнестических данных** достоверно отличающимися оказались: злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе (P=0,001; ОР [95% ДИ] 4,9 [1,9-12,3]); перенесенные ранее чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ) (P=0,01; ОР [95% ДИ] 2,6 [1,3-5,1]) и прием диуретиков (P<0,05; ОР [95% ДИ] 2,0 [1,1-3,4]); из **инструментальных данных** – размер левого предсердия (ЛП) $\geq 4,7$ см (P<0,05; ОР [95% ДИ] 2,1 [1,2-3,7]); индексированный размер ЛП (P<0,05); среднесуточная ЧСС > 70 уд/мин (P<0,05; ОР [95% ДИ] 2,3 [1,3-4,0]), длительность fQRS (P<0,05), патологическая ТРС (P=0,01; ОР [95% ДИ] 7,8 [1,2-50]) и TS (P<0,01; ОР [95% ДИ] 7,8 [1,8-34,1]); из **лабораторных тестов** – уровень BNP ≥ 158 пг/мл (P=0,001; ОР [95% ДИ] 3,0 [1,8-5,0]) и NT-proBNP ≥ 787 пг/мл (P<0,05; ОР [95% ДИ] 2,2 [1,2-4,3]).

По данным большинства рандомизированных исследований (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT) наиболее важным предиктором ЖА у больных ИБС служит **фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$** . Частота встречаемости первичной конечной точки у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ была наибольшей - 21%. У пациентов с ФВ ЛЖ > 35%, но ниже 50% - частота ЖА была 17%; и в группе с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ - 5% (Рисунок 2).

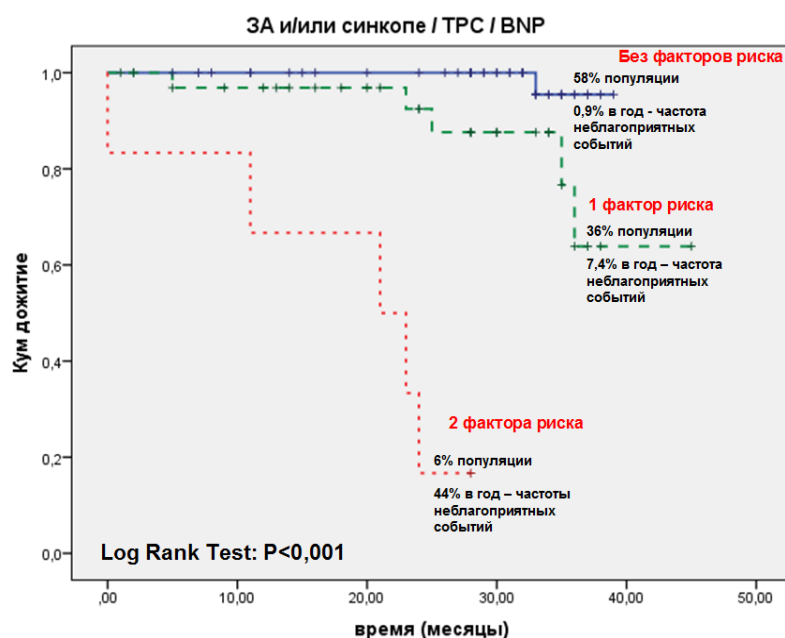
Рисунок 2. Частота встречаемости злокачественных аритмических событий в зависимости от фракции выброса левого желудочка.



Независимыми факторами риска развития желудочковых тахиаритмий в исследуемой группе оказались: злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе ($\beta=2,4$; $P=0,001$); патологический тест на турбулентность ритма сердца ($\beta=2,6$; $P=0,001$); уровень BNP в плазме ≥ 158 пг/мл ($\beta=2,7$; $P=0,001$).

Ежегодная частота изучаемых неблагоприятных событий в группе без факторов риска оказалась крайне низкой и составила 0,9%; в группе с одним патологическим показателем из трех - 7,4%; в группе с двумя патологическими показателями - 44% в год (Рисунок 3). Все три патологических показателя одновременно не встречались ни в одном случае.

Рисунок 3. Кривые свободы от жизнеугрожающих аритмических событий в зависимости от выявленных независимых предикторов.



Сплошной линией обозначена кривая выживаемости при трех нормальных показателях (без злокачественных аритмий; нормальном тесте на TPC и $BNP \leq 158$ пг/мл). Пунктирной линией обозначена кривая выживаемости при патологическом значении одного из трех показателей. Точечной линией обозначена кривая

выживаемости при патологических значениях двух показателей. ЗА – злокачественные аритмии; ТРС – турбулентность ритма сердца; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

При анализе **предикторов кардиальной летальности** среди оцениваемых нами **клинических и эхокардиографических данных** достоверно связанными со смертью от кардиальных причин оказались: возраст ≥ 70 лет ($P < 0,0001$; ОР [95% ДИ] 2,9 [1,8-4,6]), III-IV ФК по NYHA ($P < 0,05$; ОР [95% ДИ] 1,6 [0,9-31,0]), наличие ИКВД ($P < 0,0001$; ОР [95% ДИ] 7,8 [1,9-32,6]), ФВ ЛЖ ≤ 37 (%) ($P = 0,001$; ОР [95% ДИ] 2,6 [1,5-4,6]), размер ЛП $\geq 4,9$ см ($P < 0,05$; ОР [95% ДИ] 2,0 [1,0-3,8]) и индексированный размер ЛП $\geq 2,1$ см/м² ($P < 0,05$), 2-3 степень митральной регургитации ($P < 0,05$; ОР [95% ДИ] 1,7 [0,9-3,2]); среди **неинвазивных электрофизиологических тестов и лабораторных данных**: патологическая ТРС ($P < 0,05$; ОР [95% ДИ] 7,8 [1,3-48,3] и изолированно патологический TS ($P < 0,0001$; ОР [95% ДИ] 7,8 [1,9-32,6]), креатинин > 133 мкмоль/л и клиренс креатинина $\leq 48,6$ мл/мин/1.73 м² ($P < 0,0001$; ОР [95% ДИ] 3,4 [1,1-10,5]), уровень BNP ≥ 173 пг/мл ($P < 0,0001$; ОР [95% ДИ] 2,6 [1,5-4,6]), NT-proBNP ≥ 580 пг/мл ($P < 0,01$; ОР [95% ДИ] 1,9 [1,1-3,2]) и тропонина Т $> 0,01$ нг/мл ($P < 0,05$; ОР [95% ДИ] 2,4 [0,8-6,8]).

При многофакторном анализе **независимыми предикторами кардиальной летальности** явились: увеличенный размер левого предсердия ($\beta = 2,8$; $P = 0,001$) и уровень креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л ($\beta = 1,0$; $P = 0,0036$).

Учитывая выраженные отличия в клинико-инструментальных данных между пациентами с сохранной ($> 40\%$) и сниженной ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ (Таблица 1), мы выполнили **анализ прогностических факторов жизнеугрожающих аритмий и кардиальной летальности отдельно для каждой группы.**

В группе с нормальной или умеренно сниженной систолической функцией ЛЖ (n=66) независимыми предикторами ЖА оказались: злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе ($\beta=3,3$; $P=0,01$) и наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ) на ЭКГ ВР ($\beta=2,8$; $P=0,044$). Вычисление прогностических маркеров кардиальной летальности в группе с ФВ ЛЖ > 40% не представляется возможным ввиду небольшого числа событий (3%) в течение периода наблюдения.

В группе с левожелудочковой дисфункцией (n=31) независимыми предикторами опасных аритмических событий послужили: возраст > 70 лет ($\beta=2,5$; $P=0,045$) и ЧКВ в анамнезе ($\beta=2,3$; $P=0,026$). С кардиальной летальностью в этой группе больных достоверно ассоциировались следующие клинические параметры: возраст > 70 лет ($P<0,0001$), время после перенесенного ИМ (месяцы) ($P<0,05$), отсутствие постоянного приема антагонистов альдостерона ($P<0,01$); отсутствие постоянного приема статинов ($P<0,05$), имплантированный ИКВД ($P<0,05$); инструментальные данные: многососудистое поражение коронарных артерий ($P<0,05$), не-отрицательные значения МТВА ($P<0,05$), патологическое значение ТО ($P<0,05$); биохимические маркеры: клиренс креатинина ($P=0,001$), тропонин Т > 0,01нг/мл ($P<0,05$). Ни один из указанных параметров не обладал независимым влиянием на кардиальную летальность, согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса.

Желудочковые тахикардии, развившиеся во время процедур реваскуляризации (у 8 (13%) из 62 оперированных пациентов), были проанализированы отдельно. Значимым влиянием на эти события обладали: многососудистое поражение коронарного русла ($P<0,01$; ОР [95% ДИ] 2,0 [1,3-3,0]) и поражение ствола левой коронарной артерии ($P<0,01$; ОР [95% ДИ] 2,6 [1,5-4,6]). Из 62 больных, подвергшихся

операциям реваскуляризации, 57 наблюдались длительно (средний период наблюдения составил 24 ± 12 месяцев). Среди этих больных желудочковые тахикардии, потребовавшие электроимпульсной терапии на операционном столе или в раннем послеоперационном периоде, не влияли на развитие злокачественных аритмических эпизодов в последующем ($P > 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Развитие жизнеугрожающих аритмий (ЖА) у пациентов стабильной ИБС при 2-летнем проспективном наблюдении значимо ассоциировано со злокачественными аритмиями или синкопальными состояниями в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 47\%$, размером левого предсердия (ЛП) $\geq 4,7$ см; патологическим тестом на турбулентность ритма сердца (ТРС), уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме ≥ 158 пг/мл и уровнем NT-proBNP в плазме ≥ 787 пг/мл. Независимыми предикторами являются: перенесенные в прошлом злокачественные аритмии или синкопальные состояния, патологический тест на ТРС и уровень BNP ≥ 158 пг/мл.
2. Смерть от кардиальных причин у пациентов стабильной ИБС при 2-летнем наблюдении значимо ассоциировано с возрастом > 70 лет, III-IV функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 37\%$, размером ЛП $\geq 4,9$ см (и ЛП $\geq 2,1$ см/м²), 2-3 степенью митральной регургитации, патологической ТРС, уровнем BNP плазмы ≥ 173 пг/мл; уровнем NT-proBNP плазмы ≥ 580 пг/мл; уровнем тропонина Т плазмы $> 0,01$ нг/мл и креатинина > 133 мкмоль/л. Независимыми предикторами являются увеличенный размер ЛП и уровень креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л.

3. Пациенты с относительно сохранной и сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка имеют значительные клинико-инструментальные отличия, в том числе относительно размеров камер сердца при эхокардиографии; среднесуточной частоты сердечных сокращений; теста на микровольтную альтернацию Т-волны; средних длительностей QTc и fQRS. Лабораторные отличия касаются уровня креатинина сыворотки, клиренса креатинина, уровней BNP и NT-proBNP плазмы.
4. Среди пациентов ИБС с нормальной сократительной способностью левого желудочка (ФВ ЛЖ $> 40\%$) развитие ЖА ассоциировано со злокачественными аритмиями и синкопальными состояниями в анамнезе, ангиопластикой в анамнезе и регистрацией поздних желудочковых потенциалов при электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР). Независимыми предикторами служат злокачественные аритмии и синкопальные состояния в анамнезе и поздние желудочковые потенциалы при ЭКГ ВР.
5. Среди пациентов ИБС со сниженной сократительной способностью левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) развитие жизнеугрожающих аритмий было ассоциировано с возрастом > 70 лет, многососудистым поражением коронарных артерий, ангиопластикой в анамнезе. Независимыми предикторами послужили возраст > 70 лет и ангиопластика в анамнезе. Предикторами кардиальной летальности среди больных с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ послужили возраст > 70 лет; время после перенесенного инфаркта миокарда; отсутствие приема антагонистов альдостерона и статинов, не-отрицательный тест на микровольтную альтернацию Т-волны, патологическое значение *turbulence onset* (ТО), уровень тропонина Т плазмы $> 0,01$ нг/мл.

6. С развитием ЖА во время операций реваскуляризации миокарда значимо ассоциирована степень поражения коронарного русла (многососудистое поражение, стеноз ствола левой коронарной артерии). Неинвазивные тесты не позволили прогнозировать развитие интраоперационных аритмических событий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации риска злокачественных аритмий, в том числе внезапной сердечной смерти, у пациентов стабильной ИБС следует учитывать следующие параметры: злокачественные аритмии или синкопальные состояния в анамнезе; фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); размер левого предсердия (ЛП); тест на турбулентность ритма сердца (ТРС), уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и NT-proBNP.
2. Для пациентов, имеющих патологический тест на ТРС или уровень BNP плазмы ≥ 158 пг/мл, целесообразно рассмотреть возможность имплантации антиаритмического устройства с целью первичной профилактики ВСС.
3. Для стратификации риска кардиальной смерти у пациентов со стабильной ИБС следует учитывать возраст, функциональный класс по NYHA, ФВ ЛЖ, размер ЛП, степень митральной регургитации, тест на ТРС, уровни BNP, NT-proBNP и тропонина Т плазмы и уровень креатинина сыворотки.
4. Для стратификации риска жизнеугрожающих аритмических событий у пациентов ИБС с сохранной ФВ ЛЖ целесообразно учитывать наличие поздних желудочковых потенциалов по данным ЭКГ высокого разрешения.
5. Для определения вероятности ЖА во время операций реваскуляризации и в раннем послеоперационном периоде

целесообразно ориентироваться в первую очередь на распространенность поражений коронарного русла.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голухова Е.З. Неинвазивные электрофизиологические маркеры аритмических событий и жизнеугрожающих состояний у больных ИБС. / Голухова Е.З., Гегечкори Н.Р., Громова О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2009; Том 10, №6, с.100.
2. Голухова Е.З. Показатели электрической нестабильности миокарда как прогностические факторы жизнеугрожающих аритмий у больных ИБС. / Голухова Е.З., Громова О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. XIV Ежегодная сессия научного центра ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых. 2010; Том 11, №3, с.49
3. Голухова Е.З. Прогностические факторы жизнеугрожающих аритмий у больных ИБС в периоперационном периоде. / Голухова Е.З., Громова О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2010; Том 11, №6, с.79.
4. Громова О.И. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. / Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.Н., Голухова Е.З. // Креативная кардиология. 2012; №2, с.30-46.
5. Громова О.И. Прогностические факторы жизнеугрожающих аритмий у больных ИБС. / Громова О.И., Голухова Е.З. // Материалы 5 Всероссийского съезда аритмологов. 2013; №2, с.274.
6. Громова О.И. Прогностическая ценность неинвазивных электрофизиологических параметров и биохимических маркеров

- относительно тяжелых аритмических событий и кардиальной летальности у ишемических больных. / Громова О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2013; Том 14, №6, с. 97.
7. Голухова Е.З. Сочетание ишемической болезни сердца и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: литературная справка и клинический случай коронарной ангиопластики. / Голухова Е.З., Громова О.И., Табина А.Е., Кузнецова Е.В. // Креативная кардиология. 2011; №2, с.153-160.
8. Голухова Е.З. Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид как предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных с ишемической болезнью сердца. / Голухова Е.З., Громова О.И., Мерзляков В.Ю., Шумков К.В. // Креативная кардиология», 2013; №2, с.62-77.
9. Golukhova EZ. Noninvasive electrophysiological predictors and biomarkers of malignant arrhythmias in 97 patients with coronary artery disease: a 2-year prospective follow-up. / Golukhova EZ., Gromova OI. // The Journal of Cardiovascular Surgery. 2014; Vol. 55, Suppl. 2, №2, P. 167.
10. Громова О.И. Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид – независимые предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных ИБС при 2-летнем наблюдении. / Громова О.И. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. XVIII Ежегодная сессия научного центра ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых. 2014; Том 15, №3, с. 137.