

Т.Г.Вайханская, А.В.Фролов, О.П.Мельникова, Л.М.Гуль,
Т.М. Коптюх, И.В.Сидоренко, Т.В.Курушко

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

С целью выявления независимых предикторов желудочковых тахикардических событий и прогнозирования риска внезапной сердечной смерти с помощью электрокардиографии и эхокардиографии обследовано 209 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и II-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности по NYHA в возрасте от 17 до 59 лет (средний возраст - $47,2 \pm 11,7$ лет).

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть, электрокардиография, эхокардиография, турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация волны Т.

To reveal independent predictors of ventricular tachyarrhythmic events and predict the risk of sudden cardiac death with the aid of electrocardiography and echocardiography, 209 patients with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure of Functional Class II III (NYHA) aged 47.2 ± 11.7 years (17-59 years) were examined.

Key words: dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, ventricular tachyarrhythmia, sudden cardiac death, electrocardiography, echocardiography, heart rate turbulence, microvolt T wave alternans.

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) остается одной из актуальных в современной кардиологии. Оценка риска развития ВСС - чрезвычайно сложная задача, интерес к которой со временем только возрастает [1]. Несмотря на последние достижения в диагностике и лечении нарушений ритма сердца с применением новых высокотехнологических методов терапии, усовершенствование современных электрофизиологических устройств, доля ВСС по причине фатальных желудочковых аритмий остается высокой и достигает 13% в общей структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10]. По данным Американской ассоциации кардиологов, аритмии сердца уносят от 300 до 600 тысяч жизней ежедневно во всем мире, что составляет одну смерть в минуту [10, 11, 18]. Поэтому активно продолжается изучение и поиск новых прогностических факторов риска ВСС. Основными причинами ВСС являются жизнеопасные желудочковые тахикардии (ЖТА): желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ).

Уже известно, что патологическим субстратом для некоронарогенных ЖТА служит негативное ремоделирование дилатированного миокарда, отражающее измененную структуру и функцию миоцитов, тканевой архитектоники, дисфункцию ионных каналов, межклеточных соединений и изменения активности автономной нервной системы [16, 23]. В тканях с структурно-морфологическими клеточными деформациями, с измененной ориентацией мышечных волокон и увеличением интерстициального коллагена (вследствие фиброза, апоптоза), приводящих к ионной гетерогенности, проведение импульса становится прерывистым и неоднородным [6]. Это приводит к изменению продолжительности и распространения потенциала действия (ПД) клетки и способствует возникновению постдеполяризаций и формированию механизма «re-entry» (повторный

вход). Электрический ПД проводится по клеткам тканей, где он протекает быстрее, к тканям, где его образование задерживается, изменения ПД в соседних отделах миокарда происходят в противофазе, возникает гетерогенность рефрактерного периода с формированием благоприятных условий (электрофизиологический субстрат) для запуска механизма «re-entry». Экстрасистолы, попадающие в это «уязвимое окно» реполяризации способны индуцировать ЖТ или ФЖ [8].

Пространственная дисперсия реполяризации миокарда, альтернация клеточного ПД и изменения в ионных токах признаны потенциальными механизмами возникновения ЖТА [4, 6, 8]. Явление гетерогенности ПД отражается на ЭКГ в форме амплитудно-временной альтернации морфологии Т-волны и пространственной дисперсии интервала QT. Изучение изменений на ЭКГ, индуцированных желудочковой эктопией, анализ их взаимосвязи с вегетативной и барорефлекторной регуляцией создает предпосылки для разработки новых риск-стратификационных маркеров. Так, одним из общепризнанных предикторов ВСС и признаком нестабильности системы регуляции гемодинамики является патологическая турбулентность сердечного ритма (ТСР). ТСР - это двухфазная физиологическая реакция синусового узла с барорефлекторным механизмом системы автономной регуляции ритма в виде быстрой компенсации изменений внутрисердечной гемодинамики, вызванных желудочковыми аритмиями, которая состоит из фазы короткого начального ускорения и фазы последующего замедления сердечного ритма [3]. Патологическая ТСР свидетельствует о дисфункции барорецепторного контроля и обладает (по мнению большинства авторов) убедительной прогностической значимостью [3, 22].

К предикторам ВСС многие авторы относят также удлинение интервала QT и высокую диспер-

сию QT (dQT) интервала [13], однако по результатам последних многоцентровых исследований положительные результаты альтернции Т-волны (АТВ) и ТСР являются более точными прогностическими факторами, чем длительность и дисперсия QT интервала [2, 5, 7, 8, 11, 18].

Таким образом, электрические процессы, связанные с гетерогенностью и нестабильностью, проявляются на ЭКГ в виде альтернции Т-волны и дисперсии интервала QT, а барорецепторная дисфункция - в виде патологической ТСР. Анализ параметров ЭКГ с оценкой ТСР, альтернции Т-волны и дисперсии интервала QT позволяет выявить «электрическую нестабильность», отражающую временную и пространственную гетерогенность процессов реполяризации миокарда с высоким риском аритмогенеза. Использование вышеперечисленных прогностических маркеров имеет важное практическое значение, так как позволяет своевременно стратифицировать пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию [12, 18, 20, 22].

Целью настоящего исследования явилось выявление независимых предикторов желудочковых тахикардических событий и прогнозирование риска внезапной сердечной смерти пациентов с дилатационной кардиомиопатией с помощью неинвазивных методов - электрокардиографии и эхокардиографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 209 пациентов с диагнозом дилатационной кардиомиопатии (идиопатическая и семейная формы), установленным согласно критериям Международной рабочей группы по кардиомиопатиям [9]. Для включения в исследование применяли критерии L.Mestroni: морфофункциональные изменения сердца в виде снижения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 45%, с фракцией укорочения менее

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с ДКМП, включенных в исследование (n=209)

Параметры	Показатели, М±sd
Возраст, годы	47,2±11,7
ФК по NYHA	3,01±0,37
ТШХ, м	367±118
КСО ЛЖ, мл	225 ±86,7
КДО ЛЖ, мл	297±98,9
ФВ ЛЖ, %	28,3±9,67
ЧСС, уд/мин	94,4±18,8
САД, мм рт. ст.	108,3±15,8
ДАД, мм рт. ст.	68,7±10,3

где, ФК - функциональный класс, ТШХ - тест 6-минутной ходьбы, КСО и КДО - конечно-диастолический и объем, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, ЧСС - частота сердечных сокращений, САД и ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление

25% и увеличением конечно-диастолического диаметра (КДД) ЛЖ, скорректированного по возрасту и площади поверхности тела, более 117% [9, 14].

Исследование одобрено местным этическим комитетом. Среди пациентов с диагностическими критериями, подтверждающими ДКМП и II-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA была 61 (29,2%) женщина и 148 (70,8%) мужчин. Возраст больных от 17 до 59 лет; средний возраст составил 47,2±11,7 лет. Синусовый ритм выявлен у 129 (61,7%) пациентов, фибрилляция предсердий - у 80 (38,3%), средняя продолжительность QRS комплекса составила 123±29 мс. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с длительностью комплекса QRS 167±32 мс обнаружена у 59 (28,2%) больных. Период наблюдения за больными составил 32,8±7,4 месяца.

Все пациенты получали стандартную базовую медикаментозную терапию ХСН: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, диуретики. Клинико-инструментальная характеристика включенных в исследование пациентов с ДКМП представлена в табл. 1.

Всем пациентам проведен комплекс клинико-инструментальных исследований, включающий: физикальное обследование; эхокардиографию (ЭхоКГ) с общепринятым протоколом; холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ; 6-минутный тест ходьбы (ТШХ). Выполняли 7-минутную регистрацию ЭКГ, включавшую 2 минуты записи с физической нагрузкой (мощность 25 Вт, средняя ЧСС 102±7,6 уд/мин) и 5 минут в состоянии покоя с анализом желудочковой эктопии, ТСР, дисперсии интервала QT и микровольтной альтернции Т-волны (МАТВ). Для исключения ишемического генеза КМП всем пациентам проведена рентгенконтрастная селективная коронароангиография; в 76,6% случаев определен правый тип кровоснабжения миокарда.

Функциональный класс ХСН определяли по классификации NYHA. ТШХ проводился независимым сотрудником центра, результаты тестирования определяли в соответствии с пройденной дистанцией в оптимально переносимом быстром темпе за 6 минут. ЭхоКГ проводили на аппарате «Vivid 7» (GE, США) с применением датчика частотой 3,5 МГц при синхронной регистрации ЭКГ с использованием стандартных методик оценки параметров сердца.

Суточное ХМ ЭКГ проводили с использованием регистраторов «Oxford Medilog AR12». Анализировали следующие показатели: ЧСС, желудочковую и наджелудочковую эктопическую активность, вариабельность сердечного ритма (BCP) и ТСР при желудочковой эктопии. Дополнительно оценивали параметры QRS комплекса и Т-зубца - ширину QRS, длительность и дисперсию скорректированного интервала QT.

Изучение толерантности к физической нагрузке (ФН) и параметры газообмена определяли методом кардиореспираторного теста (СпироВЭП). Для кардиопульмональной пробы использовали спирометр фирмы «Shiller». За анаэробный

порог принимался уровень потребления кислорода при дыхательном коэффициенте RQ (VCO_2/VO_2) равном 1,0. За пик VO_2 принималось значение $VO_{2,2}$, полученное в последние 30 сек нагрузки.

Селективную коронароангиографию проводили по методу M.Judkins с использованием контрастного вещества «Омнипак» с оценкой коронарного русла, типа кровоснабжения и селективной вентрикулографии.

Маркеры электрической нестабильности определяли по данным анализа цифровой ЭКГ в 12 отведениях с длительностью регистрации 2 минуты при физической нагрузке (мощность 25 Ватт) и 5 минут в покое. Исследование проводили на аппаратно-программном комплексе «Интекард-7» в полугоризонтальном положении с использованием алгоритма оценки МАТВ по методу скользящей средней с модификацией зоны поиска вероятной альтернации [18, 19]. Уровень альтернации определяли в каждом 15-секундном отрезке ЭКГ как максимальную разность между амплитудами усредненных четных и нечетных кардиокомплексов.

Тест считали положительным (+МАТВ) при обнаружении микровольтной альтернации Т волны, отрицательным (-МАТВ) - при отсутствии альтернации и неопределенным, обусловленным влиянием частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) или низкоамплитудной волной Т (анализировалась минимальная амплитуда Т зубца ≥ 2 мм). Для корректной оценки АТВ анализ проводили только у пациентов с синусовым ритмом на высоте физической нагрузки (средняя ЧСС 101 ± 6 уд в мин) без отмены базовой терапии, для анализа использовали средние значения альтернации. В регрессионный анализ включали только положительные и отрицательные результаты теста.

ТСР в соответствии с международным стандартом (критерии G.Schmidt, 1999 г.) оценивали двумя параметрами: $TO(\%)$ - начало турбулентности и TS (мс/RR) - наклон турбулентности [3]. Физиологические значения нормы этих параметров соответствуют $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR. Выделяли категории с одним или двумя патологическими параметрами ТСР. Оценка ТСР выполнялась, если в записи ЭКГ присутствовала хотя бы одна ЖЭС с 20 последующими синусовыми сокращениями.

Дисперсию QT (мс) измеряли как разность между максимальными и минимальными интервалами QT в последовательных комплексах ЭКГ, зарегистрированной в 12 отведениях длительностью 15 сек, с усреднением показателя. Для повышения точности идентификации начала зубца Q и окончания Т волны использовали тангенциальный метод с предварительной элиминацией дрейфа изолинии. Корректированный QT (QTc) рассчитывали по формуле Базетта.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ STATISTICA-8 и SPSS (for Windows, версия 20.0, Inc. 2011, USA) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, вероятностного анализа отношения шансов, многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа, непараметрического метода

определения доверительных интервалов и ROC анализа с построением кривых (ROC curve).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В период динамического наблюдения ($32,8 \pm 7,4$ месяца) у 45 (21,5%) пациентов с ДКМП выявлены желудочковые тахикардические (ЖТА) эпизоды. В том числе у 7 больных зарегистрированы синкопальные события, у 4 (1,91%) выполнена успешная сердечно-легочная реанимация, у 11 (5,26%) зафиксирована внезапная смерть. В результате ХМ ЭКГ и телеметрии имплантированных устройств выявлено 30 (14,4%) пациентов с ЖТА. По клиническим показаниям 17 (8,13%) пациентам имплантировали кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), 31 (14,8%) больному проведена сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), 28 (13,4%) пациентам имплантировали ресинхронизирующие устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д).

У 126 (60,3%) пациентов с ДКМП и синусовым ритмом выполнена оценка микроальтернации Т волны, у 3 больных МАТВ не определена из-за частой ЖЭС, и еще 80 исследуемых с фибрилляцией-трепетанием предсердий исключены из анализа (по международному стандарту). В 39 случаях выявлена патологическая микроальтернация Т волны (положительные тесты, +МАТВ), в том числе - у 35 пациентов, достигших первичных конечных точек (ВСС, ЖТА), и у 4 пациентов без желудочковых тахикардий. Отрицательные тесты (-МАТВ, отсутствие патологической микровольтной альтернации) получены у 69 пациентов без ЖТА событий и у 5 больных с эпизодами неустойчивой ЖТ.

У 69 (из 129 с синусовым ритмом) пациентов с ДКМП определены параметры турбулентности сердечного ритма (ТСР). Как уже упоминалось, оценка ТСР возможна при условии наличия хотя бы одной ЖЭС (одиночная, парная, групповая) с последующими 20 синусовыми сокращениями во время тестирования. По критериям международного консенсуса в оценке ТСР из исследования исключены пациенты с фибрилляцией-трепетанием предсердий. Поэтому анализ параметров ТСР проведен у 38% пациентов. Патологическая ТСР в виде $TO \geq 0\%$ обнаружена у 43 пациентов с определенными выше первичными конечными точками и у 3 - без пароксизмов устойчивой ЖТ. Физиологическая ТСР выявлена у 15 пациентов без ЖТА и у 8 больных с пароксизмами неустойчивой ЖТ. Патологический показатель TS выявлен у двоих пациентов (1 пациент с хронотропной несостоятельностью функции синусового узла, у которого эпизоды ЖТА не фиксировались и 2-й случай у пациента с зафиксированными пароксизмами неустойчивой ЖТ).

Дисперсия dQT определена у всех 209 пациентов, положительные тесты зарегистрированы у 110 пациентов, отрицательные - у 99. У 46 пациентов с положительным тестом (+dQT) в период наблюдения $32,8 \pm 7,4$ мес. выявлены эпизоды ЖТА, а у 64 с +dQT тахикардические события не выявлены. В 11 случаев с пароксизмами ЖТА и у 88 пациентов без ЖТА определялся отрицательный тест дисперсии QT.

Для вероятностного анализа отношения шансов и для многофакторного регрессионного анализа в качестве первичных конечных точек были приняты: внезапная сердечная смерть, успешная легочно-сердечная реанимация (вследствие желудочковой тахикардии - ЖТ или фибрилляции желудочков - ФЖ), устойчивые пароксизмы ЖТ и эпизоды терапии имплантированных устройств (СРТ-Д, ИКД) в виде шоковой (разряд ИКД) или антитахикардической терапии (anti-tachycardia pacing).

В модель вероятностного анализа отношения шансов (определение относительного риска) включили все изучаемые клинические, ЭКГ и ЭхоКГ параметры, а также показатели кардиореспираторного теста. В результате анализа отношения шансов выявлены высокие прогностические значения риска (OR - Odds Ratio) развития ЖТА и/или ВСС у пациентов с ДКМП и синусовым ритмом. Определены следующие предикторы жиз-

неугрожающих ЖТА: позитивный тест МАТВ - OR 11,4 (95% ДИ: 5,61-26,9; $p=0,000$); патологический параметр ТО TCP - OR 8,35 (95% ДИ: 3,09-19,8; $p=0,000$) и низкая ФВ ЛЖ - OR 6,78 (95% ДИ: 2,05-15,9; $p=0,000$). Относительный риск ЖТА и/или ВСС для всех пациентов с ДКМП (синусовый ритм и ФП) с учетом анализа кардиопульмонального теста и результатов ХМ ЭКГ составил: OR - 3,43 в 95% ДИ: 1,79-6,13 $p<0,001$ - для пика VO2; OR - 2,76 в 95% ДИ: 1,26-6,08 $p<0,001$ - для клинически значимой ЖЭС (≥ 20 ЖЭС в 1 час) и OR - 2,89 в 95% ДИ: 1,75-4,96 $p<0,001$ - для неустойчивой ЖТ. Показатель dQTc интервала с OR - 2,67 (95% ДИ: 1,19-5,16; $p=0,017$) также был достоверно связан с риском достижения первичных конечных точек.

Нарушение внутрижелудочковой проводимости с увеличением длительности QRS комплекса и ПБЛНПГ не оказали достоверного влияния на развитие первичных конечных точек ($p>0,88$). Прогностическая значимость исследуемых предикторов риска ВСС и/или ЖТА у пациентов с ДКМП по результатам анализа отношения шансов в порядке убывания схематически представлена на рис. 1. У пациентов с перманентной ФП только показатель ФВ ЛЖ (OR 5,9; 95% ДИ: 2,15-17,8; $p=0,000$) оказала достоверное влияние на достижение первичных конечных точек.

Для определения пороговых значений (точки разделения, отсечения патологического уровня) всех выявленных прогностических факторов риска проведен ROC анализ с построением ROC (receiver-operating characteristic curve) кривых. Результаты оценки площади под ROC кривой с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели с учетом первичных конечных точек подтвердили высокий предиктивный уровень показателей TCP (ТО), МАТВ и ФВ ЛЖ. Характеристики анализируемой площади под кривой ($S=0,768$; ДИ 95%: 0,653-0,882, $p=0,005$) демонстрируют (рис. 2) высокую прогностическую значимость (чувствительность 83%, специфичность 70%) показателя ТО с точкой разделения значения $\geq 1,33\%$ и меньший риск-предиктивный уровень показателя дисперсии QTc $\geq 55,5$ мс (площадь под кривой $S=0,686$; ДИ 95%: 0,600-0,894, $p=0,008$) с чувствительностью 75% и специфичностью 67%.

Наибольшая прогностическая значимость выявлена у показателя МАТВ (чувствительность 85%, специфичность 70%, площадь под кривой $S=0,826$; ДИ 95%: 0,749-0,902, $p=0,000$ со значением точки отсечения $\text{МАТВ} \geq 33,5$ мкВ) и параметра левожелудочковой дисфункции с пороговым значением ФВ ЛЖ $\leq 20,5\%$ (чувствительность 90%, специфичность 80%, площадь под кривой $S=0,903$; ДИ 95%: 0,849-0,958, $p=0,000$). Характеристические ROC-кривые с экспоненциальным распределением показателей МАТВ, ФВ ЛЖ и пороговыми значениями представлены на рис. 3.

В прогностическую модель бинарного логистического регрессионного (логит) анализа включили все выявленные предикторы с достоверностью различий $p<0,02$ (логит анализ позволяет оценить вероятность наступления изучаемого события - ВСС и/или ЖТА). Моделью в нашем исследовании является уравнение логистической регрессии, коэффициенты (b , b_1 , b_2 ...)

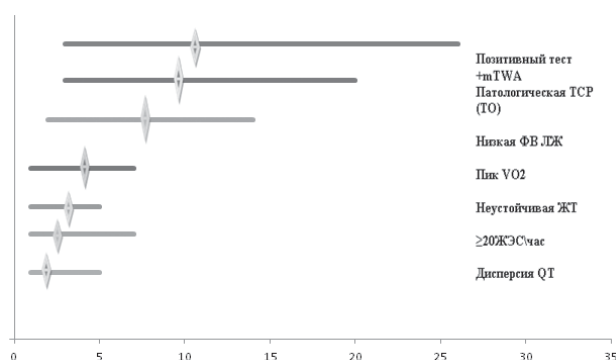


Рис. 1. Схематическое изображение прогностической значимости предикторов риска ВСС и ЖТА у пациентов с ДКМП (по результатам анализа отношения шансов).

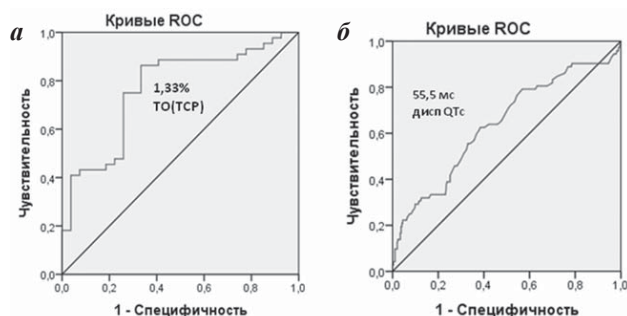


Рис. 2. Характеристические ROC-кривые, полученные в результате анализа с использованием дважды отрицательного экспоненциального распределения дисперсии QT интервала и TCP (параметра ТО) у пациентов с ДКМП с учетом первичных конечных точек: а - площадь под кривой ($S=0,768$; ДИ 95%: 0,653-0,882, $p=0,005$) демонстрирует прогностический уровень (чувствительность 83%, специфичность 70%) показателя ТО с пороговым уровнем патологического значения 1,33%; б - площадь под кривой ($S=0,686$; ДИ 95%: 0,600-0,894, $p=0,008$) демонстрирует меньший предсказательный уровень (чувствительность 75%, специфичность 67%) показателя dQT с точкой разделения порогового значения 55,5 мс.

которого рассчитываются в результате бинарного логистического регрессионного анализа. Если P - вероятность наступления изучаемого события (вероятность случая ВСС), тогда $(1-P)$ - вероятность «не наступления» события (вероятность «не случая»). Логит (logit p или далее Z) - это функция, равная натуральному логарифму отношения двух вероятностей (шансов):

$$\text{logit } p = \ln(p/(1-p)) = Z$$

В результате анализа выявлены три независимых фактора (Wald $\chi^2=80,2$; $p=0,0000$) риска ВСС/ЖТА: левожелудочковая дисфункция (ФВ ЛЖ: коэффициент $b=0,15$; 95% ДИ: $0,07-0,23$; $p=0,0003$), позитивный тест МАТВ ($b_1=-0,095$; 95%ДИ: $-0,136 - -0,053$; $p=0,00001$) и дисперсия QT интервала ($b_2=-0,015$; 95%ДИ: $-0,031 - 0,0007$; $p=0,049$), и определено классификационное уравнение Z для расчета прогноза и вероятности ВСС:

$$Z = 0,8 + (-0,015 \times dQTc) + (-0,1 \times \text{МАТВ}) + 0,15 \times \text{ФВЛЖ}.$$

Таким образом, вероятность развития события ЖТА/ВСС можно рассчитать по формуле:

$$P = 1/(1+e^{-Z}),$$

где e - основание натурального логарифма, а Z - уравнение бинарной логистической регрессии, полученное в результате анализа.

С использованием вышеуказанной формулы с определением P (P - вероятность случая развития ЖТА и/или ВСС), где прогноз вероятности ($0 \leq P \leq 1$) возникновения ЖТА/ВСС принимается положительным при $P \geq 0,5$ и отрицательным при $P < 0,5$.

Для оценки качества прогностической модели использовали следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность и отношение несогласия. Прогностическую модель с расчетным логит-регрессионным уравнением испытали на массиве из 124 пациентов с ДКМП. Чувствительность (это доля пациентов с правильно классифицированной категорией случая ЖТА/ВСС) составила 79%, специфичность (доля пациентов с правильной классификацией «не случая») - 90%. Отношение несогласия с индексом более 1 (отношение произведения чисел правильно классифицированных наблюдений к произведению чисел неправильно классифицированных) показывает, что построенная классификация лучше проведенной классификации наугад; для нашей модели отношение несогласия (OR) составило 34,1.

Классификация низкого риска ВСС и/или ЖТА у пациентов с ДКМП (категория прогноза $P < 0,5$) предусматривает медикаментозную тактику лечения с включением базовых препаратов терапии сердечной недостаточности и динамическое наблюдение пациентов с контролем ЭхоКГ, ХМ ЭКГ и теста МАТВ при ЭКГ. В этой категории пациентов низкий аритмогенный риск не исключает вероятности прогрессирования ХСН и риска смерти от декомпенсированной ХСН.

Категория пациентов с ДКМП очень высокого риска ВСС и/или ЖТА ($P > 0,5$) нуждается в имплантации ИКД для первичной профилактики ВСС. Динамическое наблюдение пациентов с уже имплантированными устройствами (обязательный контроль ЭхоКГ и теста МАТВ, телеметрия ИКД) позволяют кардиологам своевременно принять решение о необходимости на-

значения дополнительной антиаритмической терапии с превентивной целью (профилактика «электрического шторма» и частых шоковых разрядов ИКД).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что имплантация ИКД в настоящее время является единственным достоверно эффективным методом профилактики ВСС у пациентов с высоким риском жизнеопасных аритмий [17]. Однако этот метод требует больших экономических затрат, в связи с чем возникает необходимость оптимального определения группы пациентов, нуждающихся в имплантации ИКД. Исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; 1676 пациентов с КМП ишемического и неишемического генеза, II-III ФК по NYHA, ФВ менее 35%) продемонстрировало снижение смертности на 23% в течение 45,5 месяцев у пациентов с имплантированными ИКД, в то время как терапия амиодароном не улучшила выживаемость больных с ХСН [11]. Однако расширение показаний для имплантации ИКД на основании традиционных критериев (низкая ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, наличие ЖЭС высоких градаций) является неоправданным с точки зрения экономических (высокая стоимость СРТ-Д и ИКД устройств) и с этических позиций (ложные шоковые разряды, снижение качества жизни). Так, только в США ежегодное количество впервые выявленных лиц с критериями, аналогичными критериям участников исследования MADIT-II, составляет до 70 тысяч человек, и для большинства из них необходимость ИКД сомнительна. Исследование MADIT-II (1232 пациентов) показало, что для сохранения одной жизни необходимо было имплантировать 18 ИКД [5].

Поэтому исследования прогностических факторов, позволяющих идентифицировать не только па-

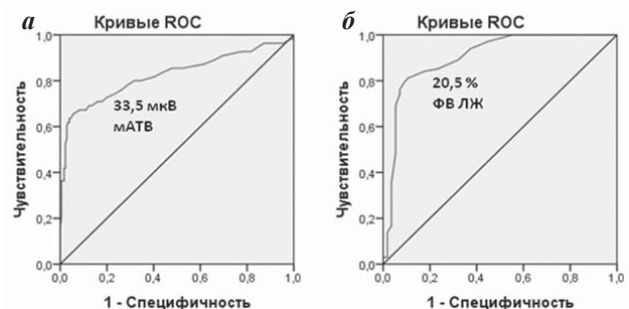


Рис. 3. Характеристические ROC-кривые, полученные в результате анализа с использованием дважды отрицательного экспоненциального распределения теста МАТВ и левожелудочковой дисфункции у пациентов с ДКМП с учетом первичных конечных точек: а - площадь под кривой ($S=0,826$; ДИ 95%: $0,749-0,902$, $p=0,000$) демонстрирует высокий прогностический уровень (чувствительность 85%, специфичность 70%) показателя МАТВ с точкой разделения значения 33,5 мкВ; б - площадь под кривой ($S=0,903$; ДИ 95%: $0,849-0,958$, $p=0,000$) демонстрирует очень высокий предиктивный уровень (чувствительность 90%, специфичность 80%) параметра ФВЛЖ с пороговым уровнем значения 20,5%.

циентов с высоким риском фатальных аритмий, но и пациентов, которые не получают пользу от имплантации ИКД, актуальны и востребованы. Полученные нами результаты оценки альтернации Т волны для определения риска ЖТА и ВСС согласуются с клиническими исследованиями REFINE / FINCAVAS (массив 1037 пациентов с КМП, риск ВСС, определенный по МАТВ методом бегущей средней, отражает индекс Хазарда - HR 7,4 в 95% ДИ 2,8 - 19,4) и ATRAMI (массив 1284 пациентов с ФВ ЛЖ <40%, индекс Хазарда для МАТВ - HR 7,9 в 95% ДИ 1,9-33,1) и подтверждаются последними многоцентровыми исследованиями ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) и ALPHA (Alternans T-wave in Patients with Heart failure due to nonischemic cardiomyopathy) [7, 10, 15, 18]. Исследование FINCAVAS (2-х летнее наблюдение за 286 пациентами с ФВ ЛЖ <35% и эпизодами неустойчивой ЖТ) продемонстрировало высокую отрицательную предиктивную точность теста МАТВ и показало большую выживаемость пациентов с отрицательным тестом МАТВ (88%) [15]. R.Verrier и T.Nieminen результатами своих исследований доказали, что снижение уровня МАТВ на 20 мкВ сопровождается снижением риска ВСС на 50% и, согласно полученным данным, «присвоили» снижению МАТВ «рейтинг антиаритмической терапевтической цели» [21]. Наше ранее проведенное исследование также подтвердило «антиаритмический рейтинг» теста МАТВ [19]. У пациентов с идиопатической ДКМП при позитивном ремоделировании ЛЖ вследствие эффек-

тивной сердечной ресинхронизирующей терапии наблюдалось достоверное уменьшение показателя МАТВ с высокой степенью положительной корреляции между снижением МАТВ, отсутствием ЖТА и уменьшением объемных параметров ЛЖ (КСО, КДО) и отрицательной корреляцией с изменением (повышением) ФВ ЛЖ

ВЫВОДЫ

1. Полученные нами данные подтвердили результаты многоцентровых исследований по изучению маркеров электрической нестабильности миокарда, влияющих на клинический прогноз пациентов со сниженной контрактильной функцией левого желудочка.
2. Проведенные многофакторный ROC анализ и бинарный логистический регрессионный анализ для первичных конечных точек позволили определить независимые предикторы и неинвазивный способ прогнозирования вероятности желудочковых тахикардий пациентов с дилатационной кардиомиопатией с учетом качественных и количественных параметров: микровольтной альтернации Т волны, дисперсии интервала QTc и левожелудочковой дисфункции.
3. Применение прогностической модели с использованием классификационного уравнения детерминации вероятности желудочковых тахикардий для скрининг-стратификации пациентов с дилатационной кардиомиопатией позволяет выделить группу потенциальных кандидатов для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайханская Т.Г., А.В.Фролов, Мельникова О.П. и др. Риск-стратификация пациентов с кардиомиопатией с учетом предикторов электрической нестабильности миокарда // Кардиология в Беларуси. - 2013. - № 5 (30).- С.37-50.
2. Татарина А.А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда // Кардиология.-2011.- № 6.- С.66-80.
3. Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // J. American College of Cardiology. -2008.- Vol. 52.- P 1353-1365.
4. Bayer JD, Narayan SM, Lalani GG. et al. Rate-dependent action potential alternans in human heart failure implicates abnormal intracellular calcium handling // Heart Rhythm. - 2010.- Vol.7.- P.1093-1101.
5. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB. et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum// Circulation.- 2004.- Vol.110.- P. 1885-1889.
6. Clusin WT. Mechanisms of calcium transient and action potential alternans in cardiac cells and tissues // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2008.- Vol.294.- P.1-10.
7. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention// J. Am. Coll. Cardiol.- 2009.- Vol.53.- P.471-479.
8. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death //Heart Rhythm.- 2009.- Vol.6.- P.22-28.
9. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart. J. - 2008. - Vol. 29(2). - P. 270-276.
10. Exner D., Kavanagh K., Slavnych M. et al. Noninvasive Risk Assessment early after myocardial infarction. The REFINE study // J. American College of Cardiology. -2007.- Vol.50.- P. 2275-2284.
11. Gold MR, Ip JH, Costantini O. et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy // Circulation.- 2008.- Vol.118.- P. 2022-2028.
12. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Bloomfield D. et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study// J. Am. Coll. Cardiol.- 2003.- Vol.41.-2220 - 2224.
13. Malik M., Batchvarov V. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion // J. American College of Cardiology. -2000.- 28.- P. 1749-1766.
14. Mestroni L., Maisch B., McKenna W. et al. Guidelines

for the study of familial dilated cardiomyopathies // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20. - P. 93-102.

15. Minkinen M, Kähönen M, Viik J. et al. Predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular (FINCAVAS) Study // J. Cardiovasc. Electrophysiol. -2009.- Vol.20(4).- P. 408-415.

16. Nearing BD, Verrier RL. Tracking cardiac electrical instability by computing interlead heterogeneity of T-wave morphology // J. Appl. Physiol.- 2003.- Vol.95.- P.2265-2272.

17. Pier D. Lambiase, Craig Barr, Dorninic A.M.J. Theuns, et al. World wide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry// Eur. Heart J. - 2014. - Vol. 35. - P. 1657-1665.

18. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C. et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA study // J. Am. Coll. Cardiol.-2007.- Vol.50.- P.1896 -1904.

19. Vaikhanskaya T, Sidorenko I, Gul L. et al. Relation-

ships between T- wave alternation, ventricular tachyarrhythmias and left ventricular reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy after cardiac resynchronization therapy// Eur. J. Heart Fail.- 2013.- Suppl.- Vol.12(1).- P. s327.

20. Varrier R., Kligenheben T., Malik M. et al. Micro-volt T-wave alternans: physiological basis, methods of measurement, and clinical utility - Consensus Guidelines by International Society for Holter Monitoring and Noninvasive Electrocardiology // J. Am. College of Cardiology. -2011.- Vol.58(3).- P. 1310-1324.

21. Varrier R., Nieminen T. T-wave alternans as a therapeutic marker for antiarrhythmic agents // J. Cardiovasc. Pharmacol. -2010.- Vol.55.- P. 544-554.

22. Verrier RL, Kumar K, Nearing BD. Basis for sudden cardiac death prediction by T-wave alternans from an integrative physiology perspective // Heart Rhythm.- 2009.- Vol.6.- P. 416 -422.

23. Weiss JN, Nivala M, Garfinkel A, Qu Z. Alternans and arrhythmias: from cell to heart // Circ. Res. -2011.- Vol.108.- P. 98 -112.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Т.Г.Вайханская, А.В.Фролов, О.П.Мельникова, Л.М.Гуль, Т.М. Коптюх, И.В.Сидоренко, Т.В.Курушко

С целью выявления независимых предикторов желудочковых тахикардий (ЖТА) событий и прогнозирование риска внезапной сердечной смерти (ВСС) обследованы 209 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) II-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, 61 (29,2%) женщина и 148 (70,8%) мужчин. Возраст больных от 17 до 59 лет; средний возраст составил $47,2 \pm 11,7$ лет. Синусовый ритм выявлен у 129 (61,7%) пациентов, фибрилляция предсердий - у 80 (38,3%), средняя продолжительность QRS комплекса составила 123 ± 29 мс. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) с длительностью комплекса QRS 167 ± 32 мс обнаружена у 59 (28,2%) больных. Период наблюдения за больными составил $32,8 \pm 7,4$ месяца. Все пациенты получали стандартную базовую медикаментозную терапию ХСН. Проведено физикальное обследование, эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, 6-минутный тест ходьбы (ТШХ). Выполняли 7-минутную регистрацию ЭКГ, включавшую 2 минуты записи с физической нагрузкой (мощность 25 Вт, средняя ЧСС $102 \pm 7,6$ уд/мин) и 5 минут в состоянии покоя с анализом желудочковой эктопии, турбулентности сердечного ритма (ТСР), дисперсии интервала QT и микровольтной альтернации T-волны (МАТВ).

В период динамического наблюдения ($32,8 \pm 7,4$ месяца) у 45 (21,5%) пациентов с ДКМП выявлены ЖТА. В том числе у 7 больных зарегистрированы синкопальные события, у 4 (1,91%) выполнена успешная сердечно-легочная реанимация, у 11 (5,26%) зафиксирована внезапная смерть. В результате ХМ ЭКГ и телеметрии имплантированных устройств выявлено 30 (14,4%) пациентов с ЖТА. По клиническим показаниям 17 (8,13%) пациентам имплантировали кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), 31 (14,8%) больному проведена сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), 28 (13,4%) пациентам имплантировали ресинхронизирующие устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Д).

У 126 (60,3%) пациентов выполнена оценка МАТВ, в 39 случаях выявлена патологическая МАТВ, в том числе - у 35 пациентов с ВСС и/или ЖТА, и у 4 пациентов без ЖТА. Отрицательные тесты МАТВ получены у 69 пациентов без ЖТА и у 5 больных с эпизодами неустойчивой ЖТ. У 69 определены параметры ТСР. Патологическая ТСР обнаружена у 43 пациентов с ВСС и/или ЖТА и у 3 - без ЖТА. Физиологическая ТСР выявлена у 15 пациентов без ЖТА и у 8 больных с пароксизмами неустойчивой ЖТ. Дисперсия QT определена у всех 209 пациентов, положительные тесты зарегистрированы у 110 пациентов, отрицательные - у 99. У 46 пациентов с положительным тестом выявлены эпизоды ЖТА, а у 64 с - не выявлены. В 11 случаях с пароксизмами ЖТА и у 88 пациентов без ЖТА определялся отрицательный тест дисперсии QT. Наибольшая прогностическая значимость выявлена у показателя МАТВ (чувствительность 85%, специфичность 70%, площадь под кривой $S=0,826$; ДИ 95%: 0,749-0,902, $p=0,000$ со значением точки отсечения $МАТВ \geq 33,5$ мкВ) и параметра левожелудочковой дисфункции с пороговым значением ФВ ЛЖ $\leq 20,5\%$ (чувствительность 90%, специфичность 80%, площадь под кривой $S=0,903$; ДИ 95%: 0,849-0,958, $p=0,000$). Таким образом, полученные данные подтвердили результаты многоцентровых исследований по изучению маркеров электрической нестабильности миокарда, влияющих на клинический прогноз пациентов со сниженной контрактильной функцией левого желудочка. Применение разрабатываемой прогностической модели для скрининг-стратификации пациентов с дилатационной кардиомиопатией позволило выделить группу кандидатов для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

RISK STRATIFICATION OF SUDDEN CARDIAC DEATH OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

T.G. Vaykhanskaya, A.V. Frolov, O.P. Melnikova, L.M. Gul, T.M. Koptiyukh, I.V. Sidorenko, T.V. Kurushko

To reveal independent predictors of ventricular tachyarrhythmia (VTA) and predict the risk of sudden cardiac death (SCD), 209 patients with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure (CHF) of Functional Class II III (NYHA) aged 47.2 ± 11.7 years (17 59 years), including 61 women (29.2%) and 148 men (70.8%) were examined. The sinus rhythm was documented in 129 patients (61.7%), atrial fibrillation, in 80 patients (38.3%). The QRS width was 123 ± 29 ms. The complete left bundle branch block (LBBB) with the QRS complex width of 167 ± 32 ms was found in 59 patients (28.2%). The follow-up period lasted for 32.8 ± 7.4 months. All patients received the standard background therapy of CHF. The study assessment included physical examination, echocardiography, ECG Holter monitoring, and 6 minute walk test. ECG was recorded within 7 minutes, including 2 minutes of ECG recording at physical exertion (power: 25 W; heart rate: 102 ± 7.6 bpm) and 5 minutes of recording at rest, with analysis of ventricular ectopies, heart rate turbulence (HRT), QT interval dispersion, and microvolt T wave alternans (mTWA).

During the follow-up period (32.8 ± 7.4 months), VTA were revealed in 45 patients (21.5%) with dilated cardiomyopathy, associated with syncope in 7 patients, successful cardio pulmonary resuscitation in 4 patients (1.91%); sudden cardiac death occurred in 11 subjects (5.26%). ECG Holter monitoring and telemetry of implanted devices revealed 30 patients (14.4%) with VTA. Cardioverters-defibrillators (ICD) were implanted as clinically indicated to 17 patients (8.13%), cardiac resynchronization therapy (CRT) was performed in 31 patients (14.8%), and resynchronizing devices with the cardioverter-defibrillator option (CRT D) were implanted to 28 subjects (13.4%).

mTWA was assessed in 126 patients (60.3%), the pathological mTWA was revealed in 39 cases, including 35 patients with SCD and/or VTA and in 4 patients without VTA. Negative mTWA tests were observed in 69 subjects without VTA and 5 patients with episodes of non-sustained ventricular tachycardia (VT). The HRT parameters were assessed in 69 patients. The pathological HRT was found in 43 subjects with SCD and/or VTA and 3 patients without VTA. The physiological HRT was revealed in 15 patients without VTA and 8 subjects with paroxysms of non-sustained VT. The QT interval dispersion was assessed in all 209 study subjects; positive tests were documented in 110 patients, and negative, in 99 ones. Episodes of VTA were revealed in 46 patients with the positive tests and were not found in 64 ones. The negative QT interval dispersion test was documented in 11 patients with VTA paroxysms and 88 patients without VTA. The highest predictive value was revealed for mTWA (sensitivity: 85%, specificity: 70%, area under the curve: $S=0.826$; CI 95%: 0.749 0.902. $p=0.000$, with the mTWA cut point ≥ 33.5 μV) and the left ventricular dysfunction (threshold value of LV EF $\leq 20.5\%$; sensitivity: 90%, specificity: 80%, area under the curve: $S=0.903$; CI 95%: 0.849-0.958, $p=0.000$).

Thus, the data obtained were in line with the results of multicenter studies of markers of myocardial electric instability, which affect the clinical prognosis of patients with depressed left ventricular contractile function. The use of the authors' prognostic model for screening stratification of patients with dilated cardiomyopathy permitted them to select a group of candidates for prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator.