

## Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид как предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца

Е.З. Голухова, О.И. Громова, В.Ю. Мерзляков, К.В. Шумков, Л.А. Бокерия

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАМН, заведующий отделением;

Громова Ольга Игоревна, аспирант, н. с., e-mail: golubjan\_4ik@mail.ru;

Мерзляков Вадим Юрьевич, д. м. н., заведующий отделением;

Шумков Константин Валерьевич, к. м. н., кардиохирург;

Бокерия Лео Антонович, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАМН

**Цель.** Изучение прогностической значимости клинико-инструментальных данных, неинвазивных электрофизиологических показателей и нейрогуморальных маркеров в отношении опасных аритмических событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при длительном наблюдении, а также во время и в ранние сроки после операций реваскуляризации миокарда.

**Материал и методы.** В исследование были включены 97 пациентов с ИБС. Плановые операции реваскуляризации в течение периода наблюдения перенесли 60 больных. Всем пациентам выполнено стандартное эхокардиографическое исследование, суточное холтеровское мониторирование с вычислением микровольтной альтернации *T*-волны, показателей электрокардиографии высокого разрешения (поздних желудочковых потенциалов, длительности фильтрованного *QRS*), длительности и суточной дисперсии интервала *Q–T*, турбулентности и вариабельности ритма сердца. Изучены результаты лабораторных исследований: креатинин, клиренс креатинина, мозговой натрийуретический пептид (BNP), NT-proBNP, С-реактивный белок и тропонин Т.

**Результаты.** В течение  $25 \pm 11$  мес наблюдения жизнеугрожающие аритмии были зарегистрированы у 11 (11%) пациентов. Эпизоды фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии во время операции реваскуляризации или в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы у 8 (13%) из 60 прооперированных больных. По данным однофакторного анализа на развитие желудочковых тахиаритмий при длительном наблюдении влияли следующие показатели: чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе ( $P < 0,05$ ), злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе ( $P < 0,05$ ), фракция выброса левого желудочка  $\leq 47\%$  ( $P < 0,01$ ), размер левого предсердия  $\geq 4,7$  см ( $P < 0,05$ ), индексированный размер левого предсердия ( $P = 0,01$ ), длительность фильтрованного *QRS* ( $P < 0,05$ ), турбулентность ритма сердца ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $P = 0,01$ ) и изолированно патологический показатель турбулентности – turbulence slope (TS) ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $P < 0,01$ ), BNP  $\geq 158$  пг/мл ( $P < 0,01$ ), NT-proBNP  $\geq 787$  пг/мл ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $P < 0,05$ ). Независимыми предикторами злокачественных аритмий при мультифакторном регрессионном анализе Кокса явились: желудочковые тахиаритмии или синкопальные состояния в анамнезе (ОШ [95% ДИ] 0,04; 0,05–0,28;  $P < 0,01$ ), патологический тест на турбулентность ритма сердца (ОШ [95% ДИ] 19,9; 2,2–178,7;  $P < 0,01$ ) и уровень мозгового натрийуретического пептида  $\geq 158$  пг/мл (ОШ [95% ДИ] 18,5; 2,9–116,8;  $P < 0,01$ ). Предикторами интраоперационных аритмий при однофакторном анализе послужили: поражение 3 и более коронарных артерий (ОР [95% ДИ] 2,0; 1,3–3,0;  $P < 0,01$ ) и стеноз ствола левой коронарной артерии (ОР [95% ДИ] 2,6; 1,5–4,7;  $P < 0,01$ ).

**Заключение.** Злокачественные аритмии в анамнезе, патологическая турбулентность ритма сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида  $\geq 158$  пг/мл являются независимыми предикторами злокачественных желудочковых аритмий у больных ИБС при 2-летнем наблюдении. Среди исходных клинико-инструментальных и лабораторных характеристик больных, подвергающихся операциям реваскуляризации, лишь анатомия поражения коронарных артерий достоверно связана с развитием желудочковых тахиаритмий на операционном столе и в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** жизнеугрожающие аритмии; внезапная сердечная смерть; первичная профилактика; турбулентность ритма сердца; мозговой натрийуретический пептид; имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

## Heart rate turbulence and brain natriuretic peptide level as predictors for life-threatening arrhythmias in patients with coronary artery disease

E.Z. Golukhova, O.I. Gromova, V.Yu. Merzlyakov, K.V. Shumkov, L.A. Bockeria

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, chief of department;

Gromova Ol'ga Igorevna, post-graduate, scientific associate, e-mail: golubjan\_4ik@mail.ru;

Merzlyakov Vadim Yur'evich, doctor of medical sciences, chief of department;

Shumkov Konstantin Valer'evich, master of medical sciences, cardiac surgeon;

Bockeria Leo Antonovich, academician, member of Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences, director of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences

**Objective.** Aim of our investigation was: to estimate prognostic value of clinical and instrumental parameters, results of noninvasive electrophysiological tests and biomarkers as predictors of malignant ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease in long-term follow-up.

**Material and methods.** We prospectively enrolled 97 patients with coronary artery disease (confirmed by coronary angiography) at the mean age of  $61 \pm 10$  years. Most of patients (68%) had a New York Heart Association (NYHA) functional class of 0–II. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $50 \pm 13\%$ ; 20% of patients had  $LVEF \leq 35\%$ . Sixty patients had revascularization procedures during follow-up. We calculated following noninvasive electrophysiological markers as part of 24-hour Holter monitoring: microvolt *T*-wave alternans, signal-averaged electrocardiography, *QT*-interval duration and dynamics, heart rate turbulence and variability. Laboratory tests included: serum creatine and creatine clearance, brain natriuretic peptide (BNP), NT-proBNP, C-reactive protein and troponin T levels.

**Results.** Life-threatening ventricular arrhythmias were observed in 11 (11%) patients during mean follow-up period of  $25 \pm 11$  months. Intraoperative malignant ventricular arrhythmias developed in 8 (13%) patients of 60 operated ones. On univariate analysis, past angioplasty ( $P < 0.05$ ), past malignant arrhythmias or syncope ( $P < 0.05$ ),  $LVEF \leq 47\%$  ( $P < 0.01$ ), left atrium size  $\geq 4.7$  cm ( $P < 0.05$ ), left atrium index ( $P = 0.01$ ), filtered *QRS* duration ( $P < 0.05$ ), abnormal heart rate turbulence (HRT) ( $\chi^2$  test=6.2,  $P = 0.01$ ), abnormal turbulence slope ( $\chi^2$  test=9.5,  $P < 0.01$ ),  $BNP \geq 158$  pg/ml ( $P < 0.01$ ),  $NT\text{-}proBNP \geq 787$  pg/ml ( $\chi^2$  test=4.4,  $P < 0.05$ ) were significantly associated with malignant arrhythmias in long-term follow-up. Past malignant arrhythmias or syncope (OR [95% CI] 0.04: 0.05–0.28;  $P < 0.01$ ), abnormal HRT (OR [95% CI] 19.9: 2.2–178.7;  $P < 0.01$ ), and plasma  $BNP \geq 158$  pg/ml (OR [95% CI] 18.5: 2.9–116.8;  $P < 0.01$ ) were independent predictors for the first endpoint on multivariate Cox regression analysis. Predictors for VF/VT during revascularization or early postoperative period on univariate analysis were: multivessel coronary stenosis ( $P < 0.01$ ) and left main coronary artery lesion ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion.** Heart rate turbulence and plasma brain natriuretic peptide level could be additional noninvasive markers of life-threatening arrhythmias improving primary prevention of sudden cardiac death approach.

**Key words:** malignant arrhythmias; sudden cardiac death; primary prevention; heart rate turbulence; brain natriuretic peptide; implantable cardioverter defibrillators.

В настоящее время внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из самых частых причин кардиальной летальности. В США ВСС уносит ежегодно около 325–350 тыс. жизней [1], что составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения [2]. В России же, по самым скромным подсчетам, ежегодная частота внезапных смертей составляет приблизительно 200–250 тыс. случаев [3]. Эта цифра несколько ниже мировых данных. Но, учитывая имеющиеся в нашей стране трудности в оказании экстренной помощи, обусловленные в первую

очередь большими расстояниями и низкой плотностью населения в большинстве российских регионов, вероятно, реальная частота внезапной кардиальной смерти, включая незарегистрированные случаи, сильно превышает показатели американских и европейских регистров. Как известно, наиболее частой причиной ВСС служат желудочковые тахикардии, развившиеся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и, особенно часто, острого коронарного синдрома, в том числе как первого проявления заболевания. Интересны результаты

статистического исследования заболеваний сердца и инсультов «Heart Disease and Stroke Statics – a 2013 update», опубликованные в докладе Американской ассоциации сердца (American Heart Association), по данным которого Россия лидирует по уровню смертности от коронарного атеросклероза, в несколько раз опережая европейские страны и США [4]. Несмотря на огромный прогресс в оказании неотложной помощи за последние десятилетия, выживаемость после эпизодов злокачественных аритмий даже в экономически развитых странах не превышает 5% [5].

Наиболее эффективным в настоящее время способом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) пациентам высокого риска. Приборы, изобретенные в 1969 г. и впервые имплантированные человеку в 1980 г., в настоящее время широко и успешно применяются для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти [6]. Однако, по всей видимости, антиаритмические устройства способны помочь лишь небольшому числу больных, у которых высокий риск внезапной смерти может быть определен до возникновения первого эпизода жизнеугрожающей аритмии [2].

На сегодняшний день накоплено мало 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 [7]. Однако на практике для отбора пациентов на имплантацию КВД с целью первичной профилактики ВСС используется лишь несколько показателей. Согласно действующим национальным и международным рекомендациям (ACCF/ANA/HRS 2012), это: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (не менее 40 дней назад), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\leq 35\%$ , II–III ФК по NYHA (или ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$

и I ФК по NYHA) (класс I, уровень доказанности A) [1, 8].

Небольшое число предикторов определяет относительно широкий круг больных, нуждающихся в антиаритмическом устройстве. Здесь клиничко-терапевтические проблемы сталкиваются с финансово-экономическими сложностями. Несмотря на то что имплантация кардиовертера-дефибриллятора доказанно снижает смертность у больных с низкой ФВ ЛЖ [9, 10], при долгосрочном наблюдении за этими пациентами были выявлены ограничения как чувствительности, так и специфичности современного подхода к отбору кандидатов на имплантацию КВД [11]. Учитывая перечисленные сложности, проблема стратификации риска ВСС остается дискуссионной. Отсутствие данных о первичной профилактике в российских исследованиях говорит само за себя. Так, согласно данным ведущей российской аритмологической клиники – Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, все 165 КВД, имплантированных 117 пациентам с 1993 по 2004 г., были установлены с целью вторичной профилактики ВСС [6]. С 2005 по 2008 г. этими же авторами с целью первичной профилактики были выполнены 22 имплантации [12]. Совершенно очевидна необходимость новых предикторов ВСС, способных изменить подход к первичной профилактике и сделать ее более доступной. Первоочередной задачей является совершенствование и оптимизация неинвазивных методов стратификации факторов риска.

### Материал и методы

**Характеристика пациентов.** Были обследованы 108 пациентов с ИБС в возрасте от 38 лет до 81 года, находившихся на стационарном лечении и амбулаторном обследовании в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (руководитель – чл.-корр. РАМН профессор Е.З. Голухова) или отделении малоинвазивного хирургического лечения ишемической болезни

Таблица 1

**Исходные клинические характеристики пациентов**

Показатель	M±SD / частота (n=97)
Возраст, лет	60,8±10
Число женщин	12 (12%)
Инфаркт миокарда	69 (71%)
Синкопе в анамнезе	2 (2%)
Злокачественные ЖА в анамнезе	13 (13%)
ФК стенокардии	2,2
ФК по NYHA	1,8
Постоянная ФП	16 (16%)
Блокада левой ножки пучка Гиса	19 (20%)
Сахарный диабет	17 (17%)
Имплантированные устройства	
ЭКС	3 (3%)
БВС	11 (11%)
КВД	6 (6%)
Медикаментозная терапия	
бета-блокаторы	71 (73%)
кордарон	21 (22%)
другая антиаритмическая терапия	3 (3%)
иАПФ	63 (65%)
диуретики	35 (36%)
верошпирон	35 (36%)
статины	66 (68%)
АКШ в анамнезе	12 (12%)
ЧКВ в анамнезе	24 (25%)
Операции реваскуляризации, выполненные в период наблюдения	
АКШ с ИК	11 (11%)
АКШ без ИК	19 (20%)
ЧКВ	25 (26%)

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование; БВС – бивентрикулярный стимулятор; ЖА – желудочковые аритмии; ИК – искусственное кровообращение; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЭКС – электрокардиостимулятор; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; M – mean – среднее значение; SD – standard deviation – стандартное отклонение.

сердца (руководитель – доктор мед. наук В.Ю. Мерзляков) НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с марта 2009 г. по апрель 2011 г. Диагноз верифицировался на основании данных коронарографии. Средний период наблюдения составил 25±11 мес. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Из общего числа больных 60 пациентов перенесли операции реваскуляризации в период наблюдения. После выписки из стационара длительно наблюдались 97 пациентов, которые и составили основную исследуемую группу. Одинадцать человек выбыли из исследования по

причине потери регулярного контакта с клиникой, их дальнейшая судьба неизвестна. У большинства пациентов (61%) был II–III ФК по NYHA либо признаки сердечной недостаточности отсутствовали (ФК 0 – 26%). Среднее значение фракции выброса ЛЖ составило 50±13%, однако 20% пациентов имели ФВ ЛЖ ≤ 35% (табл. 1, 2). Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 69 (71%) пациентов, 14% имели постинфарктную аневризму, у 4% – состояние после хирургической аневризмопластики.

По данным коронарографии около половины пациентов (49%) имели многососудистое поражение коронарных артерий, 29% – гемодинамически значимые стенозы 2 коронарных артерий, 22% – стеноз 1 артерии, 17% – поражение ствола левой коронарной артерии. Аортокоронарное шунтирование в анамнезе имели 12% больных, 35% больных перенесли АКШ в течение периода наблюдения. Коронарная ангиопластика в анамнезе была выполнена у 24% больных, 27% перенесли стентирование в течение периода наблюдения. Таким образом, в период наблюдения операциям реваскуляризации подверглись 60 из 108 пациентов, под длительным наблюдением находились 55 из них. На изолированной медикаментозной терапии находились 13% больных.

В исследуемую группу вошли 13 (13%) пациентов, перенесших в прошлом злокачественные аритмии (фибрилляцию желудочков или устойчивую желудочковую тахикардию), 6 из них имели имплантированные антиаритмические устройства (все КВД были имплантированы для вторичной профилактики). На момент обследования 21 (22%) пациент постоянно принимал кордарон, 3 (3%) – другие антиаритмические средства. Большинство пациентов (73%) находились на постоянной терапии бета-блокаторами.

Критерии включения в исследования были следующие: наличие ишемической болезни сердца, данные коронарографии не более 2-летней давности или выполненной в течение периода наблюдения, регулярный контакт пациента с клиникой. Критериями

Таблица 2

## Результаты инструментального и лабораторного обследований

Показатель	M±SD / частота (n=97)
Эхокардиография	
КДР ЛЖ, см	5,9±0,9
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,98±0,51
КДО ЛЖ, мл	171,5±61,2
иКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	86,2±31,6
ФВ ЛЖ, %	50±13
ФВ ЛЖ ≤ 35%	19 (20%)
размер ЛП, см	4,6±0,7
илП, см/м <sup>2</sup>	2,3±0,4
митральная регургитация, степень	1,2±0,8
Холтеровское мониторирование	
средняя ЧСС, уд/мин	67,1±9,8
ЖЭ высоких градаций по Lown (3–4В)	52 (54%)
Неинвазивные электрофизиологические маркеры	
положительный тест на МТWA	40 (41%)
отрицательный тест на МТWA	29 (30%)
неопределенный тест на МТWA	28 (29%)
QTc среднее, мс	416±45,5
поздние потенциалы желудочков	32 (33%)
длительность фильтрованного QRS (fQRS), мс	127,6±36,6
SDNN, мс	126±93
патологический TO	22 (23%)
патологический TS	6 (6%)
патологическая ТРС	4 (4%)
Лабораторные данные	
креатинин, мкмоль/л	104,2±31,9
клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,6±18,9
BNP, пг/мл	276,9±638
NTpro-BNP, пг/мл	1072,2±2171,6
С-реактивный белок, мг/дл	1,57±8,59
тропонин T >0,01 нг/мл	13 (13%)

Примечание. ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; иКДР – индексированный конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; иКДО – индексированный конечный диастолический объем; ЛП – левое предсердие; илП – индексированный размер левого предсердия; ТРС – турбулентность ритма сердца; ЧСС – частота сердечных сокращений; МТWA – microvolt T-wave alternans – микровольтная альтернация T-волны; SDNN – measurement of standard deviation of NN-intervals – стандартное отклонение всех NN-интервалов; TO – turbulence onset – начальное учащение ритма; TS – turbulence slope – линия постепенного возвращения частоты ритма к исходным величинам в течение 20 следующих за ЖЭ циклов.

исключения считались: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда давностью менее 40 дней, врожденные пороки сердца, тяжелые приобретенные пороки сердца, синдромы предвозбуждения желудочков, врожденные синдромы удлиненно-го или укороченного Q–T, медикаментозное удлинение интервала Q–T (более 500 мс при стандартной электрокардиографии).

**Расчет турбулентности ритма сердца.** Турбулентность ритма сердца, наряду с другими показателями электрической нестабильности миокарда, определялась при 24-часовом холтеровском мониторировании (ХМ) с использованием 3- или 12-канальных рекордеров и программного обеспечения системы «Astro-card» (ЗАО «Медитек», Россия). Для расчета ТРС были использованы участки ЭКГ, содержащие 3–5 синусовых R–R-интервалов, идущих подряд до желудочковой экстрасистолы и 15–20 интервалов, следующих за компенсаторной паузой. Из анализа исключались следующие интервалы R–R: < 300 мс; > 2000 мс; имеющие разницу между предшествующими синусовыми интервалами > 200 мс; имеющие отличие > 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов. Кроме того, к оценке ТРС допускались только ЖЭ с индексом преждевременности >20% и постэкстрасистолическим интервалом, который длиннее среднего R–R на 20% и более.

В качестве математического эквивалента ТРС использовались два показателя – TO и TS. Расчет параметров проводился следующим образом:

–  $TO = [(RR1 + RR2) - (RR2' + RR1')] / (RR2' + RR1') \cdot 100$ , где  $RR2'$  и  $RR1'$  – два интервала перед желудочковой экстрасистолой, а  $RR1$  и  $RR2$  – первые два интервала, следующие за желудочковой экстрасистолой;

– TS соответствует величине наклона линейной регрессии для каждой последовательности из пяти циклов, следующих за желудочковой экстрасистолой.

Показатели ТРС были измерены автоматически для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением. Средние значения были получены отдельно для дневного и ночного периодов и в целом за сутки. Патологическими считались среднесуточные значения  $TO \geq 0\%$  и  $TS \leq 2,5$  мс/R–R. В последующий анализ данные были включены в виде патологических или нормальных значений.

**Расчет BNP.** Измерение концентраций мозгового натрийуретического пептида

(*brain natriuretic peptide* – BNP) выполнялось в плазме крови. Для получения плазмы пробы крови забирались в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой), после чего тщательно перемешивались путем переворачивания пробирок. Затем пробы центрифугировались со скоростью 1000 оборотов в минуту в течение 10 мин. Анализ проводился сразу после получения пробы иммуноферментным методом на аппарате Architect i 1000 SR (Abbott, США).

**Другие выполненные обследования.** Помимо ТРС при ХМ были рассчитаны следующие неинвазивные электрофизиологические показатели:

- микровольтная альтернация *T*-волны (MTWA) (методология выполнения расчетов MTWA и критерии оценки результатов представлены в предыдущих публикациях [3]);

- показатели ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР):

- поздние желудочковые потенциалы,
- *fQRS* – длительность фильтрованного интервала *QRS* (мс),

- HFLA (мс) – high frequency low amplitude signal – длительность высокочастотных низкоамплитудных сигналов (<40 мВ) в конце желудочкового комплекса,

- длительность фильтрованной *P*-волны (мс);

- длительность скорректированного интервала *Q–T* (мс) и его суточная динамика;

- показатели variability сердечного ритма (BCP):

- SDNN (мс) – measurement of standard deviation of NN-intervals – стандартное отклонение всех NN-интервалов,

- SDANN (мс) – standard deviation of the average NN-intervals – стандартное отклонение NN-интервалов, усредненное за каждые 5-минутные интервалы,

- pNN50 (%) – proportion of NN50 – доля NN-интервалов, которые отличаются от предшествующего интервала более чем на 50 мс.

Из лабораторных показателей в анализ были включены следующие: креатинин и С-реактивный белок в сыворотке крови, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), тропонин Т в плазме. Клиренс креатинина рассчитывался по формуле MDRD.

**Конечные точки.** Наблюдение за пациентами осуществлялось при телефонном опросе или (при необходимости) очной консультации, по крайней мере, каждые 6 мес. Конечными точками исследования послужили жизнеугрожающие аритмии, а именно внезапная сердечная смерть, успешные реанимационные мероприятия, разряд имплантированного КВД, кратковременные синкопальные состояния, аритмическая природа которых не была подтверждена при ЭКГ. У умерших пациентов причина смерти верифицировалась на основании клинических данных и результатов аутопсии. В случае смерти вне стационара проводился подробный опрос родственников об обстоятельствах смерти и предшествующем состоянии больного. К ВСС относились случаи смерти, произошедшие в течение 1 ч после начала острых симптомов без предшествующего ухудшения состояния. В анализ были включены эпизоды кратковременной потери сознания, не зарегистрированные при ЭКГ, случившиеся при свидетелях, без предшествующего ухудшения состояния, у пациентов без сопутствующих нарушений проводимости и/или фибрилляции предсердий.

Вторичной конечной точкой послужили эпизоды фибрилляции желудочков (ФЖ) или гемодинамически значимой желудочковой тахикардии (ЖТ), развившиеся во время операций реваскуляризации или в течение первых 3 сут после операции.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics» v. 21.0. Для каждого количественного параметра были определены

среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD), для качественных данных рассчитаны частоты (%). Для сравнения числовых данных использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли критерий Манна–Уитни (для двух групп) для несвязанных совокупностей. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при  $P < 0,05$  и при  $P < 0,01$ . Отношение шансов (ОШ), отношение рисков (ОР) возникновения опасных аритмий и 95% доверительные интервалы рассчитывались по стандартным формулам. С целью определения «критических значений» для количественных показателей были построены характерологические кривые – ROC (*receiver-operator characteristic curve*). Качество выбранной модели оценивалось в зависимости от значения площади под кривой (AUC – Area Under Curve): 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; менее 0,6 – неудовлетворительное. Статистически значимой считалась модель при  $P < 0,05$ . Каждый из показателей, достоверно связанных с конечной точкой, подвергался анализу выживаемости при помощи метода Каплана–Мейера. Достоверность оценивалась с помощью критерия Log Rank. Все показатели, достоверно ассоциированные с аритмическими событиями при однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса для выявления независимых предикторов.

### Результаты

**Аритмические события в течение периода наблюдения.** В течение среднего периода наблюдения  $25 \pm 11$  мес (от 1 до 45 мес) из 97 наблюдаемых больных умерли 15 (15%). Кардиальная летальность составила 8% (8 больных), при этом 3 (3%) умерли вне-

запно, без предшествующего ухудшения состояния. Гемодинамически значимые желудочковые тахикардии были зарегистрированы у 8 (8%) пациентов, в том числе 4 (4%) пациента перенесли эффективные разряды ИКВД, 2 (2%) – успешные реанимационные мероприятия, 2 (2%) – кратковременные эпизоды потери сознания, не подтвержденные электрокардиографическими данными. Таким образом, *первичная комбинированная конечная точка*, включившая случаи ВСС и эпизоды жизнеугрожающих аритмий, была зарегистрирована у 11 (11%) пациентов.

Среди 60 оперированных больных в раннем послеоперационном периоде погибли 4 пациента: двое – от осложнений острого кровотечения, один – в результате мезентериального тромбоза и еще один – от острой сердечной недостаточности. Острый тромбоз стента наблюдался в двух случаях (из 25 выполненных процедур ангиопластики), один из них закончился летально. *Вторичная конечная точка* – ФЖ/ЖТ в интраоперационном периоде и/или в течение 3 сут после операции – зарегистрирована у 8 пациентов, что составило 13% оперированных больных.

**Данные инструментальных и лабораторных методов обследования.** Согласно данным эхокардиографии, ФВ ЛЖ в обследуемой группе варьировала от 22 до 75%, среднее значение составило  $50 \pm 13\%$ . Доля больных с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  составила 20%. Среднее значение КДО ЛЖ равнялось  $171,5 \pm 61,2$  мл, иКДО  $86,2 \pm 31,6$  мл/м<sup>2</sup> (см. таблицу 2).

При холтеровском мониторингировании большинство больных (54%) имели желудочковую экстрасистолию высоких градаций по Lown. Результаты МТWA продемонстрировали довольно большую частоту неопределенных значений – 29%. Положительный результат отмечался чаще отрицательного (41 и 30% соответственно). Методология выполнения расчетов МТWA и критерии оценки результатов представлены в предыдущих публикаци-

ях [3]. Поздние желудочковые потенциалы были отмечены в 33% случаев. Патологическая ТРС (то есть сочетание патологических показателей ТО и TS) была зарегистрирована у 4% больных. Показатель ТО отличался от нормы значительно чаще — в 23% случаев (см. таблицу 2). Следует отметить, что тест на ТРС удалось выполнить лишь у 64% больных, у остальных пациентов расчет был ограничен наличием постоянной формы фибрилляции предсердий, навязанным от ЭКС ритмом или отсутствием ЖЭ (рис. 1). Средние значения биохимических показателей представлены в таблице 2.

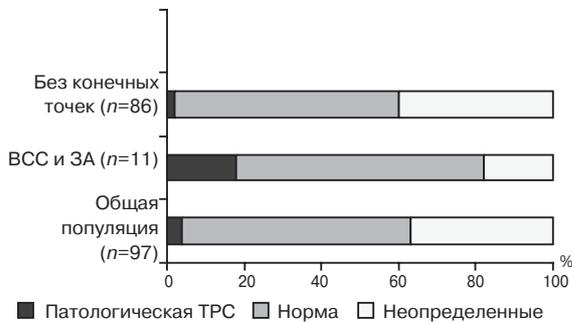


Рис. 1. Результаты теста на турбулентность ритма сердца для общей популяции и отдельно для пациентов с конечными точками и без них. ЗА — злокачественные аритмии

**Предикторы аритмических событий в течение периода наблюдения.** Согласно однофакторному анализу, значимо связанными со злокачественными аритмическими событиями, развившимися в течение  $25 \pm 11$  мес наблюдения, оказались следующие показатели: злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе ( $P=0,02$ ), ЧКВ в анамнезе ( $P=0,03$ ), ФВ ЛЖ  $\leq 47\%$  ( $P=0,01$ ), размер ЛП  $\geq 4,7$  см ( $P=0,03$ ), иЛП ( $P=0,01$ ), длительность fQRS ( $P=0,03$ ), ТРС ( $\chi^2=6,2$ ;  $P=0,01$ ), патологический TS ( $\chi^2=9,5$ ;  $P=0,002$ ), BNP  $\geq 158$  пг/мл ( $P=0,003$ ), NT-proBNP  $\geq 787$  пг/мл ( $\chi^2=4,4$ ;  $P=0,04$ ) (табл. 3). Критические значения для количественных показателей были получены при построении характерологических кривых (ROC). ROC-анализ был выполнен для всех показателей, имевших достоверные межгрупповые различия при сравнении средних величин. На рисунке 2 представлены ROC-кривые для ФВ ЛЖ и BNP. Результаты расчета микровольтной альтернации T-волны, вариабельности ритма сердца, поздних желудочковых потенциалов, продолжительности и суточной динамики интервала Q–T, а также таких биохимических показателей, как креатинин, клиренс креатинина, С-реактивный белок

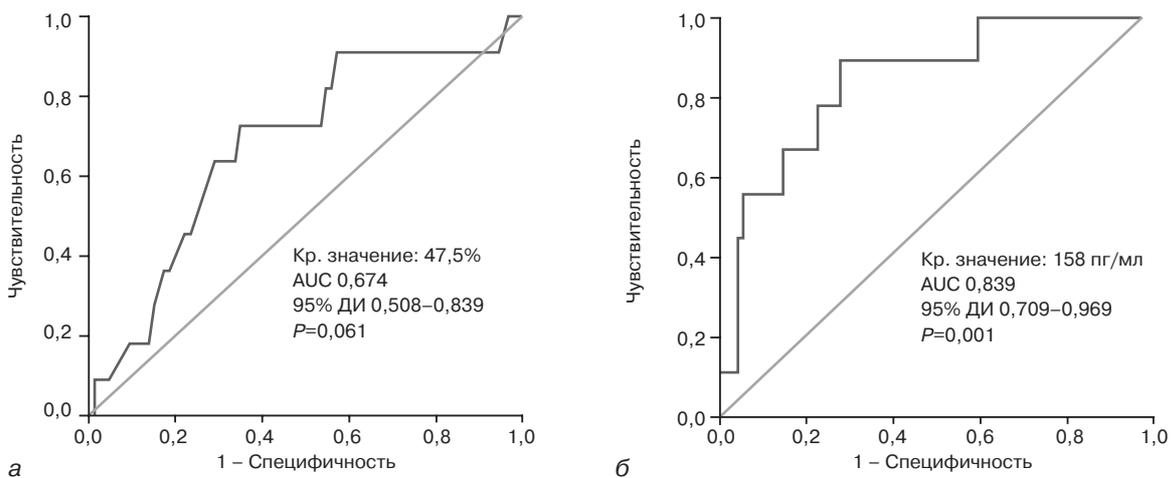


Рис. 2. Характерологические кривые (ROC) для фракции выброса левого желудочка (а) и мозгового натрийуретического пептида (б)

**Значимость некоторых показателей относительно  
злокачественных аритмических событий. Однофакторный анализ**

Показатель	ВСС и ЗА (n=11)	Без конечных точек (n=86)	P	$\chi^2$	ОШ (95% доверительный интервал)	ОР (95% доверительный интервал)
<b>Клинические данные</b>						
возраст, лет	62±13,5	60,7±9,6	0,682			
число мужчин	9 (82%)	76 (88%)	0,590			
ИМ в анамнезе	8 (73%)	61 (71%)	0,900			
ЧКВ в анамнезе	6 (55%)	18 (21%)	0,0342	5,9 P=0,015	4,5 (1,2–16,6)	2,6 (1,3–5,1)
синкопе или ЗА в анамнезе	5 (46%)	8 (9%)	0,0205	10,98 P=0,0009	8,1 (2,0–32,7)	4,9 (1,9–12,3)
ИКВД	5 (46%)	1 (1%)	0,0041	33,0 P<0,0001	70,8 (7,1–707,3)	39,1 (5,0–304,7)
<b>Медикаментозная терапия</b>						
кордарон	5 (46%)	16 (19%)	0,0882			
бета-блокаторы	8 (73%)	63 (73%)	0,971			
иАПФ	7 (64%)	56 (65%)	0,924			
статины	6 (55%)	60 (70%)	0,338			
диуретики	7 (64%)	28 (33%)	0,0458	4,1 P=0,0433	3,6 (1,0–13,4)	2,0 (1,1–3,4)
<b>Хирургическое лечение в период наблюдения</b>						
АКШ с ИК	0 (0%)	11 (13%)	0,0006	1,6 P=0,208	–	–
АКШ без ИК	2 (18%)	18 (21%)	0,899			
ТЛБАП	1 (9%)	24 (28%)	0,061			
<b>Данные эхокардиографии</b>						
ФВ ЛЖ ≤ 47%	8 (73%)	30 (35%)	0,0099	5,9 P=0,0016	5,0 (1,2–20,2)	2,1 (1,3–3,3)
ФВ ЛЖ, %	42,7±13	50,9±13	0,0532			
размер ЛП, см	5,2±1,2	4,5±0,6	0,0015			
ЛП ≥ 4,7 см	7 (64%)	26 (30%)	0,0318	4,8 P=0,028	4,0 (1,1–15)	2,1 (1,2–3,7)
илП, см/м <sup>2</sup>	2,6±0,8	2,3±0,3	0,0125			
<b>Данные холтеровского мониторинга</b>						
ср/сут ЧСС >70 уд/мин	7 (64%)	24 (28%)	0,0215	5,7 P=0,0167	4,5 (1,2–16,9)	2,3 (1,3–4,0)
fQRS, мс	152±45,7	124,8±34,7	0,0339			
TS патологический	3 (27%)	3 (4%)	0,0829	9,5 P=0,002	10,4 (1,8–60,1)	7,8 (1,8–34,1)
патологическая ТРС (патологические ТО и TS)	2 (18%)	2 (2%)	0,18	6,2 P=0,0128	9,3 (1,2–74,5)	7,8 (1,2–50)
<b>Лабораторные данные</b>						
BNP, пг/мл	1013,7±1617,8	180,8±267,8	0,0001			
BNP ≥ 158 пг/мл	8 (73%)	21 (24%)	0,0027	10,9 P=0,001	8,3 (2,0–34,0)	3,0 (1,8–5,0)
NT-proBNP, пг/мл	3058±4614,2	833,9±1565,5	0,0031			
NT-proBNP ≥ 787 пг/мл	6 (55%)	21 (24%)	0,0582	4,4 P=0,0358	3,7 (1,0–13,4)	2,2 (1,2–4,3)

и тропонин T, значимо не влияли на возникновение событий конечных точек. Для выявления наиболее значимых предикторов был выполнен мультивариантный регрессионный анализ Кокса, по результатам которого жизнеугрожающие аритмии или синкопе в анамнезе, а также патологичес-

кий тест на ТРС и уровень BNP ≥ 580 пг/мл оказались независимыми предикторами злокачественных аритмических событий в течение 45 мес наблюдения (P=0,001; P=0,008; P=0,002 соответственно).

На рисунке 3 представлены кривые Каплана–Мейера, отображающие свободу от

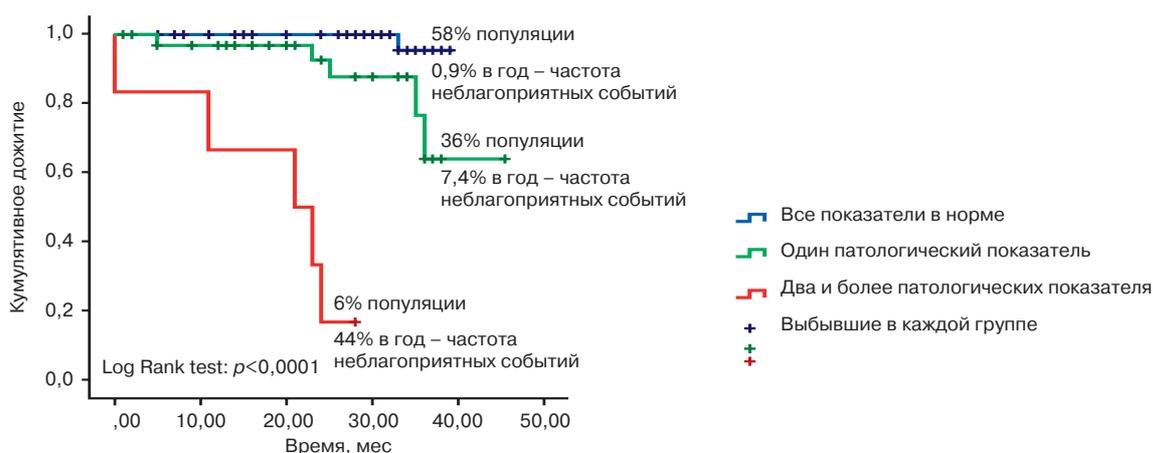


Рис. 3. Кривые свободы от жизнеугрожающих аритмических событий в зависимости от злокачественных аритмий и/или синкопальных состояний в анамнезе, турбулентности ритма сердца и уровня BNP. Синим цветом обозначена кривая выживаемости при трех нормальных показателях. Зеленым цветом обозначена кривая выживаемости при патологическом значении одного из трех показателей. Красным цветом обозначена кривая выживаемости при патологических значениях двух и более показателей

жизнеугрожающих аритмий в зависимости от трех независимых факторов риска. Доля пациентов без злокачественных аритмий и синкопе в анамнезе, с нормальными показателями BNP и ТРС составила 58% от всех обследованных пациентов (56 человек). Ежегодная частота изучаемых неблагоприятных событий в этой группе оказалась крайне низкой – 0,9%. Численность промежуточной группы (с одним патологическим показателем из трех) составила 35 (36%) больных. Ежегодная частота неблагоприятных аритмических событий в этой группе – 7,4%. Два патологических показателя из трех наблюдались у небольшой группы пациентов – 6 (6%) человек. Частота опасных аритмий у этих больных достигала 44% в год. Все три патологических показателя одновременно не встречались ни в одном случае. Модель с одним фактором риска обладала чувствительностью 27%, специфичностью 65%, положительной прогностической ценностью 9% и отрицательной прогностической ценностью 97%. Чувствительность модели с двумя факторами риска составила 55%, специфичность – 99%, положительная прогностическая ценность – 86%, отрицательная прогностическая ценность – 94%.

С целью оптимизации подхода к первичной профилактике жизнеугрожающих аритмий был выполнен анализ свободы от аритмий в зависимости от выявленных независимых предикторов и фракции выброса ЛЖ  $\leq 35\%$  как основного показателя, влияющего на отбор кандидатов для имплантации антиаритмического устройства. На рисунке 4 представлены кривые Каплана–Мейера для пациентов, имеющих 1 из двух дополнительных предикторов злокачественных аритмий (патологическую ТРС или  $\text{BNP} \geq 158$  пг/мл) и  $\text{ФВ ЛЖ} > 35\%$  (оранжевая кривая),  $\text{ФВ ЛЖ} \leq 35\%$  (красная кривая). Согласно тесту Log Rank, две указанные кривые достоверно не отличаются друг от друга ( $P > 0,05$ ), это лишним раз наглядно доказывает, что пациенты с 1 дополнительным фактором риска и более имеют высокий риск серьезных аритмических событий независимо от  $\text{ФВ ЛЖ}$ . Тогда как свобода от аритмий достоверно отличается между группами с факторами риска (красная и оранжевая кривые) и без них (синяя кривая) ( $P < 0,01$  в обоих случаях) (см. рисунок 4). Модель с одним из двух патологических тестов (ТРС или BNP) обладает чувствительностью 64%, специфичностью 74%, положительной прогностиче-

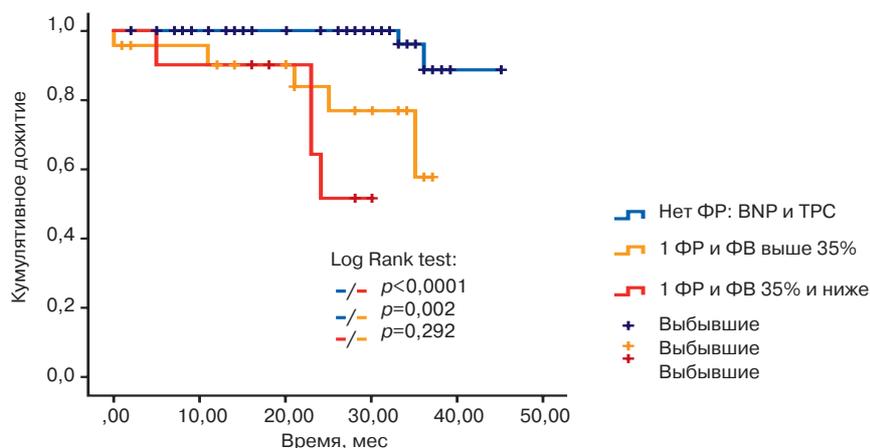


Рис. 4. Кривые свободы от жизнеугрожающих аритмических событий в зависимости от выявленных факторов риска (BNP и ТРС) и ФВ ЛЖ. Синим цветом обозначена кривая выживаемости при отсутствии факторов риска (нормальных ТРС и BNP) в общем для пациентов с низкой и сохранной ФВ ЛЖ. Оранжевым цветом обозначена кривая выживаемости при патологическом значении одного из двух показателей (ТРС или BNP) и ФВ > 35%. Красным цветом обозначена кривая выживаемости при патологическом значении одного из двух показателей (ТРС или BNP) и ФВ ≤ 35%

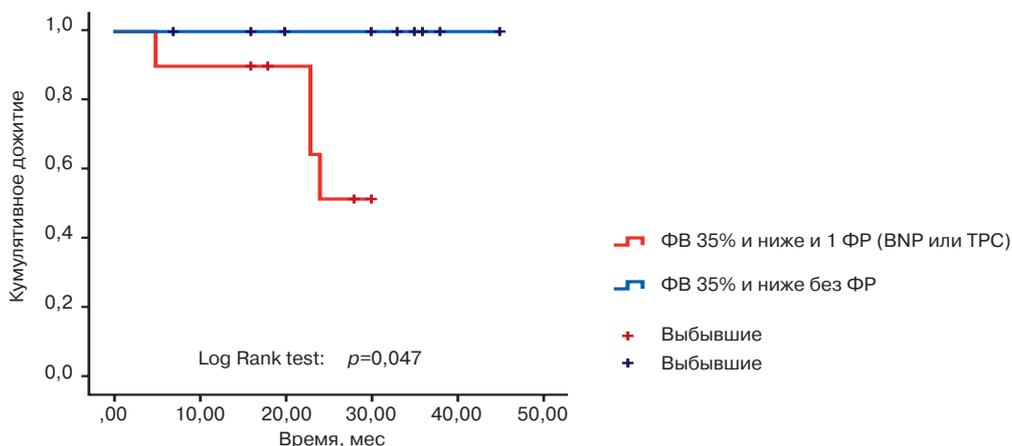


Рис. 5. Кривые свободы от жизнеугрожающих аритмических событий для пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35% в зависимости от BNP и ТРС. Синим цветом обозначена кривая выживаемости при отсутствии факторов риска: нормальных ТРС и BNP. Красным цветом обозначена кривая выживаемости при патологическом значении одного из двух показателей: ТРС или BNP

ской ценностью 22% и отрицательной прогностической ценностью 98%.

Для оценки влияния дополнительных предикторов на возникновение опасных аритмий в группе пациентов с исходно высоким риском ВСС, то есть с ФВ ЛЖ ≤ 35%, мы сравнили свободу от аритмий для пациентов с нормальными значениями ТРС и BNP (кривая синего цвета на рисунке 5) и имеющих 1 дополнительный предиктор или более – ТРС или BNP (кривая красного цвета). Согласно тесту Log Rank, кри-

вые значимо отличались друг от друга ( $P < 0,05$ ). Более того, у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 35%, не имеющих дополнительных предикторов жизнеугрожающих аритмий (BNP или ТРС), не было зарегистрировано ни одного серьезного аритмического события.

**Предикторы интраоперационных жизнеугрожающих аритмий.** Для поиска возможных предикторов желудочковых тахикардий во время операций реваскуляризации и в раннем послеоперационном периоде были проанализированы все вы-

шеописанные клинические, инструментальные и лабораторные показатели *без включения интраоперационных факторов*. По данным однофакторного анализа, периоперационные злокачественные желудочковые аритмии статистически достоверно были связаны лишь со степенью поражения коронарных артерий. Так, многососудистое поражение коронарного русла и поражение ствола левой коронарной артерии у больных, переживших ФЖ/ЖТ на операционном столе, встречалось достоверно чаще: ОР [95% ДИ] 2,0 (1,3–3,0);  $P=0,0023$  и ОР [95%ДИ] 2,6 (1,5–4,7);  $P=0,007$  соответственно. Другие клинические данные, результаты неинвазивных электрофизиологических тестов и лабораторных исследований, а также вид реваскуляризации достоверно не влияли на развитие периоперационных желудочковых тахикардий.

### Обсуждение

Оптимизация современного подхода к отбору кандидатов для имплантации антиаритмических устройств требует поиска новых доступных, неинвазивных и, главное, диагностически надежных предикторов. Не вызывает сомнений польза имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в отношении вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Этот факт подтвердили крупные рандомизированные испытания, посвященные данному вопросу (AVID, CASH, CIDS). В нашем исследовании пациенты, перенесшие в прошлом злокачественные аритмии или эпизоды потери сознания, также имели высокий риск возникновения жизнеугрожающих аритмий в будущем, независимо от других факторов. Поскольку все антиаритмические устройства у наших больных были установлены для вторичной профилактики ВСС, наличие ИКВД также ассоциировалось с развитием желудочковых тахикардий в течение периода наблюдения (ОР [95%ДИ] 39,1: 5,0–304,7;  $P<0,0001$ ).

Что касается прогнозирования опасных аритмических событий у пациентов,

не переносивших подобных эпизодов ранее, в настоящем исследовании были выявлены два независимых предиктора: патологический тест на турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид в плазме  $\geq 158$  пг/мл. Прогностическая модель, включившая хотя бы один из двух предикторов, обладала достаточной отрицательной прогностической ценностью для выявления пациентов с низким риском возникновения желудочковых тахикардий.

Турбулентность ритма сердца фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности, то есть изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания артериального давления. В норме желудочковая экстрасистола сопровождается резким укорочением интервалов  $R-R$  (первые 2–4 комплекса после экстрасистолы), вероятно, вследствие некоторого снижения артериального давления, с последующим постепенным их удлинением (за 5–20 сердечных циклов). Влияние патологической турбулентности сердечного ритма на кардиальную летальность и жизнеугрожающие аритмические события у постинфарктных больных было неоднократно продемонстрировано в современных испытаниях. Значение турбулентности сердечного ритма в числе других показателей вегетативной дисфункции (барорефлекторной чувствительности, вариабельности ритма сердца) у больных с недавно перенесенным ИМ ( $< 28$  дней) было отражено в исследовании ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) [13, 14]. Показатель TS и его комбинация с TO значительно повышали риск фатальных и нефатальных желудочковых тахикардий (ОР 4,1 и 6,9 соответственно;  $P<0,0001$  в обоих случаях). В дальнейшем клинические испытания, посвященные изучению восстановления вегетативной регуляции сердечного ритма после перенесенного ИМ – REFINE (*Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation*), CARISMA (*Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After*

*Acute Myocardial Infarction*), ISAR-Risk (*Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction*), продемонстрировали прогностическое значение показателей ТРС в отношении жизнеугрожающих аритмических событий в более поздние сроки после ИМ [15–18]. В нескольких более поздних исследованиях ТРС и количественный метод определения альтернации *T*-волны (TWA-ММА) являлись независимыми предикторами как кардиальной летальности, так и фатальных аритмических событий при длительном наблюдении у постинфарктных больных [19, 20].

Таким образом, неблагоприятные последствия нарушенной вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов после ИМ, отмечавшиеся как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [21], можно считать доказанными. Однако в нашем исследовании инфаркт миокарда в анамнезе имели 77 (68%) пациентов. Вероятно, этот факт объясняет ограниченную роль других показателей вегетативного контроля ритма сердца, таких как суточная вариабельность ритма сердца и интервала *Q–T*, в отношении прогноза у наших больных. Тем не менее ТРС оказывает влияние на события конечной точки и сохраняет свою значимость в отношении опасных аритмических событий при многофакторном регрессионном анализе Кокса ( $P < 0,01$ ).

Наиболее заманчивым направлением в области прогностических исследований, особенно популяционных, является изучение биохимических маркеров. Именно лабораторные обследования были бы максимально удобны при диспансерном обследовании популяции в целом для выявления лиц, подверженных риску ВСС. Наиболее изученными в этом отношении являются нейрогуморальные показатели — мозговые натрийуретические пептиды, продемонстрировавшие свою эффективность в отношении предсказания серьезных аритмических событий в ряде небольших исследований. Согласно крупному метаанализу этих работ, включивших более 4500 пациентов, повы-

шенный уровень BNP (или NT-proBNP) служит маркером ВСС у широкого круга больных без ИКВД и злокачественных желудочковых аритмий после имплантации КВД [22]. У пациентов без ИКВД BNP/NT-proBNP повышал риск ВСС почти в 4 раза; при имеющемся заболевании сердца риск возрастал более чем в 4,5 раза. У пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами наблюдалось более чем двукратное увеличение риска эффективных разрядов при BNP/NT-proBNP выше нормальных значений. Следует отметить, что критические значения натрийуретических пептидов для прогнозирования желудочковых аритмий и внезапной смерти сильно варьируют в разных исследованиях: от 187 до 265 пг/мл для BNP, от 130 до 4500 пг/мл для NT-proBNP, по данным крупного метаанализа 6 испытаний, включившего 3543 пациента [22]. Вероятно, BNP является более воспроизводимым показателем. В недавнем израильском исследовании, включившем 94 пациента с ишемической дисфункцией ЛЖ и имплантированным КВД, повышенный уровень BNP также служил единственным независимым предиктором желудочковых тахиаритмий в течение 3,5 лет наблюдения [23].

Результаты спектрального метода расчета микровольтной альтернации *T*-волны, поздние желудочковые потенциалы, среднесуточная длительность и динамика корригированного интервала *Q–T*, вариабельность ритма сердца, согласно результатам нашего исследования, не влияют на возникновение опасных аритмических событий, в том числе внезапной сердечной смерти, в течение 2-летнего периода наблюдения. Не влияют на аритмические события также такие биохимические показатели, как креатинин сыворотки, клиренс креатинина, тропонин Т и С-реактивный белок.

Желудочковые тахиаритмии, развившиеся при выполнении процедур реваскуляризации и сразу после них, не были включены в события первичной конечной точки. Очевидно, что патогенез периоперационных

нарушений ритма отличается от аритмий, возникших внезапно на фоне относительного здоровья. Именно это предположение заставило нас провести отдельный анализ рисков гемодинамически значимых периоперационных желудочковых аритмий, который показал значимость лишь степени коронарного атеросклероза в их возникновении. Способ реваскуляризации (коронарное шунтирование или эндоваскулярная ангиопластика), а также вид АКШ (с использованием ИК или на работающем сердце) достоверно не влиял на конечные точки. В исследовании, ранее выполненном на базе отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, факторами риска жизнеугрожающих аритмий в ранние сроки после АКШ с искусственным кровообращением послужили длительность ИК более 140 мин и время пережатия аорты более 75 мин. Среди исходных клинических характеристик значимыми явились: ФВ ЛЖ < 40%, два и более ИМ в анамнезе, многососудистое поражение коронарного русла, КСО ЛЖ > 75 мл, КДО ЛЖ > 170 мл [24]. Очевидно, такие не учитываемые в нашем исследовании параметры, как время ИК, время пережатия аорты, количество шунтов или стентов, вид анестезии и другие, в большей степени ответственны за возникновение злокачественных аритмий на операционном столе и в раннем послеоперационном периоде.

#### Ограничения исследования

1. Относительно небольшое число событий конечной точки, зарегистрированных за время наблюдения. Изучение предикторов внезапной сердечной смерти требует большего числа больных и длительного наблюдения.

2. Клиническая гетерогенность набранной группы больных.

3. Изменяемость параметров во времени. У пациентов, перенесших реваскуляризацию, все изучаемые параметры оценивались однократно до операции.

4. В наше исследование были включены пациенты с постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий, нарушениями проведения по правой или левой ножкам пучка Гиса, с имплантированными устройствами, в том числе с постоянно навязанным ритмом. Таким больным выполнялось стандартное холтеровское мониторирование без дополнительного анализа альтернации *T*-волны, турбулентности и вариабельности ритма сердца, динамики интервала *Q–T* и вычисления показателей ЭКГ ВР. Результаты теста на МТWA у таких больных считались неопределенными.

#### Заключение

В отношении развития внезапных желудочковых тахикардий при 2-летнем наблюдении больных стабильной ИБС в настоящем исследовании было выявлено три независимых предиктора: злокачественные аритмии или синкопе в анамнезе, турбулентность ритма сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида плазмы  $\geq 158$  пг/мл. Два последних показателя крайне интересны с точки зрения совершенствования подхода к первичной профилактике ВСС. Пациенты, имеющие хотя бы один из двух названных параметров, обладали повышенным риском злокачественных нарушений ритма, независимо от ФВ ЛЖ – основного стратифицирующего фактора риска, согласно действующим рекомендациям. Эти простые в исполнении, недорогие и неинвазивные тесты могли бы стать дополнительными стратифицирующими факторами при отборе кандидатов для имплантации КВД с целью первичной профилактики ВСС.

#### Литература

1. Ревшвили А.Ш., Ардашев А.В., Бойцов С.А., Бокерия О.Л., Голухова Е.З., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: МАКС Пресс; 2013.
2. Fishman G.I., Chugh S.S., DiMarco J.P., Albert C.M., Anderson M.E., Bonow R.O. et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National

- Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010; 122: 2335–48.
3. Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
  4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127 (1): 143–52.
  5. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P. et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008; 300: 1423–31.
  6. Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Неминуций Н.М., Ломидзе Н.Н., Хафизов Б.Б. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы: показания и отдаленные результаты клинического применения у больных жизнеугрожающими аритмиями. *Анналы аритмологии*. 2005; 1: 51–7.
  7. Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.Н., Голухова Е.З. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. *Креативная кардиология*. 2012; 2: 30–46.
  8. Epstein A.E., Di Marco J.P., Ellenbogen K.A., Estes N.A., Freedman R.A., Gettes L.S. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61 (3): e6–e75.
  9. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Klein H. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335: 1933–40.
  10. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 877–83.
  11. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 225–37.
  12. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ревивили А.Ш., Базав В.А. Отчет о выполнении межведомственной программы РАМН «Совершенствование методик профилактики, диагностики и лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (внезапная сердечная смерть)» на 2005–2008 гг. *Анналы аритмологии*. 2008; 4: 5–33.
  13. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T., Schmidt G., Bigger J.T. Jr, Camm A.J. et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am. J. Cardiol*. 2002; 89: 184–90.
  14. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351 (9101): 478–84.
  15. Bauer A., Barthel P., Schneider R. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur. Heart J*. 2009; 30: 576–83.
  16. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50: 2275–84.
  17. Huikuri H.V., Exner D.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (2): 229–35.
  18. La Rovere M.T., Pinna G.D. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patient of risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001; 103: 2072–77.
  19. Hoshida K., Miwa Y., Miyakoshi M., Tsukada T., Yusu S., Yoshino H. 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): 432–8.
  20. Maeda S., Nishizaki M., Yamawake N., Ashikaga T. Ambulatory ECG-Based T-wave alternans and heart rate turbulence predict high risk of arrhythmic events in patients with old myocardial infarction. *Circ J*. 2009; 73: 2223–8.
  21. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 2305–15.
  22. Scott P.A., Barry J., Roberts P.R., Morgan J.M. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail*. 2009; 11: 958–66.
  23. Galante O., Zahger D., Wagshal A., Katz A., Amit G. Brain natriuretic peptide (BNP) level predicts long term ventricular arrhythmias in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction. *Harefuah*. 2012; 151 (1): 20–3.
  24. Фарафонова Т.Н. Нарушения ритма сердца в ранние сроки после операции коронарного шунтирования на работающем сердце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2006.

## References

1. Revishvili A.Sh., Ardashesv A.V., Boytsov S.A., Bockeria O.L., Golukhova E.Z., Davtyan K.V. et al. Clinical guidelines for electrophysiological testing, catheter ablation and implantable cardioverter defibrillators usage. Moscow: MAKSPress. 2013 (in Russian).
2. Fishman G.I., Chugh S.S., DiMarco J.P., Albert C.M., Anderson M.E., Bonow R.O. et al. Sudden cardiac death prediction and prevention:

- report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010; 122: 2335–48.
3. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh. Sudden Cardiac Death. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
  4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127 (1): 143–52.
  5. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P. et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008; 300: 1423–31.
  6. Bockeria L.A., Revishvili A.Sh., Neminushchiy N.M., Lomidze N.N., Khafizov B.B. Implantable cardioverter defibrillators: indications and long-term results of clinical usage in patients with life-threatening arrhythmias. *Annaly aritmologii*. 2005; 1: 51–7 (in Russian).
  7. Gromova O.I., Aleksandrova S.A., Makarenko V.N., Golukhova E.Z. Modern predictors of malignant arrhythmias. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012; 2: 30–46 (in Russian).
  8. Epstein A.E., Di Marco J.P., Ellenbogen K.A., Estes N.A., Freedman R.A., Gettes L.S. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 61 (3): e6–e75.
  9. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Klein H. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335: 1933–40.
  10. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 877–83.
  11. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 225–37.
  12. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Revishvili A.Sh., Bazaev V.A. Report on implementation of the inter-departmental program RAMS "Improving methods of prevention, diagnosis and treatment of life-threatening cardiac arrhythmias (sudden cardiac death)" for 2005–2008. *Annaly aritmologii*. 2008; 4: 5–33 (in Russian).
  13. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T., Schmidt G., Bigger J.T. Jr, Camm A.J. et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am. J. Cardiol*. 2002; 89: 184–90.
  14. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351 (9101): 478–84.
  15. Bauer A., Barthel P., Schneider R. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur. Heart J*. 2009; 30: 576–83.
  16. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. Non-invasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50: 2275–84.
  17. Huikuri H.V., Exner D.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (2): 229–35.
  18. La Rovere M.T., Pinna G.D. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patient of risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001; 103: 2072–77.
  19. Hoshida K., Miwa Y., Miyakoshi M., Tsukada T., Yusu S., Yoshino H. 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): 432–8.
  20. Maeda S., Nishizaki M., Yamawake N., Ashikaga T. Ambulatory ECG-Based T-wave alternans and heart rate turbulence predict high risk of arrhythmic events in patients with old myocardial infarction. *Circ J*. 2009; 73: 2223–8.
  21. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 2305–15.
  22. Scott P.A., Barry J., Roberts P.R., Morgan J.M. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail*. 2009; 11: 958–66.
  23. Galante O., Zahger D., Wagshal A., Katz A., Amit G. Brain natriuretic peptide (BNP) level predicts long term ventricular arrhythmias in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction. *Harefuah*. 2012; 151 (1): 20–3.
  24. Farafonova T.N. Heart rhythm disturbances in early postoperative period after coronary bypass surgery on a beating heart: Cand. med. sci. Diss. Moscow; 2006 (in Russian).

Поступила 27.12.2013