

Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей

Н.В.Мельник^{✉1}, Д.А.Царегородцев¹, И.Л.Ильич², И.А.Хамнагадаев², В.А.Сулимов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М.Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26
✉natali-m05@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить возможность использования неинвазивных электрофизиологических методов (микровольтная альтернация T-зубца – мАЗТ) – турбулентность ритма сердца (ТРС), мощность замедления ритма (deceleration capacity – DC) для стратификации риска аритмических событий и летального исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).

Материалы и методы. В исследование были включены 45 пациентов, которые имели верифицированный диагноз ИБС и показания к имплантации ИКД. У всех пациентов определялись уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракции липидного спектра, а также проводилось 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру с определением показателей ТРС, мАЗТ, DC, мощности ускорения ритма (acceleration capacity – AC), вариабельности сердечного ритма (BCP). Наблюдение за выжившими пациентами осуществлялось не менее чем 30 мес (средний срок наблюдения составил 48 [42; 51] мес, максимальный – 70 мес). Конечными точками в исследовании явились: летальный исход от любой причины и «аритмическая» конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или внезапная сердечная смерть – ВСС).

Результаты. За время наблюдения от различных причин умерли 10 (22,2%) пациентов. Аритмическая конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) возникла в 13 (28,9%) случаях. Умершие больные достоверно отличались от выживших значениями DC и ТРС, уровнем креатинина крови. За время наблюдения не умер ни один пациент, имеющий нормальную ТРС или DC в зоне низкого риска. Пациенты с аритмическими событиями и без них достоверно различались по количеству морфологий желудочковых экстрасистол (ЖЭС) при суточном мониторировании ЭКГ и уровню общего холестерина крови. При многофакторном регрессионном анализе уровень креатинина крови явился независимым фактором риска летального исхода, а независимыми предикторами наступления аритмической конечной точки оказались и наличие политопной ЖЭС, и уровень общего холестерина крови.

Заключение. Неинвазивные электрофизиологические показатели продемонстрировали высокую отрицательную значимость в прогнозировании летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД. Единственным независимым предиктором смерти оказался уровень креатинина крови. Независимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД или ВСС были полиморфный характер ЖЭС и уровень холестерина крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиовертер-дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, микровольтная альтернация T-зубца, турбулентность ритма сердца.

Для цитирования: Мельник Н.В., Царегородцев Д.А., Ильич И.Л. и др. Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 36–45. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190190

Original Article

Fatal cardio-vascular events risk stratification in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators: role of noninvasive electrophysiological predictors

Natalia V. Melnik^{✉1}, Dmitrii A. Tsaregorodtsev¹, Ilya L. Ilych², Igor A. Khamnagadaev², Vitalii A. Sulimov¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation;

²V.M.Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 26, Bakinskaya st., Moscow, 115516, Russian Federation
✉natali-m05@mail.ru

Abstract

Aim. To study possibilities of non-invasive electrophysiological methods (microvolt T-wave alternance – mTWA) heart rate turbulence (HRT), deceleration capacity (DC) use in stratifying risk of arrhythmic events and mortality in patients with ischemic heart disease (IHD) and implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Materials and methods. The study included 45 patients with verified IHD diagnosis and indications for ICD implantation. In all patients serum creatinine level, glomerular filtration rate (GFR), and serum lipid fractions were determined and 24-hour Holter electrocardiogram (ECG) monitoring was performed where HRT, mTWA, and DC as well as acceleration capacity (AC), and heart rate variability (HRV) were determined. Survived patients were followed-up for no less than 30 months (mean follow-up 48 [42; 51] months, maximum – 70 months). The study endpoints were death from any cause and “arrhythmic” endpoint (appropriate ICD discharge or sudden cardiac death – SCD).

Results. Ten (22.2%) patients died from different causes during follow-up period. Arrhythmic endpoint (appropriate ICD therapy or SCD) was observed in 13 (28.9%) cases. Significant differences in DC, CRT, and serum creatinine level were observed in patients who survived and died. No patients with normal CRT or in low-risk group died during follow-up. There were significant differences in number of ventricular extrasystoles (VES) morphologies according to 24-hour Holter ECG monitoring and in serum cholesterol level in patients with or without arrhythmic events. Multifactor regression analysis showed serum creatinine level to be an independent risk factor of lethal outcome, and both polytope VES and serum cholesterol level were shown to be independent predictors of arrhythmic endpoint.

Conclusion. Non-invasive electrophysiological markers have demonstrated high negative significance in lethal outcome prognosis in patients with IHD and ICD. Serum creatinine level was shown to be the only independent lethal outcome predictor. Polytope VES and serum cholesterol level were demonstrated to be independent predictors of arrhythmic endpoint.

Key words: ischemic heart disease, implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death, microvolt T-wave alternance, heart rhythm turbulence.

For citation: Melnik N.V., Tsaregorodtsev D.A., Ilych I.L. et al. Fatal cardio-vascular events risk stratification in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators: role of noninvasive electrophysiological predictors. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 36–45. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190190

Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС) остается одной из самых актуальных задач кардиологии. Особенное значение она имеет у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), где около 1/2 летальных исходов происходит внезапно [1]. Современные методы лечения, включающие адекватную и своевременную реваскуляризацию, медикаментозную терапию ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), наряду с влиянием на течение основного заболевания и его осложнений позволяют уменьшить и риск ВСС [2]. Вместе с тем существующие рекомендации к терапии «последнего рубежа защиты» – имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКД) – в последние годы подвергаются критике [3–5], особенно актуальной в случае первичной профилактики ВСС. К сожалению, современные показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, к которым относятся снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% и наличие ХСН II–III функционального класса (ФК), обеспечивают «востребованность» в ИКД-терапии лишь у 1,1% пациентов в год [6]. В качестве главной причины такого диссонанса обсуждаются существенные изменения в терапии ИБС и ХСН в настоящее время по сравнению с периодом рубежа XX–XXI вв., когда были проведены основные клинические исследования по ИКД, положенные в основу современных рекомендаций [2]. Разработка новых методов стратификации риска ВСС при ИБС позволит уменьшить число необоснованных имплантаций ИКД. Круг обсуждаемых «кандидатов» на роль таких методов достаточно широк и включает в себя как попытки комбинированной оценки риска с помощью традиционных инструментальных и клинических данных [7, 8], так и применение новых методик – от дополнительных способов анализа электрокардиограммы (неинвазивные электрофизиологические методы) до магнитно-резонансной томографии сердца. Электрокардиографические методы представляют особый интерес в виду их доступности и простоты. Такие показатели, как турбулентность ритма сердца (ТРС), микровольтная альтернация зубца Т (мАЗТ), мощность замедления ритма (deceleration capacity – DC) в целом ряде исследований продемонстрировали возможность их использования для оценки прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [9, 10]. В то же время возможность применения данных методов с прогностической целью у пациентов с ИКД изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить возможность использования неинвазивных электрофизиологических методов для стратификации риска фатальных событий у больных с ИБС и ИКД.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст 65 ± 11 лет), которые имели верифицированный диагноз ИБС, показания к имплантации ИКД [11] и синусовый ритм. Помимо постоянной формы фибрилляции или трепетания предсердий, критериями не включения явились постоянная атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени, злокачественная опухоль любой локализации, гипертиреоз, некорректируемая анемия с уровнем гемоглобина меньше 90 г/л, прием сердечных гликозидов, психические заболевания, беременность. Все пациенты перенесли ИМ (с Q-зубцом в 90% случаев) не позже чем за 3 мес до включения в исследование. Средняя давность ИМ составила 70 [11; 132] мес. У 51%

больных в анамнезе имелись указания на 2 и более ИМ. Хирургическая или эндоваскулярная реваскуляризация выполнена у 24 (53%) больных: в большинстве случаев проведено стентирование 1–3 коронарных артерий, у 4 (9%) больных – аортокоронарное шунтирование (у 2 из них ранее выполнено стентирование). Среднее значение ФВ ЛЖ составило 29% [24; 35] (табл. 1). У всех пациентов имелись признаки ХСН: II–III ФК диагностирован у 73% больных, IV ФК – у 20%, I ФК – у 7% включенных в исследование (см. табл. 1). Жалоб на стенокардию не предъявлял ни один пациент. Все больные получали стандартную лекарственную терапию по поводу ИБС, ХСН и нарушений ритма: β -адреноблокаторы принимали 91% пациентов (после имплантации ИКД – 100%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 80% больных, петлевые диуретики – 75%, спиронолактон – 64%, амиодарон – 58%, статины – 98%, антиагреганты – 77%. Непрямые антикоагулянты были назначены 23% включенных в исследование в связи с наличием в анамнезе пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у 5 пациентов, тромба в ЛЖ у 3 больных и тромбоза ветвей легочной артерии в анамнезе в 2 случаях. Страдали сахарным диабетом 2-го типа 11 (24%) человек, из них 8 больных принимали пероральные сахароснижающие препараты, 3 – инсулинотерапию.

Показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС имелись у 32 (71%) больных, с целью вторичной профилактики – у 13 (29%) пациентов. В группе вторичной профилактики все пациенты имели в анамнезе устойчивые желудочковые тахикардии (4 больных – фибрилляцию желудочков – ФЖ, 9 – устойчивую желудочковую тахикардию – ЖТ), сопровождающиеся расстройствами гемодинамики, в 7 (54%) случаях с потерей сознания, устраненные с помощью электроимпульсной терапии у 10 пациентов. В 3 случаях наблюдалось спонтанное купирование ЖТ.

После включения в исследование у всех пациентов определялись уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракция липидного спектра, а также проводилось 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру с определением показателей ТРС, мАЗТ, DC, мощности ускорения ритма (acceleration capacity – AC), вариабельности сердечного ритма (BCP). Использовалось программное обеспечение CardiodayGetemed (General Electric, США). Для оценки ВРС использовали показатели SDNN и pNN50, рассчитанные с помощью встроенного в программу метода временного анализа [12]. Для ТРС определяли начало турбулентности (turbulence onset – TO) и наклон турбулентности (turbulence slope – TS). Патологическими считались значения $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR [13]. При отсутствии желудочковых экстрасистол (ЖЭ), необходимых для анализа, ТРС считали нормальной (2 человека). К нарушению турбулентности 1-го типа относили случаи, когда только один из показателей (ТО или TS) имел патологическое значение; при отклонении от нормы и ТО, и TS говорили о нарушении ТРС 2-го типа. мАЗТ определяли методом модифицированной скользящей средней в двух холтеровских отведениях. При анализе использовали факторы актуализации (ФА) 1/8 и 1/32. Оценивались максимальная мАЗТ в течение суток (мАЗТ_{max}), мАЗТ при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин (мАЗТ₁₀₀) и мАЗТ в 05:00 ч (мАЗТ_{5:00}) [9, 32]. Суммарно для каждого пациента оценивались 12 показателей мАЗТ. DC и AC рас-

считывали с помощью программного обеспечения по методике, предложенной A.Вауер и соавт. [14]. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $DC > 4,5$ мс, среднем риске – DC в диапазоне 2,6–4,5 мс, высоким риске – $DC \leq 2,5$ мс [14].

Отказались от имплантации ИКД 5 больных (все из группы первичной профилактики), однако они не были исключены из исследования и наблюдались в те же сроки, что и остальные пациенты. Один пациент (также из группы первичной профилактики) умер внезапно на следующие сутки после включения в исследование, не дожив до имплантации ИКД. Он также не исключался из анализа. Из 39 пациентов, давших согласие на оперативное вмешательство, через 1–7 дней после включения в исследование 35 больным были имплантированы двухкамерные ИКД, 4 – кардиоресинхронизирующие устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора – CRT-D (при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса с QRS более 150 мс, ФВ ЛЖ менее 35%, ХСН II–III ФК). Наблюдение за выжившими пациентами осуществлялось не менее чем 30 мес (средний срок наблюдения составил 48 [42; 51] мес, максимальный – 70 мес). Контроль системы ИКД проводили через 3, 6 и 12 мес, далее 1 раз в 6 мес, а также дополнительно в случае нанесения шока ИКД или при появлении симптоматики с подозрением на желудочковую тахикардию (синкопальные или пресинкопальные состояния, приступы сердцебиения). За время наблюдения пациенты продолжали ранее подобранную медикаментозную терапию, которая при необходимости подвергалась коррекции, включая назначение амиодарона либо увеличение его дозы в случае возникновения желудочковых тахикардий, устраненных ИКД.

Конечными точками в исследовании явились: 1 – летальный исход от любой причины; 2 – «аритмическая» конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или ВСС). Обстоятельства смерти и причины летального исхода устанавливались на основании данных медицинской документации (историй болезни, посмертных эпикризов, патологоанатомических заключений), в случае их отсутствия – при опросе родственников.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS версии 17.0. Данные описательной статистики количественных переменных представлялись в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применялся критерий Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$ во всех вышеописанных сравнениях считали достаточным для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,1$ разницу между величинами расценивали как статистически недостоверную; при $0,1 > p > 0,05$ как имеющую тенденцию к статистическим различиям. Для оценки возможности прогнозирования событий по различным переменным использовался ROC-анализ. Анализ выживаемости производился с использованием метода Капана–Мейера. Определение факторов риска для выживаемости и времени наступления других конечных точек проводилось с помощью регрессии Кокса. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии [15].

Результаты

За время наблюдения от различных причин умерли 10 пациентов, включенных в исследование. Общая смертность составила 22,2%: 6,8% – в течение 1-го года, 9,5% в течение 2-го года, 7,9% – после 24 мес (в среднем – 8% в год). При этом сердечно-сосудистая смертность составила 17,8%

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Результат
Пол (мужчины/женщины), число пациентов	39/6
Возраст, лет	65±11
Средняя давность ИМ, мес	70 [11; 132]
Реваскуляризация: АКШ/стентирование, число пациентов (% от общего числа больных)	4/22 (53%)
<i>ФК ХСН, число пациентов (% от общего числа больных)</i>	
I	3 (6,7%)
II	14 (31,1%)
III	19 (42,2%)
IV	9 (20%)
Первичная профилактика ВСС/Вторичная профилактика ВСС, число пациентов (% от общего числа больных)	32 (71%)/13 (29%)
<i>Эхокардиография</i>	
ФВ ЛЖ, %	29 [24;35]
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	66 [61;71]
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	206 [170; 255]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	45 [33; 59]
Количество сегментов ЛЖ с нарушенной кинетикой	3 [2; 3]
Сахарный диабет, число пациентов (% от общего числа больных)	11 (26%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	5 (11%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	9 (21%)
Тромбоз легочной артерии в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	2 (4,5%)
Имплантированное устройство: ИКД/CRT-D, количество	35/4
<i>Медикаментозная терапия, % пациентов, принимающих препарат:</i>	
β-Адреноблокаторы	91
Амиодарон	58
ИАПФ	67
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	13
Спиронолактон	64
Петлевые диуретики	75
Статины	98
Антиагреганты	77
Антикоагулянты	23
Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование.	

(смерть от прогрессирования ХСН – 11%, летальный ИМ – 4,4%, ВСС – 2,2%), не сердечно-сосудистая смертность – 4,4%. Структура летальности в группах первичной и вторичной профилактики различалась недостоверно (табл. 2). Из 5 пациентов, отказавшихся от имплантации ИКД, 1 скончался в связи с развитием ИМ, у оставшихся в живых за время наблюдения устойчивые желудочковые тахикардии и синкопальные состояния не возникали. **Оправданные срабатывания ИКД** зарегистрированы у 12 (30,7%) из 39 пациентов: у 7 (17,9 %) больных в течение 1-го года наблюдения, у 4 (10,2%) – в течение 2-го года и у 1 (2,5%) – после 12 мес от включения в исследование. Причиной срабатывания ИКД явилась устойчивая ЖТ у 5 больных,

Таблица 2. Исходы у пациентов в группах первичной и вторичной профилактики ВСС
Table 2. Outcomes of patients in groups of primary and secondary sudden cardiac death prevention

Исход	Первичная профилактика (n=32), число больных (% от количества в группе)	Вторичная профилактика (n=13), число больных (% от количества в группе)	p
Смертность в течение 1-го года наблюдения	2 (6,5%)	1 (7,7%)	>0,1
Смертность за все время наблюдения	8 (26%)	2 (15%)	>0,1
ВСС	1 (3%)	0	>0,1
Летальный ИМ	2 (6%)	0	>0,1
Прогрессирование ХСН	4 (12,5%)	1 (7,7%)	>0,1
Сердечно-сосудистая смертность	7 (22%)	1 (7,7%)	>0,1
Не сердечно-сосудистая смертность	1 – кишечная непроходимость (3%)	1 – рак простаты (7,7%)	>0,1
Оправданные срабатывания ИКД	8 (31% от числа больных с ИКД)	4 (30%)	>0,1
«Аритмическая конечная точка»	9 (28%)	4 (30%)	>0,05

Таблица 3. Сопоставление результатов лабораторно-инструментального обследования выживших и умерших пациентов
Table 3. Comparison of laboratory and instrumental examination results of patients who survived and died

Показатель	Выжившие (n=35)	Умершие (n=10)	p
ФВ ЛЖ, %	30 [24; 35]	24 [21; 32]	0,093
Мономорфные ЖЭ/полиморфные ЖЭ, число больных (% от количества в группе)	22 (63%)/13 (37%)	7 (70%)/3 (30%)	1,0
Абсолютное значение DC, мс	3,3 [1,85; 5,40]	1,25 [0,48; 2,23]	0,016
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	12 (34%)	8 (80%)	0,024
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	12 (34%)	2 (20%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	11 (32%)	0	
Абсолютное значение AC, мс	-6,1 [-8,3; -4,0]	-4,9 [-8,9; -3,9]	0,8
Среднее значение SDNN, мс	116 [72; 151]	94 [58; 132]	0,23
Среднее значение pNN50, %	5,0 [1,5; 8,0]	6,0 [1,8; 22,5]	0,38
Среднее значение TO	0,0 [-0,01; 0,0]	0,0 [0,00; 0,0125]	0,037
Среднее значение TS, мс/RR	2,07 [0,64; 3,61]	0,97 [0,19; 2,24]	0,114
Нарушения TO, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	20 (57%)	10 (100%)	0,012
Нарушение TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	18 (51%)	8 (80%)	0,27
Нарушение TO и TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	11 (31%)	8 (80%)	0,007
Нарушения ТРС всех типов/нормальная ТРС, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	26 (74%)/9 (26%)	10 (100%)/0 (0%)	0,073
Креатинин, мг/дл	1,19 [1,05; 1,45]	1,92 [1,46; 2,68]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59 [50; 71]	37 [26; 53]	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	4,0 [3,6; 4,8]	4,0 [3,7; 4,6]	0,9
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,49 [1,90; 3,51]	2,7 [2,42; 3,19]	0,5
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,43 [0,30; 0,66]	0,19 [0,13; 0,32]	0,007
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,86; 1,29]	1,15 [0,85; 1,2]	0,9

ФЖ – у 7 больных. Необоснованных срабатываний ИКД за время наблюдения не отмечено. Таким образом, **аритмическая конечная точка** (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена в 13 (28,9%) случаях. В группе пациентов с оправданными срабатываниями ИКД смертность за время наблюдения составила 25% и была обусловлена не аритмическими причинами.

При сопоставлении клинических данных в группах умерших и выживших не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, давности и виду ИМ, наличию ФП и реваскуляризации в анамнезе, ФК ХСН, сопутствующим заболеваниям, доле пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС. Проводимая медикаментозная терапия также была сопоставима. В группе умерших пациентов отмечалась лишь тенденция к более частому назначению петлевых диуретиков (100% против 66% у выживших больных, $p=0,084$) и к меньшей частоте назначения ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (60% против 86% у выживших, $p=0,073$). Подгруппы

пациентов, достигших и не достигших «аритмической конечной точки», по всем указанным клиническим признакам не различались.

При сопоставлении инструментальных данных как в группах выживших/умерших пациентов, так и в группах с аритмической конечной точкой/без аритмической конечной точки не выявлено различий в длительности интервалов PQ и корригированного QT, ширине комплекса QRS на ЭКГ, величинах конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, систолического давления в легочной артерии. Средняя ФВ ЛЖ была несколько ниже в подгруппах умерших и достигших конечной аритмической точки, однако различие носило лишь характер тенденции при сравнении умерших и выживших ($p=0,093$) и было недостоверным при сравнении лиц, достигших/недостигших аритмической конечной точки (табл. 3).

По результатам холтеровского мониторирования пациенты с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Пациенты без аритмических событий (n=32)	Пациенты с аритмическими событиями (n=13)	p
ФВ ЛЖ, %	30 [25; 35]	24 [22; 32]	0,2
Мономорфные ЖЭ/полиморфные ЖЭ, число больных (% от количества в группе)	25 (78%)/7 (22%)	3 (23%)/10 (77%)	0,001
Абсолютное значение DC, мс	3,1 [1,1; 4,3]	2,9 [1,2; 4,9]	0,9
Абсолютное значение AC, мс	-6,1[-8,7; -4,0]	-6,0 [-8,3; -4,0]	1,0
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	15 (47%)	5 (38,5%)	0,8
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (28%)	5 (38,5%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	8 (25%)	3 (23%)	
Среднее значение SDNN, мс	116 [68; 158]	110 [72; 152]	0,9
Среднее значение pNN50, %	5,0 [1,0; 13,0]	4,0 [2,5; 7,5]	0,8
Среднее значение TO	0,0 [-0,01; 0,01]	0,0 [-0,01; 0,005]	0,6
Среднее значение TS, мс/RR	1,83 [0,52; 3,74]	1,54 [0,47; 3,23]	0,6
Нарушения TO, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	21 (66%)	9 (69%)	1,0
Нарушение TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	20 (57%)	8 (62%)	1,0
Нарушение TO и TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	13 (41%)	6 (46%)	0,8
Креатинин, мг/дл	1,22 [1,07; 1,51]	1,28 [1,15; 1,64]	0,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55 [45; 69]	57 [43; 66]	0,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,6; 4,5]	4,6 [4,0; 5,5]	0,026
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,96; 3,04]	3,05 [2,39; 3,68]	0,3
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,39 [0,23; 0,53]	0,46 [0,35; 0,68]	0,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,96 [0,80; 1,23]	1,14 [1,00; 1,48]	0,1

МАЭТ			Выжившие (n=35)	Умершие (n=10)	Выжившие/ умершие, p	Пациенты без аритмических событий (n=32)	Пациенты с аритмическими событиями (n=13)	Без аритмических событий/с аритмическими событиями, p
Показатель	ФА	Отведение						
МАЭТ _{max}	1/8	1	62 [43; 92]	70 [49; 99]	0,4	75 [43; 95]	62 [44; 78]	0,4
	1/32		34 [21; 50]	35 [30; 64]	0,4	35 [22; 57]	32 [21; 44]	0,3
	1/8	2	49 [34; 82]	68 [51; 98]	0,2	52 [42; 88]	60 [47; 88]	0,7
	1/32		21 [29; 42]	34 [24; 51]	0,4	31 [20; 45]	30 [22; 42]	0,9
МАЭТ ₁₀₀	1/8	1	27 [21; 38]	18 [9; 28]	0,05	25 [17; 35]	24 [19; 37]	1,0
	1/32		11 [8; 23]	16 [12; 27]	0,2	14 [9; 26]	12 [8; 25]	0,6
	1/8	2	25 [20; 33]	20 [13; 37]	0,3	25 [22; 37]	19 [13; 26]	0,04
	1/32		15 [10; 21]	12 [5; 19]	0,2	16 [10; 20]	13 [5; 19]	0,09
МАЭТ _{05:00}	1/8	1	17 [12; 31]	23 [16; 28]	0,7	18 [11; 29]	20 [16; 32]	0,2
	1/32		8 [5; 17]	11 [6; 18]	0,5	9 [6; 14]	8 [5; 23]	1,0
	1/8	2	17 [13; 22]	23 [13; 26]	0,4	18 [15; 23]	16 [10; 30]	0,9
	1/32		7 [5; 9]	10 [8; 14]	0,04	7 [5; 9]	8 [6; 24]	0,2

достоверно не различались по средним величинам максимальной, минимальной и средней ЧСС днем и ночью, суточному количеству ЖЭ и наличию эпизодов неустойчивой ЖТ. Однако, если частота выявления полиморфных ЖЭ в подгруппах выживших и умерших была сопоставима ($p=1,0$; см. табл. 3), то у больных с аритмическими событиями полиморфная ЖЭ регистрировалась достоверно чаще по сравнению с лицами, не достигшими конечной аритмической точки (77% против 22%, $p=0,001$); табл. 4.

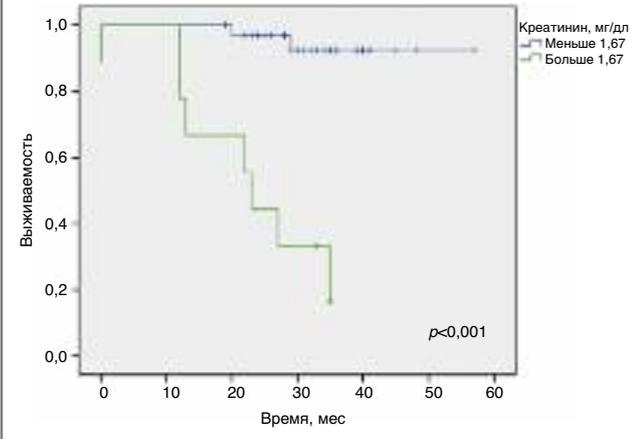
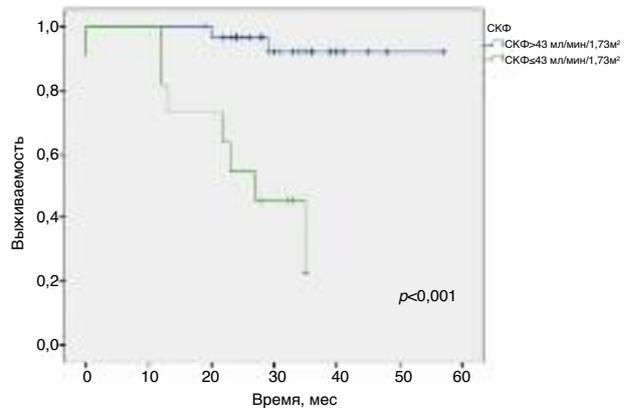
Умершие больные характеризовались более низкими средними значениями DC и более высокой частотой DC в зоне значений, соответствующих высокому риску фатального исхода (см. табл. 3), по сравнению с выжившими, то-

гда как показатели DC в группах пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, не различались (см. табл. 4). Средние значения AC в группах с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались, как и показатели ВСП (см. табл. 3, 4). У 20% пациентов, включенных в исследование, не выявлено нарушения ТРС, у 42% отмечалось нарушение турбулентности 2-го типа, у 38% – нарушение 1-го типа. У умерших пациентов показатели ТРС оказались достоверно хуже, чем у выживших: достоверно выше среднее значение TO и частота нарушения данного показателя, а также частота нарушения ТРС 2-го типа (см. табл. 4). Необходимо отметить, что за время наблюдения не умер ни один пациент, имеющий нормаль-

Таблица 6. Сравнение точности прогнозирования летального исхода и аритмической конечной точки при использовании различных лабораторных и инструментальных показателей (ROC-анализ)

Table 6. Comparison of accuracy of lethal outcome and arrhythmic endpoint prognosis when using different laboratory and instrumental parameters (ROC-analysis)

Показатель	p	AUC	Пограничное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>Летальный исход</i>					
Креатинин	<0,001	0,874	1,67 мг/дл	77,8	93,9
СКФ	0,002	0,833	42,5 мл/мин/1,73 м ²	77,8	97
DC	0,016	0,750	2,4 мс	80	69,7
ТО	0,037	0,711	0,005%	40	77,4
МАЗТ _{5:00} (2-е отведение, ФА 1/32)	0,04	0,711	8,5 мкВ	70	66,7
<i>Аритмическая конечная точка</i>					
Общий холестерин	0,026	0,727	4,18 ммоль/л	73	64

Рис. 1. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне креатинина крови выше и ниже 1,67 мг/дл.
Fig. 1. Survival curves of patients with IHD and implanted cardioverter-defibrillator (ICD) with serum creatinine level higher and lower than 1.67 mg/dl.**Рис. 2. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне СКФ выше и ниже 43 мл/мин/1,73 м².**
Fig. 2. Survival curves of patients with IHD and ICD with GFR higher and lower than 43 ml/min/1.73 m².

ную ТРС или DC в зоне низкого риска! Показатели ТРС в группах с аритмическими событиями и без таковых значительно не различались. Средние значения МАЗТ, измеренной в ранние предутренние часы (МАЗТ_{5:00}) во втором мониторинговом отведении при ФА 1/32, были достоверно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими: 10 [8; 14] мкВ против 7 [5; 9] мкВ; $p=0,04$. Однако средняя МАЗТ_{10:00}, измеренная при ЧСС 100 уд/мин или максимальной ЧСС за сутки (как правило, физическая активность), неожиданно оказалась достоверно ниже у больных с аритмическими событиями по сравнению с лицами, не достигшими конечной точки (19 [13; 26] мкВ против 25 мкВ [22; 37] во втором отведении при ФА 1/8; $p=0,04$), и также ниже, но на грани достоверности у умерших по сравнению с выжившими: 18 [9; 28] мкВ против 27 [21; 38] мкВ, первое отведение, ФА 1/8, $p=0,05$ (табл. 5).

Умершие пациенты отличались худшими показателями функции почек (достоверно более высоким средним уровнем креатинина крови и более низкой СКФ) и более низкими средними значениями липопротеидов очень низкой плотности – ЛПОНП (см. табл. 3). Больные с аритмическими событиями имели показатели почечной функции, сопоставимые с показателями у лиц, не достигших аритмической конечной точки, однако отличались достоверно более высоким уровнем общего холестерина крови (см. табл. 4).

Наибольшей точностью прогнозирования летального исхода в ROC-анализе отличались модели, включающие показатели почечной функции – креатинин и СКФ (AUC 0,874 и 0,833 соответственно). Модели, использующие неинвазивные электрофизиологические предикторы, были менее точными (AUC 0,75 для DC и по 0,711 для ТО и МАЗТ_{5:00}). DC

при чуть лучшей по сравнению с лабораторными маркерами чувствительности проигрывала последним по специфичности метода, а ТО и МАЗТ_{5:00} уступали показателям, отражающим состояние функции почек и по специфичности, и по чувствительности (табл. 6). Уровень холестерина крови 4,18 ммоль/л характеризовался 73% чувствительностью и 64% специфичностью в отношении прогнозирования риска аритмических событий (см. табл. 6).

В то же время при регрессионном анализе сам факт наличия нарушений ТРС, особенно 2-го типа, а также снижение DC менее 2,4 мс достоверно влияли на скорость наступления летального исхода, превосходя по степени увеличения риска и уровень креатинина, и СКФ. Тогда как МАЗТ_{5:00} в регрессии Кокса не продемонстрировала статистически значимого влияния на время наступления конечной точки (табл. 7). На время наступления аритмического события сильнее всего влияло наличие политопной ЖЭ, существенно опережая по степени риска концентрацию общего холестерина в крови (см. табл. 7).

Кривые выживаемости Каплана–Мейера достоверно различались в зависимости от наличия нарушений ТРС, DC в зоне высокого риска, уровней креатинина и СКФ, а для наступления аритмических событий – наличия политопной ЖЭ и уровня холестерина крови (рис. 1–6). Для выявления независимых предикторов летального исхода и аритмической конечной точки был проведен многофакторный регрессионный анализ. В уравнение линейной регрессии были включены показатели, продемонстрировавшие свою значимость при однофакторном регрессионном анализе: для летальности – уровень креатинина крови, нарушение ТРС, нарушение ТО, степень риска по DC; для аритмиче-

Рис. 3. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при нормальной и нарушенной ТРС.
 Fig. 3. Survival curves of patients with IHD and ICD with normal and impaired cardiac rhythm turbulence.

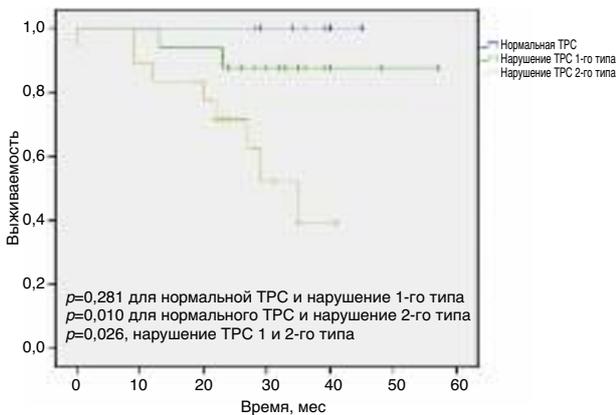


Рис. 4. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при DC выше и ниже 2,4 мс.
 Fig. 4. Survival curves of patients with IHD and ICD with deceleration capacity higher and lower than 2.4 ms.

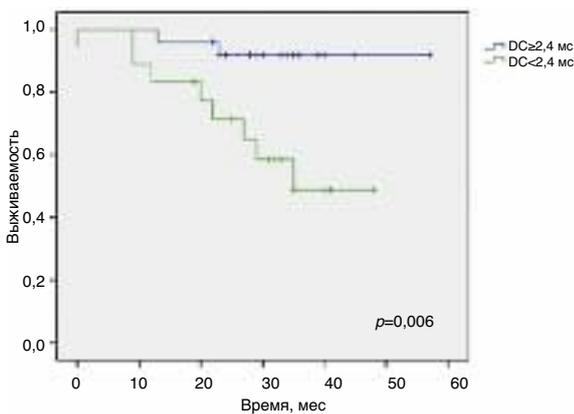


Рис. 5. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД при наличии и отсутствии политопной ЖЭС.
 Fig. 5. Arrhythmic endpoint curves in patients with IHD and ICD with polytopic ventricular extrasystoles absent or present.

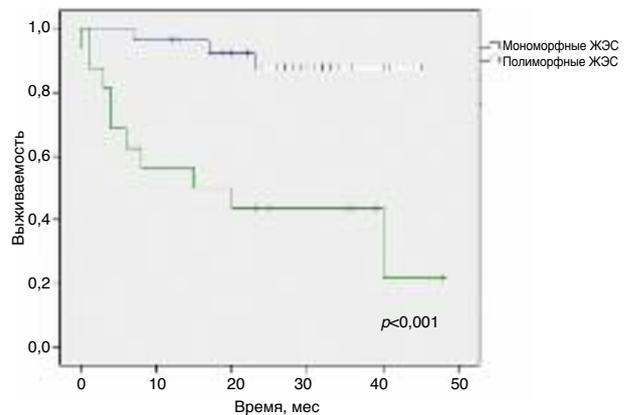
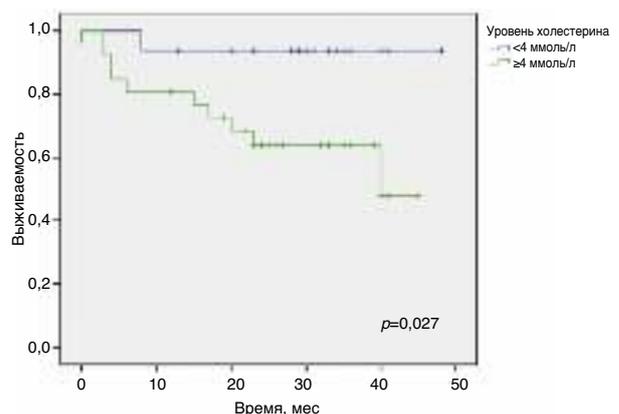


Рис. 6. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД при уровне холестерина крови выше и ниже 4 ммоль/л.
 Fig. 6. Arrhythmic endpoint curves in patients with IHD and ICD with serum cholesterol level higher and lower than 4 mmol/l.



ской конечной точки – наличие политопной ЖЭС, уровень общего холестерина. При многофакторном анализе уровень креатинина крови явился независимым фактором риска летального исхода, а независимыми предикторами наступления аритмической конечной точки (ВСС + оправданные срабатывания ИКД) оказались и наличие политопной ЖЭС, и уровень общего холестерина крови (табл. 8).

Обсуждение

В настоящей работе изучалась возможность использования неинвазивных электрофизиологических предикторов для прогнозирования результатов ИКД-терапии у пациентов с ИБС. Ранее подобные попытки в той или иной степени предпринимались в отношении МАЗТ [16–19] и показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс [16, 18]. Так в исследовании ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) отмечено, что прогностическая значимость отрицательного теста МАЗТ в отношении ВСС или мотивированного срабатывания ИКД у пациентов с ишемической кардиомиопатией составила 95% в течение 1 года [17]. В работе J.Seegers и соавт., включающей больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, среди целого ряда инструментальных и лабораторных показателей оценивались прогностическая значимость МАЗТ, измененной спектральным методом, ВСП, ТРС, DC/АС, определяемых перед имплантацией ИКД. Выявлена достоверная связь DC менее 2,2 мс с возникновением обоснованных

срабатываний ИКД, однако независимым предиктором при многофакторном анализе оказалось только количество ЖЭС в течение суток. Показатели ВРС, DC и TS ассоциировались с риском летального исхода, но при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся его единственным независимым предиктором [16]. Особенностью нашего исследования явилась однородность выборки: в исследование включались только пациенты с верифицированной ИБС и перенесенным ИМ, с синусовым ритмом, не принимающие сердечных гликозидов (фактор, влияющий на достоверность оценки МАЗТ). Важно также отметить, что определение неинвазивных электрофизиологических предикторов происходило в группе пациентов, заведомо имеющих высокий риск неблагоприятного исхода – средняя ФВ ЛЖ составила менее 30%. Вероятно, поэтому и ФВ ЛЖ, и ФК ХСН были «нивелированы» как показатели, влияющие на прогноз, поскольку исходно отбор пациентов происходил в группе высокого риска, оцениваемого преимущественно именно по данным показателям (первичная профилактика ВСС). По этой же причине исходные нарушения показателей ТРС были выявлены у 80% больных, а DC в зоне высокого и среднего риска – у 76% пациентов. Вместе с тем в очередной раз показатели вегетативного дисбаланса продемонстрировали высокое отрицательное прогностическое значение – ни один больной с нормальной ТРС и DC за время наблюдения не умер. Положительное предсказательное значение этих маркеров характери-

Таблица 7. Влияние лабораторных и инструментальных показателей на скорость наступления летального исхода и аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД (регрессия Кокса)
Table 7. Influence of laboratory and instrumental parameters on time of lethal outcome and onset of arrhythmic events in patients with IHD and ICD (Cox regression)

Показатель	<i>p</i>	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
<i>Летальный исход</i>			
Нарушение турбулентности 2-го типа	0,008	8,188	1,718–39,014
DC менее 2,4 мс	0,017	6,601	1,400–31,122
Нарушение турбулентности 1 или 2-го типа	0,012	6,156	1,502–25,231
Уровень креатинина крови	<0,0001	4,796	2,066–11,132
СКФ	0,002	0,925	0,882–0,971
мА3Т5:00 (2-е отведение, ФА 1/32)	0,127	–	
Нарушение ТО	0,186	–	
<i>Аритмическая конечная точка</i>			
Наличие полиморфной ЖЭ	0,002	7,918	1,818–39,014
Уровень общего холестерина крови	0,024	1,962	1,092–3,522

Примечание. Exp(B) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. Факторы риска аритмических событий и летального исхода от любых причин у больных с ИБС и ИКД (однофакторный и многофакторный регрессионный анализ)
Table 8. Risk factors for arrhythmic events and death from any cause in patients with IHD and ICD (uni- and multivariate regression analysis)

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	95% ДИ для β	<i>p</i>	β	95% ДИ для β	<i>p</i>
<i>Летальный исход</i>						
Креатинин крови	0,500	0,309–0,692	<0,001	0,500	0,187–0,813	0,003
Нарушение ТРС	0,235	0,77–0,393	0,004	0,087	-0,233–0,408	0,576
Риск по DC	0,218	0,065–0,371	0,006	0,060	-0,141–0,261	0,541
Нарушение ТО	0,357	0,082–0,633	0,012	-0,104	-0,617–0,409	0,677
<i>Аритмические события</i>						
Полиморфная ЖЭ	0,514	0,262–0,766	<0,001	0,442	0,215–0,669	<0,001
Уровень общего холестерина крови	0,163	0,022–0,304	0,025	0,155	0,028–0,282	0,018

Примечание: β – регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии.

зовалось умеренными специфичностью и чувствительностью для DC и низкой чувствительностью при умеренной специфичности для ТРС. При этом и ТРС, и DC влияли на время наступления летального исхода. Показатели вегетативного дисбаланса, как и в большинстве ранее опубликованных работ [21–24], в целом отражая риск наступления летального исхода, не были специфичными для аритмических событий. Очевидным выводом из этого положения является следующий: выявляя нарушения ТРС и DC, мы понимаем, что пациент находится в группе высокого риска фатального исхода, однако далеко не только имплантация ИКД способна повлиять на этот исход. Оценка маркеров вегетативной дисфункции – это лишний повод пересмотреть другие способы лечения конкретного пациента и ответить на следующие вопросы. Все ли и своевременно ли было сделано для реваскуляризации миокарда? Достигнуты ли оптимальные дозы препаратов для лечения ХСН? Компенсирован ли сахарный диабет? Достигнуты ли целевые значения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)? В нашем исследовании своевременная хирургическая или интервенционная реваскуляризация была выполнена лишь 53% больных, а 7 (88%) из 8 смертей, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами, были связаны с прогрессированием ХСН или повторным ИМ. Поэтому не кажется парадоксальным, что независимым предиктором летального исхода в этой группе пациентов, характеризующимся максимальной специфичностью среди всех оцениваемых показателей, явился уровень креатинина крови (для СКФ

специфичность в стратификации риска летального исхода составила 97%). Среди наших пациентов не было больных с «первичными» заболеваниями почек. В связи с этим нарушение СКФ можно рассматривать в рамках хронической болезни почек вследствие основного сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, уровень креатинина крови по сути явился интегральным показателем, отражающим «тяжесть пациента». В исследованиях, опубликованных ранее, неоднократно подтверждено значение креатинина или СКФ в оценке риска летального исхода в изучаемой группе больных, в том числе – перед имплантацией ИКД [25–28]. Отмечено, что при СКФ менее 30–35 мл/мин/1,73м² [29, 30], в другом исследовании – менее 60 мл/мин/1,73м² [25, 31], имплантация ИКД не улучшает выживаемости пациентов.

В отношении мА3Т полученные данные нам кажутся весьма неоднозначными: умершие пациенты исходно имели более высокие средние значения мА3Т_{5:00}, однако этот показатель характеризовался умеренными значениями чувствительности и специфичности в ROC-анализе, а при однофакторном анализе достоверно не влиял на летальный исход. Ранее мы отмечали, что показатель мА3Т_{5:00} при ИБС практически утрачивает свое предсказательное значение в плане риска летального исхода у пациентов с ФВ менее 40% [32]. В то же время для больных с хорошим прогнозом как в отношении летального исхода, так и аритмических событий в настоящем исследовании оказалось характерно наоборот повышение мА3Т при относительно высокой ЧСС (мА3Т₁₀₀). Данный факт, безусловно, нужда-

ется в уточнении. Вместе с тем похожие «парадоксальные» взаимоотношения МАЗТ, измеренной в различных обстоятельствах с помощью метода ММА, мы отмечаем и ранее у больных с дилатационной кардиомиопатией [33], а у пациентов с ИБС выявляли обратную корреляцию МАЗТ₁₀₀ с тяжестью поражения коронарного русла [9].

Среди показателей, отражающих «электрическую нестабильность миокарда», наиболее значимым оказалось наличие политопной ЖЭ, которая явилась независимым предиктором аритмической конечной точки и влияла на время ее наступления. Ранее авторами, как правило, обращалось внимание на суточное количество ЖЭ в качестве предиктора оправданных срабатываний ИКД [16]. Нам кажется обоснованным учитывать количество морфологий ЖЭ для предсказания аритмических событий у пациентов с имплантированными ИКД.

Неожиданно достоверным и независимым предиктором аритмических событий оказался уровень холестерина крови. Данный факт нам не кажется случайностью с учетом того, что аналогичные результаты получены Н.М.Неминушим и соавт. [34]. Возможная связь между уровнем холестерина и аритмическими событиями в данной группе пациентов может быть объяснена двумя обстоятельствами. Во-первых, конечно, возникновением хотя бы части аритмических событий вследствие преходящей ишемии миокарда, чаще ожидаемой у больных с более выраженным коронарным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек. В этой связи обращает на себя внимание тот факт, что в нашей группе пациентов, несмотря на то что статины принимали 98% больных, целевой уровень ЛПНП к моменту имплантации ИКД был достигнут менее чем в 25% случаев. Во-вторых, возможно, что более высокий уровень холестерина у пациентов с аритмическими событиями свидетельствует о наличии и других липидных нарушений. Речь идет прежде всего о неблагоприятном соотношении насыщенных и ненасыщенных незатерифицированных жирных кислот в миокарде больного. Как известно, снижение доли омега-3-полиненасыщенных жирных кислот повышает риск возникновения аритмий в условиях ишемии и реперфузии [35, 36]. В клинических условиях содержание омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в миокарде оценивается по омега-3-индексу эритроцитов [37]. J.Ferguson и соавт. продемонстрировали отрицательную корреляционную связь между отношением общих холестерин/липопротеиды высокой плотности (ЛПНП) и омега-3-индексом эритроцитов [38].

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

Выводы

Показатели, отражающие состояние вегетативного баланса у пациентов с ИБС и ИКД, имеют высокую отрицательную прогностическую значимость: нормальные значения ТРС, DC > 2,4 мс ассоциированы с низким риском летального исхода в течение 30 мес. При однофакторном анализе значения DC < 2,4 мс и нарушение ТРС отражают увеличение риска летального исхода в данной группе пациентов. Наиболее значимым и единственным независимым предиктором смерти в течение 30 мес у больных с ИБС и ИКД является уровень креатинина крови. Его значения выше 1,67 мг/дл позволяют предсказывать летальный исход с чувствительностью 78% и специфичностью 94%. Неинвазивные электрофизиологические показатели не продемонстрировали своего прогностического значения в плане аритмических событий. Независимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД или ВСС являются полиморфный характер ЖЭ, регистрируемой при холтеровском

мониторировании ЭКГ, и уровень холестерина крови выше 4,18 ммоль/л. Для проверки выявленных закономерностей требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Myerberg RJ, Junttila MJ. Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. *Circulation* 2012; 125: 1043–52.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36 (41): 2793–867.
- Santangeli P, Epstein AE. Sudden Cardiac Death: Lessons Learned from Cardiac Implantable Rhythm Devices. *Card Electrophysiol Clin* 2017; 9 (4): 749–59.
- Katritsis DG, Auricchio A. Do We Need an Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention in Cardiac Resynchronization Therapy Patients? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7 (3): 157–8.
- Beggs SAS, Gardner RS, McMurray JJV. Who Benefits From a Defibrillator-Balancing the Risk of Sudden Versus Non-sudden Death. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15 (6): 376–89. DOI: 10.1007/s11897-018-0416-6
- Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A et al. Israeli Working Group of Pacing and Electrophysiology. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Heart Rhythm* 2015; 12 (12): 2426–33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.020
- Van Rees JB, Borleffs CJ, van Welsenes GH et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart* 2012; 98 (11): 872–7.
- Rodríguez-Mañero M, Abu Assi E, Sánchez-Gómez JM et al. Comparative Evaluation of Four Risk Scores for Predicting Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69 (11): 1033–41.
- Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Вестн. аритмологии*. 2010; 62: 26–31. [Okisheva E.A., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Pokazateli turbulentnosti ritma serdtsa i mikrovol'noy alternatsii zubtsa T u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda. *Vestn. aritmologii*. 2010; 62: 26–31 (in Russian).]
- Громова О.И., Кузнецова Е.В., Хоцянн Ч.В., Голухова Е.З. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2015; 3: 26–41. [Gromova O.I., Kuznetsova E.V., Khotsyanian Ch.V., Golukhova E.Z. Prognosticheskie vozmozhnosti markerov elektricheskoi nestabil'nosti miokarda u bol'nykh ishemichekoi bolezni'u serdtsa. *Kreativnaia kardiologija*. 2015; 3: 26–41 (in Russian).]
- Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М., 2013. [Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Golitsyn S.P. et al. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulatsii po provedeniiu klinicheskikh elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablatzii i implantatsii antiaritmicheskikh ustroystv. Moscow, 2013 (in Russian).]
- Maron BJ. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445–56.
- Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1533–65.
- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674–81.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА, 2007. [Gerasimov A.N. Meditsinskaya statistika. Moscow: MIA, 2007 (in Russian).]
- Seegers J, Bergau L, Expósito PM et al. Prediction of Appropriate Shocks Using 24-Hour Holter Variables and T-Wave Alternans After First Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016; 118 (1): 86–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.016
- Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM et al. 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; 53 (6): 471–9.

18. Średniawa B, Kowalczyk J, Lenarczyk R et al. Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Kardiol Pol* 2012; 70 (5): 447–55.
19. 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; 110: 1885–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143160.14610.53
20. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (12): 1410–9.
21. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1353–65.
22. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77 (2): 432–8.
23. Bauer A, Barthel P, Schneider R et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 576–83.
24. Bauer A, Barthel P, Müller A et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol* 2009; 42 (6): 597–601.
25. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (17): 1647–55.
26. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012; 9: 42–6.
27. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. MADIT-II Investigators Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 288–96.
28. Kraier K, Scholten MF, Tijssen JG et al. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. *Europace* 2014; 16 (1): 40–6.
29. Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (7): 1119–27.
30. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006; 98 (4): 485–90.
31. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (1): 32–9.
32. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернции зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011 (3): 59–70. [Okisheva E.A., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniia v otsenke mikrovol'noi al'ternatsii zubtsa T i turbulentnosti ritma serdtsa u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2011 (3): 59–70 (in Russian).]
33. Седов А.В., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией. Рос. кардиол. журн. 2017; 2: 50–61. [Sedov A.V., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Neinvazivnye elektrofiziologicheskie markery vysokogo riska fatal'nykh sobytii u bol'nykh s dilatatsionnoi kardiomiopatiei. Ros. kardiol. zhurn. 2017; 2: 50–61 (in Russian).]
34. Неминуший Н.М., Михайличенко С.И. Качество жизни пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, основные предикторы ИКД-терапии. Вестн. аритмологии. 2018; Прил. Сборник тезисов XIII международного конгресса «Кардиостим»; с. 100. [Neminushchii N.M., Mikhailichenko S.I. Kachestvo zhizni patsientov s implantiruemyimi kardioverterami-defibrillatorami, osnovnye prediktory IKD-terapii. Vestn. aritmologii. 2018; Pril. Sbornik tezi- sov XIII mezhdunarodnogo kongressa "Kardiostim"; s. 100 (in Russian).]
35. Biscione F, Totteri A, De Vita A et al. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl.): 53–9.
36. Chattipakorn N, Settakorn J, Petsophonakul P et al. Cardiac mortality is associated with low levels of omega-3 and omega-6 fatty acids in the heart of cadavers with a history of coronary heart disease. *Nutr Res* 2009; 29 (10): 696–704.
37. Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С. и др. Омега-3 индекс эритроцитов как показатель, отражающий содержание полиненасыщенных жирных кислот в миокарде больных ишемической болезнью сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 5 (1): 18–22. [Gavva E.M., Tsaregorodtsev D.A., Mamedov I.S. et al. Omega-3 indeks eritrotsitov kak pokazatel', otrazhaushchii sodержanie polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v miokarde bol'nykh ishemic-heskoj bolezni'u serdtsa. Kardiologiya i serdechno-sosudistaia khirurgiia. 2012; 5 (1): 18–22 (in Russian).]
38. Ferguson JJ, Veysey M, Lucock M et al. Association between omega-3 index and blood lipids in older Australians. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 233–40. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.010

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мельник Наталья Валерьевна – ассистент каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: natali-m05@mail.ru

Царегородцев Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Ильич Илья Леонидович – зав. кардиохирургическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. В.М.Буянова»

Хамнагадаев Игорь Алексеевич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистой хирург кардиохирургического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. В.М.Буянова»

Natalia V. Melnik – Teaching Assistant at Department of Faculty Therapy №1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: natali-m05@mail.ru

Dmitrii A. Tsaregorodtsev – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine №1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,

Ilya A. Ilych – Head of Cardiac Surgery Department, V.M.Buyanov City Clinical Hospital

Igor A. Khamnagadaev – Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon in Cardiac Surgery Department, V.M.Buyanov City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019