

На правах рукописи

ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА

**Прогностическое значение турбулентности сердечного ритма
сердца у больных с ишемической болезнью сердца с
желудочковой экстрасистолией**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Официальные оппоненты:

- Шапошник Игорь Иосифович – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный кардиолог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска.

- Хасанов Нияз Рустемович - профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «27» сентября 2017 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 201_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности. Несмотря на внедрение современных средств диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от инфаркта миокарда в постинфарктном периоде от различных сердечно-сосудистых событий остается достаточно высокой. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма [Stein P. K. et al., 2010; Li-na R. et al., 2012]. Наблюдательные исследования 1970-80 гг. показали взаимосвязь между желудочковым автоматизмом и смертностью пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС): риск внезапной смерти возрастает с учащением и полиморфизмом ЖЭ или наличием нестабильной желудочковой тахикардии [Chen H.Y. et al., 2010]. При этом сохраняется высокая частота внезапной коронарной смерти [Олейников В.Э. и соавт., 2010], что обуславливает необходимость проведения лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

В 1999 году было научно обосновано представление о турбулентности сердечного ритма (ТСР), которое отражает кратковременное урежение ритма сердца с его последующим учащением после желудочковой экстрасистолы [Schmidt et al., 1999]. Было показано, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом наблюдается снижение данного параметра, что свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске пациентов [Barutcu A. et al., 2014]. Однако, до сих пор не ясно, отражает ли патологическая турбулентность сердечного ритма повышенный кардиоваскулярный риск у больных без инфаркта миокарда в анамнезе [Авдеева М.В. и соавт., 2012].

В последнее время изучается влияние различных препаратов на ТСР. F-ингибиторы – это новый класс антиангинальных препаратов, представителем которого является ивабрадин. Известно, что ивабрадин положительно влияет на вариабельность сердечного ритма, снижает желудочковую эктопическую активность [Белоусов, Ю.Б. и соавт., 2006; Sahiner L. et al., 2012]. В то же время влияние ивабрадина на ТСР остаётся неизученным.

Цель исследования

Оценить турбулентность сердечного ритма как фактора риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и влияние f-ингибитора ивабрадина на его параметры в острой фармакологической пробе.

Задачи исследования

1. Представить клинико-функциональную характеристику пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения, у которых было

проведено Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ РБ №21 г. Уфа.

2. Исследовать у больных ишемической болезнью сердца способность показателей турбулентности сердечного ритма отражать общую и сердечно-сосудистую смертность в течение 5-летнего периода наблюдения.

3. Разработать математические модели оценки риска смерти у больных ИБС в зависимости от показателей турбулентности ритма сердца.

4. Изучить влияние f-ингибитора ивабрадина на турбулентность сердечного ритма и частоту желудочковой экстрасистолии у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе изучены особенности турбулентности сердечного ритма в зависимости от пола и возраста пациентов с учетом клинических и лабораторных параметров. Изучены особенности турбулентности и для больных с инфарктом миокарда в анамнезе. Впервые установлена взаимосвязь между параметрами турбулентности сердечного ритма и первичными и конечными точками у больных ишемической болезнью сердца в течение 5-летнего периода. Создана компьютерная модель оценки риска смерти у больных с желудочковой экстрасистолией с турбулентностью сердечного ритма (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016662908 от 25.11.2016г). Впервые проведено изучение влияния ингибитора f-канала ивабрадина на показатели турбулентности ритма сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов ИБС по материалам кардиологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы за 2010-2011 гг. изучена взаимосвязь турбулентности сердечного ритма и клинико-лабораторных показателей больных ИБС. На основе полученных данных разработана математическая модель оценки риска смерти у больных ИБС и желудочковой экстрасистолии, с созданием программного обеспечения для оптимизации антиаритмической терапии, получено авторское свидетельство. Оценено влияние ивабрадина на турбулентность сердечного ритма для дополнительной характеристики данного препарата.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней БГМУ, внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы. Разработанную компьютерную программу (свидетельство о

государственной регистрации программы ЭВМ № 2016662908 от 25.11.2016г) планируется внедрить в программу обработки данных ХМ ЭКГ «КТ-Result» фирмы «ИНКАРТ» и использовать в отделении функциональной диагностики ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология. Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых по проблеме влияния ТСР на прогноз у больных ИБС и оценке влияния различных лекарственных средств на параметры ТСР. Первый этап исследования состоял в поиске и анализе литературных данных, подтверждающих влияние ТСР на прогноз у больных ИБС без ИМ в анамнезе. Было проведено ретроспективное исследование 3020 историй болезней пациентов ИБС с анализом результатов исследований 24ч Холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ), проходивших лечение в отделении кардиологии ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфа в 2010-2011 годы. ХМ ЭКГ осуществлялось с помощью аппарата Холтеровского мониторирования «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)» ("ИНКАРТ", г. Санкт-Петербург) в течение 24ч. Термин ТСР применяется для описания краткосрочных колебаний в продолжительности синусового цикла, которые следуют после ЖЭ и определяется обычно после ХМ ЭКГ. ТСР описывается двумя параметрами: начало турбулентности (Turbulence onset-TO) и наклон кривой турбулентности (Turbulence slope-TS). TO рассчитывается по следующей формуле: $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1) (RR_2 + RR_1) \times 100 (\%)$, где RR_2 и RR_1 – интервалы перед ЖЭ, RR_1 и RR_2 -два RR интервала, следующие сразу за компенсаторной паузой. TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR интервалов после ЖЭ. $TO < 0\%$ и $TS > 2,4$ мс/RR интервала считаются показателями в норме (nTS и nTS соответственно).

Методы статистической обработки. Данные обрабатывались в программе Statistica 11.0. Для проведения анализа выживаемости рассматривались несколько видов регрессионных моделей: логлинейная, модель пропорциональных рисков Кокса, ускоренной жизни и экспоненциальная. Рассчитывались бинарные регрессии (logit, probit, extreme value). Селекция математических моделей проводилась с помощью критериев Акайке, Шварца и Хана-Квина. Данные определялись как средние \pm средняя квадратичная ошибка средней. Значимость коэффициентов моделей определялась с помощью t -критерия Стьюдента для уровне значимости $p < 0,05$ и с помощью коэффициент Макфаддена. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту

1. Общая смертность у больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией в группе пациентов с патологическим показателем наклона турбулентности по сравнению с нормальным наклоном турбулентности, стала расходиться с 3 по 5-й годы наблюдения с увеличением риска смерти в 11,6-4,99 раз. Выживаемость снижалась в значительной степени у больных с инфарктом миокарда в анамнезе с патологическим наклоном турбулентности, и в меньшей - при нормальном значении наклона турбулентности.
2. Патологический наклон турбулентности увеличивал риск сердечно-сосудистой смерти в 1,547 раза; у больных с инфарктом миокарда в анамнезе - в 1,67 раз (ДИ 0,85-1,84). Сочетание патологического наклона турбулентности и начала турбулентности увеличило риск сердечно-сосудистой смерти в 1,55 раза.
3. В остром фармакологическом тесте у больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией ивабрадин в дозе 7,5 мг в сутки не изменил количество экстрасистол, в то же время улучшил изначально патологический повышенный показатель начала турбулентности на 11%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов в данной работе обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением описательной статистики, параметрических и непараметрических методов, согласованностью с результатами опубликованных ранее исследований с позиции доказательной медицины.

Основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 15 публикациях, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Разработана компьютерная программа оценки риска смерти у больных с желудочковой экстрасистолией с турбулентностью сердечного ритма (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016662908 от 25.11.2016г.). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013), Форуме молодых кардиологов (Рязань, 2016), V Международном молодежном медицинском конгрессе (Москва, 2013), 81-ой Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), 1th International Workshop on Technologies of Digital Signal Processing and Storing (DSPTech'2015, Ufa, Russia), 17-ом Конгрессе РОХМиНЭ (Российское общество Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии; Сочи, 2016), Европейском конгрессе кардиологов 2016 (ESC CONGRESS 2016, Rome) с постерным

докладом. Аprobация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по кардиологии ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» 03.06.2016 г. (протокол № 2). Экспертный совет по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам БГМУ одобрил проведение данного диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации используются в учебном процессе и включены в лекционный курс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Разработанную компьютерную программу планируется внедрить в программу обработки данных ХМ ЭКГ «КТ-Result» фирмы «ИНКАРТ» и использовать в отделении функциональной диагностики ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе клинического материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе. Автором лично проведен ретроспективный анализ более 3000 историй болезней, проведено и проанализировано 28 результатов Холтеровского мониторирования. Статистическая обработка данных и математическое моделирование были проведены совместно с сотрудниками кафедры информатики и робототехники Уфимского государственного авиационно-технического университета.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.05 – Кардиология. Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний». Номер государственной регистрации темы АААА-А16-116081210004-2.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследования и положения диссертации изложены в 15 публикациях, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

В работе использованы данные историй болезней 3020 пациентов с ИБС, мужчин и женщин, проходивших лечение на базе отделения кардиологии ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфа в 2010-2011 годы. В исследование включены пациенты ИБС с функциональным классом (ФК) III как с ИМ в анамнезе, так и без него.

Критериями включения пациентов в исследование были: установленный диагноз ИБС в соответствии с критериями ВНОК, 2008г.; наличие у пациентов желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по данным 24ч записи ЭКГ, отвечающих следующим требованиям [31]; RR интервалы менее 2000 и более 300 мс; ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами менее 200 мс; ЖЭ с отклонением менее 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов; ЖЭ с индексом преждевременности более 20% и постэктопическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более; возраст < 75 лет; пациенты на момент исследования получали постоянную антиангинальную терапию; отсутствие критериев исключения.

Критерии не включения: установленный электрокардиостимулятор, хроническая сердечная недостаточность IIб-III стадий, постоянная/персистирующая формы фибрилляции и трепетания предсердий, АВблокада 2-3 степеней, синдром слабости синусового узла, полные блокады ножек пучка Гиса, ЧСС >80 уд/мин; клапанная патология сердца, кардиомиопатии, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем, наркомания, патология центральной нервной системы, онкологические, метаболические, инфекционные, психические и др. заболевания, травмы головного мозга, депрессия, эпилепсия, деменция, транзиторная ишемическая атака, нарушение мозгового кровообращения.

Всем больным было проведено ХМ ЭКГ. По результатам анализа были сформированы 2 группы: группа наблюдения (205 человек), куда вошли пациенты ИБС с ЖЭ, у которых можно было выявить ТСР, и контрольная (200 человек) – без ЖЭ. В конце исследования по причине недоступности выбыло 32 пациента из группы наблюдения и 27 - из контрольной; доступных для анализа отдалённых результатов осталось по 173 пациента в каждой группе. Затем в 2015г. проведен анализ отдалённых результатов посредством телефонных контактов и анализа баз данных.

Пациентам обеих групп ранее было назначено лечение, предусмотренное стандартами современных рекомендаций. Все имеющиеся сопутствующие заболевания в момент исследования были вне обострения. Характеристика исследуемых групп пациентов

приведена в таблице 1. Группы достоверно не отличались и были сопоставимы по представленным показателям, в том числе по количеству внутрикоронарных вмешательств, числу перенесённых ИМ, артериальной гипертензии, ОНМК и сахарного диабета в анамнезе, уровню общего холестерина крови и показателю фракции выброса левого желудочка.

Таблица 1. Характеристика исследуемого контингента группы наблюдения и контрольной группы

Параметры	Группа наблюдения (n=173)	Контрольная группа (n=173)	p
Возраст, лет	67,06±0,79	66,32±0,89	0,111
Пол (м/ж), чел	106/67	109/64	
Рост, см	169,6±1,8	171,96±1,27	0,084
Вес, кг	84,6±3,0	89,7±3,7	0,061
ИМТ, кг/м ²	29,4±0,89	30,2±1,13	0,072

Результаты и их обсуждение

Целью настоящего исследования явилось улучшение диагностики ИБС путём исследования прогностической значимости ТСР у больных ИБС как кардиоваскулярного фактора риска и исследования влияния на него f-ингибитора ивабрадина. Нами проведено ретроспективное исследование 3020 результатов исследований 24ч ЭКГ мониторинга у пациентов ИБС в ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфа, проходивших лечение в отделении кардиологии в 2010-2011 годы. В исследование включались больные ИБС, стенокардией напряжения ФК III как с ИМ в анамнезе, так и без него. Больным было проведено обследование в соответствии с медико-экономическими стандартами: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография. Всем больным было проведено ХМ ЭКГ.

В группе наблюдения у пациентов определялись ЖЭ с частотой 176,9±18,8/сут, с возможностью определения параметров ТСР. Группа наблюдения разделена на 2 части в зависимости от наличия перенесённого ИМ в анамнезе. В контрольной группе у пациентов ИБС ЖЭ отсутствовали. Сравнение группы наблюдения и контрольной группы выявило сопоставимость их между собой по основным витальным параметрам. Группы не отличались по возрасту, полу, весу и росту пациентов (p>0,05). Группа наблюдения была исследована в зависимости от показателей ТСР, а обе группы – от наличия перенесённого в анамнезе ИМ. В дальнейшем проводилось сравнение общей и сердечно-сосудистой выживаемости в обеих группах.

В группе наблюдения ЖЭ в 87% случаев были полиморфными. Moulton et al. в 1990 г. выявили корреляцию между полиморфными ЖЭ и структурными изменениями в сердце при помощи регистрации стандартной ЭКГ у пациентов, готовящихся к коронароангиографии. Полиморфные ЖЭ коррелируют с дисфункцией левого желудочка и общей смертностью [Lin C. Y., 2015]. Еще B. Lown и M. Wolf (1971) описали полиморфные ЖЭ у больных в раннем пост-ИМ периоде как фактор риска внезапной сердечно-сосудистой смерти. У здоровых лиц частые или полиморфные ЖЭ также значительно повышают риск внезапной смерти при наблюдении в течение 6,5 лет [Abdalla I.S. et al., 1987]. В нашем исследовании в группе наблюдения 5-летняя общая смертность была значительно выше, чем в контрольной (26,6% против 21,4%), также как и сердечно-сосудистая (19,1% против 13,3%) - рис. 1.

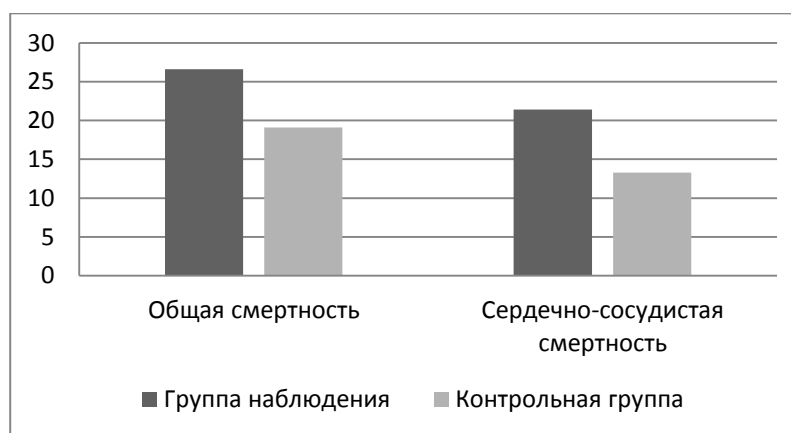


Рис. 1. Уровни общей и сердечно-сосудистой смертности в обеих группах на 5-ом году наблюдения.

Ишемия миокарда у пациентов с ИБС может вызвать гетерогенность миокарда во время возбудимости и рефрактерности, что, возможно, и вызывает полиморфную ЖЭ и повышает риск внезапной смерти [Hoshida K. et al., 2013]. Таким образом, наличие полиморфных ЖЭ является независимым фактором риска развития внезапной и сердечно-сосудистой смерти, увеличения как общей, так и сердечно-сосудистой смертности, впервые возникших фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [Ozawa K. et al., 2013], снижения ФВ ЛЖ [Martinez J.P. et al., 2010], частотой госпитализаций как у пациентов с ИБС и ПИКС, так и у пациентов без ИМ в анамнезе [Lee G.K. et al., 2012]. Поэтому коррекция ЖЭ, как фактора риска сердечно-сосудистой недостаточности, внезапной и общей смертности медикаментозно или с помощью абляции, может представлять большой потенциал в плане их профилактики [Vaman T.S. et al., 2010; Dukes J.W. et al., 2015].

В дальнейшем проведено изучение влияния ТСР на прогноз выживаемости у пациентов с ЖЭ, у которых было возможно определение ТСР. После первичного обследования пациентов со стабильной стенокардией напряжения проведено 5-летнее

наблюдение и фиксация конечных точек – общей и сердечно-сосудистой смерти. Смертность также распределялась в зависимости от наличия ИМ в анамнезе и нормального (nTS) или патологического значения TS (pTS) – таблица 2.

Таблица 2. Общая смертность за 5-летний период наблюдения

Модель ТСП	п, чел.	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Всего	173	10(5,8%)	11(6,4%)	9(5,2%)	12(6,9%)	4(2,3%)
ИМ+nTS	106	0 (0%)	6(5,7%)	6(5,7%)	6(5,7%)	3(2,8%)
ИМ+pTS	30	8(26,7%)	5(8,3%)	0(0%)	4(13,3%)	1(3,3%)
Нет ИМ+nTS	30	2(6,7%)	0(0%)	2(6,7%)	0(0%)	0(0%)
Нет ИМ+pTS	7	0(0%)	0(0%)	1(14,3%)	2(28,6%)	0(0%)

Расхождение кривых смертности больных с pTS и nTS в группе наблюдения определялось с 3-го года наблюдения. Аналогичные данные были получены для постинфарктных больных еще в 1999г., когда Schmidt et al. в 22-месячном обследовании у 557 пациентов с ИБС и ПИКС выявили, что pTS увеличивала риск общей смертности в 3,2 раз [Schmidt et al., 2000]. Дальнейшие исследования подтвердили роль pTS как фактора риска внезапной смерти: в 33-месячном исследовании FINGER (FINland and GERmany Post-infarction) наличие pTS у пациентов с сохранной фракцией выброса ассоциировалось с увеличением общей смертности в 3,2 раз [Makikallio et al., 2005].

Создание математических моделей выживаемости по данным 1, 2, 3, 4 и 5-летнего наблюдения после первичного определения ТСП показало отсутствие различий между группами пациентов с nTS / pTS через 1 и 2 года наблюдения ($p>0,05$), но достоверно стали различаться через 3-5 лет наблюдения: на 3 год наблюдения риск смерти увеличился в 11,59 раз ($p=0,0002$), на 4 год – в 4,53 раза ($p=0,002$), а на 5 год наблюдения – в 4,994 раза ($p=0,00002$). Следует отметить более высокие цифры риска смертности по сравнению с аналогичными в исследовании FINGER и др., что может быть связано с тем, что в нашем исследовании проводился анализ не только внезапной, но и общей, и сердечно-сосудистой смертности.

Моделирование динамики смертности показало различную динамику выживаемости в 5-летнем периоде от момента обследования в зависимости от наличия nTS / pTS. В частности, у пациентов с nTS риск смерти до 15 мес оказался минимальным, значительно возрастал в период 30-45 мес, а с pTS – минимален до 15 мес, умеренно увеличивался в 30-45, и максимальные значения определялись после 45 месяцев. Кривые выживаемости расходились после 2-го года наблюдения.

В большинстве крупных исследованиях период наблюдения длился от 12 до 47 месяцев. В нашем исследовании наличие рТС достоверно повышало риск внезапной смерти в 11,59 раз, начиная с 36 месяца наблюдения. В 33-месячном исследовании FINGER рТС увеличивал общую смертность у пациентов с ПИКС лишь в 3,2 раз [Makikallio et al., 2005], а в исследовании ISAR-HRT (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk by HRT), наличие TCP 2 класса, куда входит и рТС, к 22 месяцу наблюдения общую смертность у пациентов с ПИКС повышало в 5,9 раз [Miwa Y. et al., 2012].

Как описано ранее, TCP мало изучена у больных без перенесенного ИМ в анамнезе. В нашем исследовании у больных без ПИКС было рассмотрено влияние рТС на общую смертность. На рисунках 2-3 приведены кривые выживаемости и кривая Каплана-Майера при разделении на группы с nTS и рТС в зависимости от наличия ПИКС и графики общей смертности в этих же группах. Общая смертность у больных с ПИКС и рТС была достоверно выше, чем в больных с nTS уже с первого года наблюдения. В исследованиях MPIP, EMIAT и ISAR-HRT кривые смертности также достоверно расходились уже с первого месяца наблюдения в зависимости от категории TCP [Miwa Y. et al, 2012]. Общая же смертность в группе больных без ПИКС достоверно расходилась с 3 года наблюдения.

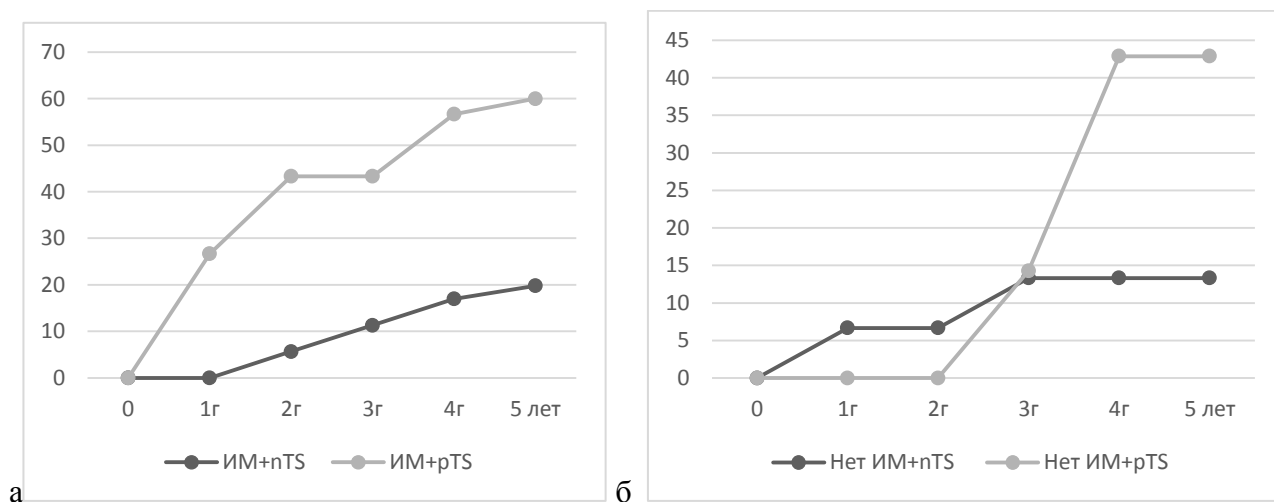


Рис. 2. Пятилетняя общая смертность у больных с ПИКС и с рТС и nTS (а) и у больных без ПИКС и с рТС и nTS (б), %.

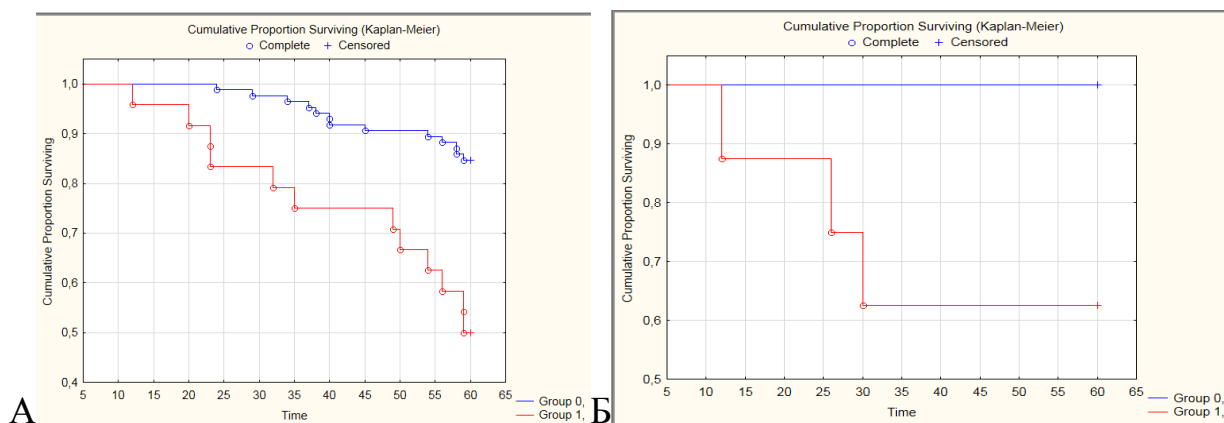


Рис. 3. А - кривая выживаемости Каплана-Майера в группах при наличии ПИКС и с nTS (график сверху) и pTS (график снизу). Б - кривая выживаемости Каплана-Майера у больных без ИМ с nTS (график сверху) и pTS (график снизу).

Согласно полученным нами данным, наличие pTS вне зависимости от наличия/отсутствия ИМ в анамнезе, увеличивало риск общей смертности, кривые расходились с 1-года наблюдения у больных с ПИКС и с 3-го года наблюдения у больных без ИМ в анамнезе. Известны данные о влиянии pTS на прогноз у больных с ишемической и неишемической кардиомиопатией: в исследовании MUSIC (Muert eSubitaen Insufficiencia Cardiaca) наличие pTS увеличивало риск внезапной смерти [Cygankiewicz et al., 2008]. Аналогичные данные были получены и в GISSI-HF (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopra vvivenz anell 'Infarto Miocardico Heart Failure) [Huikuri et al., 2010]. Однако в доступных литературных источниках влияние pTS на общую смертность не было найдено. Возможно, что влияние pTS на смертность у больных с ИБС, но без ПИКС, связано также с высоким уровнем в России СС смертности [Беленков Ю.Н. и соавт., 2015].

Аналогично общей, был проведен расчёт риска сердечно-сосудистой смертности и созданы кривые выживаемости Каплана-Майера как во всей группе, так и в зависимости от наличия перенесённого в анамнезе инфаркта миокарда. Вначале была рассмотрена модель влияния ТО на риск сердечно-сосудистой смерти за 5-летний период. При этом достоверность различий в паре nТО/pТО не была получена ($p=0,58$). При оценке влияния pTS на СС смертность выявлено, что наличие pTS увеличивает её риск смерти в 1,547 раза (ДИ 95%, 1,06-2,26); у больных с ИМ в анамнезе - в 1,67 раз (ДИ 0,86-1,84) - таблица 3. Аналогичные данные были получены для постинфарктных больных Schmidt et al. когда в 22-месячном обследовании у 557 пациентов ИБС и наличием ПИКС выявили, что pTS ассоциировался с увеличением риска общей смертности в 3,2 раза [Schmidt et al., 1999].

На следующем этапе был рассчитан риск СС смерти при сочетании pTS+pТО против nTS+nТО. При этом риск смерти оказался выше, чем при pTS и тем более pТО в

отдельности. Наличие рТС и рТО вместе увеличивало риск СС смертности в 1,55 раз (ДИ 0,87-2,76). Эти результаты несколько меньше, чем в литературных данных: в 33-месячном исследовании FINGER наличие рТС увеличивало риск внезапной смерти у пациентов с ПИКС лишь в 2,9 раз [Cygankiewicz I. et al., 2013], а в исследовании REFINE (Risk Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation) наличие ТСР 2 категории, куда входят и рТС и рТО, в 2,9 раз повышало риск ВС к 47 месяцу наблюдения [Ehner et al., 2007].

Таблица 3. Риск и достоверность моделей сердечно-сосудистой смертности сравнения групп рТС/пТС

Параметры моделей смертности	СС смертность	ПИКС	ИБС
n	173	133	40
Риск	1,547	1,67	-
ДИ	1,058-2,263	1,09-2,54	-
p	0,024	0,018	0,14

На основе полученной математической модели оценки риска смерти было создано программное обеспечение расчета риска внезапной смерти на основании показателей ТСР. Программа позволяет стратифицировать риск смерти у больных ИБС с ЖЭ на основе анализа ТСР и может использоваться кардиологами и терапевтами в условиях поликлиники и стационара. Она обладает интуитивно-понятным интерфейсом (рис. 4). Получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016662908 от 25.11.2016г.

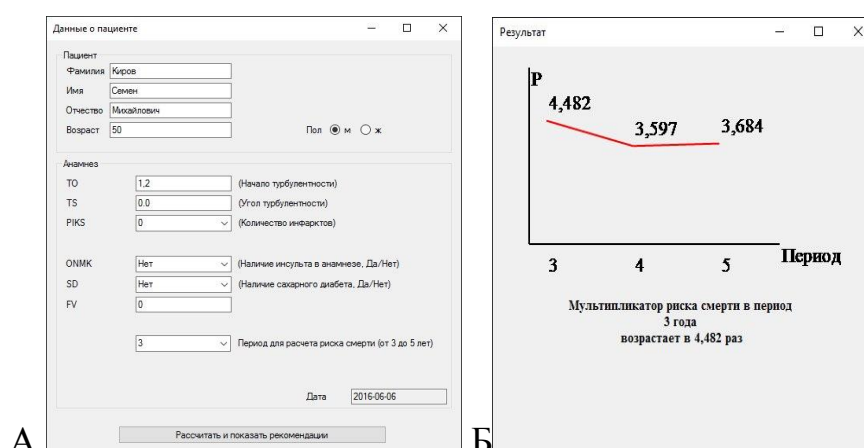


Рис. 4. Заполнение данных о пациенте (А) и результаты расчета риска смерти (Б) в программе.

Поскольку была показана высокая предикторная эффективность параметра pTS в общей смертности, а pTS и pTO - СС смертности, то возможно использовать лекарственные средств для влияния на TSP с целью снижения СС и общей смертности.

На втором этапе исследования в остром фармакологическом тесте был изучен эффект f-ингибитора ивабрадина per os на TSP у 23 больных группы наблюдения. Тесту предшествовал отмывочный период – производилась отмена бета-блокаторов, которые принимали 100% пациентов, на период не менее двух с половиной дней. Соответственно через 2 дня начиналось само исследование. Пациентам проводилось исследование TSP с помощью аппарата 24-часового ЭКГ-мониторирования «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)». Через 3 часа после начала регистрации ЭКГ пациент принимал исследуемый препарат: ивабрадин («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг per os.

При исследовании влияния ивабрадина на TSP в остром фармакологическом тесте было показано, что он достоверно не изменил число ЖЭ, наблюдалась лишь тенденция к снижению (до приема: $25,6 \pm 7,3$ /час, после - $24,8 \pm 13,2$; $p=0,13$). Средний показатель TS до приема препарата составил $12,2 \pm 2,8$ мс/RR, после приема - $15,6 \pm 4,0$ мс/RR ($p=0,45$). Таким образом, показатель TS не являлся патологическим, однако наблюдался тренд к его изменению в «положительную» сторону на 27,9% (табл. 5). Выявлено, что средний показатель TO до приема ивабрадина составил $-1,25 \pm 0,4\%$, после приёма препарата он снизился до $-2,84 \pm 0,8\%$ ($p=0,049$). Доля пациентов с патологическим TO составила 33,3% до приема ивабрадина, а после снизилась до 22,2%. Таким образом, ивабрадин 7,5 мг per os достоверно улучшал показатель TO - частота встречаемости pTO уменьшилась на 11% ($p=0,049$).

Таблица 5. Динамика показателей TO, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приёме приема ивабрадина

Параметры	До приема ивабрадина	После	p
TO, %	$-1,3 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 0,8$	0,049
TS, мс/RR	$12,2 \pm 2,8$	$15,6 \pm 4,0$	-0,45
ЖЭ, п/час	$25,6 \pm 7,3$	$24,8 \pm 13,2$	0,13

Возможно, положительное влияние ивабрадина на TO объясняется тем, что этот параметр связан с тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия [Цветникова и др., 2008]. Преждевременное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца вследствие чего

снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка-Старлинга). Ивабрадин же селективно ингибирует ионный ток в If-каналах синусового узла без влияния на инотропную функцию сердца и увеличивает диастолу [Zareba et al., 2014], в период которой происходит снабжение миокарда кислородом.

Существуют данные о том, что пейсмекерный канал в определённых концентрациях находится в миокарде желудочков [Kuwabara Y et al., 2013]. Более того, при его дисрегуляции данный ионный канал способен вызывать эктопическую пейсмекерную активность, которая может выражаться, например, в виде желудочковой экстрасистолии или желудочковой экстрасистолии [Fenske S. et al., 2013]. Такая активность может увеличиваться при некоторых патологических состояниях, таких как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и синусовая тахикардия.

Получены данные об умеренном уменьшении частоты ЖЭ под действием ивабрадина [Суровцева и соавт., 2012], однако в нашем исследовании их частота достоверно не уменьшилась, что может быть связано с недостаточным количеством пациентов в выборке. Также недавно в исследовании Ertugrul Kurtoglu et al. (2014) были показаны данные о положительном влиянии ивабрадина на вариабельность ритма сердца, однако, как известно, наличие частой ЖЭ является препятствием для оценки ВРС [Бабунц и соавт., 2011]. Поэтому нами использована модель острого фармакологического теста для оценки влияния ивабрадина на параметры ТСР. Ивабрадин 7,5 мг per os показал тенденцию к улучшению TS и достоверно уменьшил показатель ТО после его приёма. Вопрос, в какой степени ивабрадин улучшает показатели ТСР при длительном приёме остаётся открытым и требует соответствующих клинических исследований.

Таким образом, в проведенном исследовании у пациентов с ИБС при длительном 5-летнем наблюдении было показано повышение общей (26,6% против 21,4%) и сердечно-сосудистой (19,1% против 13,3%) смертности у пациентов с частыми желудочковыми экстрасистолами. У пациентов с патологическими показателями TS в сравнение с нормальными кривые выживаемости стали различаться с 3-го года наблюдения, и характер кривой смертности также различался. Как при наличии инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,00026$), так и без него ($p=0,00318$), на основании анализа кривых Каплана-Майера, кривые выживаемости по моделям nTS/pTS различались между собой. Наличие pTS также увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти у всех больных ИБС и в большей степени у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. Сочетание pTS и pTO ещё больше увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти. F-ингибитор ивабрадин 7,5 мг в остром фармакологическом тесте не повлиял на частоту желудочковых экстрасистол, но улучшил

показатель ТО турбулентности ритма сердца. Полученные данные позволяют изучить выживаемость больных с желудочковой экстрасистолией, прогностическую значимость показателей турбулентности ритма сердца в долгосрочном периоде и возможность влияния на неё f-ингибитора ивабрадина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. В группе пациентов с полиморфной желудочковой экстрасистолией 5-летняя как общая (26,6% против 21,4%), так и сердечно-сосудистая смертность (19,1% против 13,3%) была выше, чем в контрольной.

2. Смертность у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковой экстрасистолией с нормальными показателями параметра наклона турбулентности при сравнении с патологическим через 1 и 2 года наблюдения различалась недостоверно и достоверно – с 3-го года наблюдения. Вероятность смерти при наличии патологического наклона турбулентности по сравнению с нормальным наклоном турбулентности увеличилась через 3 года в 11,6 раз (ДИ 3,14-42,9), 4 года – в 4,53 (1,75-11,75) и 5 лет – в 4,99 (2,37-10,51). Динамика выживаемости в 5-летнем периоде от момента обследования в зависимости от нормального/патологического наклона турбулентности различалась: у пациентов с нормальным наклоном турбулентности риск смерти до 15 мес наблюдения был минимален и резко возрастал в период от 30 до 45 мес; с патологическим наклоном турбулентности – минимален в течение 15 мес, умеренно возрастал к 30-45 и максимальные значения определялись в период от 45 до 60 месяцев.

3. При наличии инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с патологическим наклоном турбулентности по сравнению с нормальным наклоном турбулентности была показана высокая достоверность различий кривых выживаемости Каплана-Майера ($p=0,0003$); в отсутствии инфаркта кривые также различались с меньшей достоверностью ($p=0,003$).

4. Наличие патологического наклона турбулентности увеличивал риск сердечно-сосудистой смерти в 1,54 раза (ДИ 95%, 1,05-2,26); у больных с инфарктом миокарда в анамнезе - в 1,67 раз (ДИ 0,85-1,84). Наличие сочетания патологического наклона и начала турбулентности повысил риск сердечно-сосудистой смерти в 1,551 раз (ДИ 0,87-2,75).

5. В остром фармакологическом тесте у больных ишемической болезнью сердца и с желудочковой экстрасистолией ивабрадин в дозе 7,5 мг у больных ишемической болезнью сердца не изменил количество экстрасистол, но улучшил показатели

турбулентности ритма сердца – уменьшил долю пациентов с патологическим началом турбулентности на 11% ($p=0,049$).

Практические рекомендации

1. При наличии желудочковой экстрасистолии рекомендуется определять турбулентность ритма сердца с помощью 24-часовой электрокардиографии и оценивать риск развития 5-летней общей и сердечно-сосудистой смертности с помощью программы расчета риска внезапной смерти на основании показателей турбулентности сердечного ритма.

2. У больных ишемической болезнью сердца при наличии патологического наклона турбулентности $TS \geq 2,4$ мс/RR у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда следует учитывать повышение риска смерти в течение 5 лет в 1,67 раза, а у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе – в 1,54 раза.

3. У больных ишемической болезнью сердца возможно использовать ивабрадин 7,5 мг для снижения повышенного параметра турбулентности TO.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении исследований влияния других лекарственных средств на параметры TSP, а также внедрение разработанной программы ЭВМ по оценке риска смертности в клиническую практику.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гареева Д.Ф., Загидуллин Б.И., Нагаев И.А. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистой смерти [Текст]. /Практическая медицина 2012, №5.- С. 39-43.
2. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Загидуллин Б.И. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца [Текст]./Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 61-65.
3. Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Лакман И.А. и др. Оценка влияния лекарственных препаратов на турбулентность сердечного ритма. [Текст]. / Вестник современной клинической медицины. 2016 Том 9, вып. 4; С. 21-27.
4. Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Лакман И.А. и др. Турбулентность сердечного ритма как фактор риска сердечно-сосудистой смертности в 5-летнем наблюдательном исследовании. [Текст]. / ВЕСТНИК АРИТМОЛОГИИ, № 84, 2016; С. 35-39.
5. Gareeva D., Zagidullin N., Lakman I., Islamova R., Zagidullin S. Heart rate turbulence as a mortality predictor in long-term study in patients with coronary heart disease. [Текст]. / Российский кардиологический журнал. 2016;(4-eng):190-194. DOI:10.15829/1560-4071-2016-4-eng-190-194.
6. Гареева Д.Ф. Турбулентность сердечного ритма как фактор риска сердечно-сосудистой смертности при длительном наблюдении [Текст]. / Материалы 17-го Конгресса РОХМиНЭ (Российское общество Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии). 2016. С.12
7. Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Зулъкарнеев Р.Х. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистых событий [Текст]. / Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «КАРДИОЛОГИЯ: ОТ НАУКИ — К ПРАКТИКЕ», 25-27 сентября 2013г, г. Санкт-Петербург, С. 145.
8. Чуба А.В., Щур А.В., Гареева Д.Ф. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистых событий [Текст]. / Тезисы V Международного молодежного медицинского конгресса. 2012. С. 101
9. Чуба А.В., Щур А.В., Гареева Д.Ф. Влияние ивабрадина на турбулентность сердечного ритма [Текст]. / Тезисы V Международного молодежного медицинского конгресса. 2013. С. 101.
10. Гареева Д.Ф. Турбулентность сердечного ритма как фактор риска сердечно-сосудистой смертности при длительном наблюдении [Текст]. / Материалы 81-ой

Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической практической медицины». 2016. №4. С. 287-293

11. Курбанова Л.Р., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Влияние ивабрадина на турбулентность сердечного ритма [Текст]. Материалы 81-ой Всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической практической медицины». 2016. №4. С. 317-321.

12. Gareeva D., Zagidullin N.S., Islamova R. et al. Heart rate turbulence as a mortality predictor in long-term study in patients with coronary heart disease. European Heart Journal (2016) 27 (Abstract Supplement), 1342.

13. Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Лакман И.А. и др. Турбулентность сердечного ритма как фактор риска сердечно-сосудистой смертности при длительном наблюдении [Текст]. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». 2016. 44.

14. Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш., Лакман И.А. и др. Влияние ивабрадина на турбулентность сердечного ритма [Текст]. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». 2016. 45.

15. Zagidullin N., Gareeva D., Lackman I., Sagitov I. , Zagidullin S. Heart rate turbulence as a mortality predictor in 5 years study in patients with coronary heart disease [Текст]. Abstracts / Atherosclerosis 252 (2016) e1-e196. E7-e8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВС	- внезапная смерть
ГКБ	- городская клиническая больница
ЖТ	- желудочковая тахикардия
ЖЭ	- желудочковая экстрасистола
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ПИКС	- постинфарктный кардиосклероз
СС	- сердечно-сосудистая
ТСР	- турбулентность сердечного ритма
ФК	- функциональный класс
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ХМ	- Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография
ЧСС	- частота сердечных сокращений
TS	- turbulence slope (наклон турбулентности)
TO	- turbulence onset (начало турбулентности)
pTS/nTS	- патологический/нормальный показатель TS
pTO/nTO	- патологический/нормальный показатель TO