

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА**

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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**14.01.05 – Кардиология**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
доцент Н.Ш. Загидуллин

Уфа – 2017

**Оглавление**

ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	12
1. Обзор литературы	12
1.1 Краткие сведения о желудочковой экстрасистолии	12
1.2 Методика измерения турбулентности сердечного ритма	22
1.3 Физиология турбулентности сердечного ритма	24
1.4 Исследование турбулентности ритма сердца в популяции	26
1.5 Оценка предсказательной силы турбулентности сердечного ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда	28
1.6 Комбинация турбулентности сердечного ритма с другими факторами риска	30
1.7 Ограничения в использовании турбулентности сердечного ритма	31
1.8 Актуальность моделирования смертности	31
1.9 Краткие сведения об f-ингибиторе ивабрадине	33
2. Материалы и методы исследования	37
2.1 Общая характеристика материала и дизайна исследования	37
2.2 Математическое моделирование смертности у больных ИБС с патологической турбулентностью ритма сердца как кардиоваскулярного фактора риска.	49
2.3 Исследование влияния ивабрадина на турбулентность ритма сердца.	54
3. Результаты собственных наблюдений пациентов с ИБС и желудочковой экстрасистолией	59

3.1	Характеристика пациентов группы наблюдения.	59
3.2	Характеристика пациентов контрольной группы.	66
3.3	Сравнение группы наблюдения и контрольной группы по витальным параметрам	68
3.4	Общая смертность в группе наблюдения и контрольной группе.	70
3.5	Сердечно-сосудистая смертность в группе наблюдения и контрольной группе.	77
3.6	Сравнение общей и сердечно-сосудистой смертности в группе наблюдения и контрольной группе.	82
4.	Моделирование выживаемости у больных с ишемической болезнью сердца и турбулентностью сердечного ритма.	85
4.1	Выживаемость по годам у пациентов с патологическим и нормальным наклоном турбулентности в различные временные интервалы.	85
4.2	Динамика выживаемости по годам наблюдения	88
4.3	Кривые выживаемости Каплана-Майера с учётом наличия ПИКС и в зависимости от турбулентности ритма сердца.	95
4.4	Математическое моделирование сердечно-сосудистой смертности.	103
5.	Оценка влияния ивабрадина на турбулентность сердечного ритма в открытом контролируемом исследовании в острой фармакологической пробой у больных со стабильной стенокардией напряжения и желудочковой экстрасистолией.	108
5.1	Характеристика контингента исследования.	108
5.2	Изменение параметров желудочковой экстрасистолии	110

и турбулентности сердечного ритма при приёме  
ивабрадина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	135
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	136

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы и степень разработанности темы.** Несмотря на внедрение современных средств диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от инфаркта миокарда и в позднем постинфарктном периоде от различных сердечно-сосудистых событий остается достаточно высокой.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма [37,41,131,]. Обсервационные исследования 1970-80гг. выявили взаимосвязь между желудочковым автоматизмом и смертностью пациентов с ПИКС: риск внезапной смерти возрастает с учащением и полиморфизмом ЖЭ или появлением нестабильной желудочковой тахикардии [54,101].

Что особенно важно сохраняется высокая частота и внезапной коронарной смерти [19]. Это обуславливает необходимость проведения лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

В 1999 году было научно обосновано понятие о турбулентности сердечного ритма (ТСР), которая отражает кратковременное урежение ритма сердца с его последующим учащением после желудочковой экстрасистолы [75,99]. В многоцентровых клинических исследованиях было показано, что у больных, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается снижение данного показателя, что свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске пациентов [38]. Тем не менее, до сих пор не ясно, отражает ли ТСР кардиоваскулярный риск больных без перенесенного инфаркта миокарда [1].

В последнее время изучается влияние различных препаратов на ТСР. F-ингибиторы является новым классом антиангинальных препаратов, и представлен он ивабрадином. Показано, что ивабрадин положительно влияет на вариабельность сердечного ритма и несколько снижает желудочковую эктопическую активность [7, 39]. Влияние ивабрадина на ТСР в настоящее время остаётся неизвестным.

В связи с вышесказанным были поставлены цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить турбулентность сердечного ритма в качестве 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 исследования.** 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 с ишемической болезнью сердца в течение 5-летнего периода.

Создана компьютерная модель оценки риска смерти у больных с желудочковой экстрасистолией с турбулентностью сердечного ритма, получено 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 с 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 с 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 планируется внедрить в программу обработки данных ХМ ЭКГ «КТ-Result» фирмы «ИНКАРТ» и использовать в отделении функциональной диагностики ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых по проблеме влияния ТСР на прогноз у больных с 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 с ИБС без ИМ в анамнезе. Было проведено ретроспективное исследование 3020 историй болезней пациентов с ИБС с анализом

результатов исследований 24ч Холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ) у пациентов с ИБС в ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфа, проходивших лечение в отделении кардиологии в 2010-2011 годы. ХМ ЭКГ осуществлялось с помощью аппарата Холтеровского мониторирования «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)» ("ИНКАРТ", г. Санкт-Петербург) в течение 24ч.

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.

#### **Основные 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 патологических 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 результатов проведенных исследований.**

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации (председатель комиссии д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки, г. Уфа Кильдибекова Р. Н., члены комиссии: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом колопроктологии БГМУ Тимербулатов М.В., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней БГМУ Зулкарнеев Р. Х.) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично аспирантом.

**Апробация научных результатов.** Материалы диссертации отражены в 15 научных работах, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций. Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013), Форуме молодых кардиологов (Рязань, 2016), на 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), на 17-ом Конгрессе РОХМиНЭ (Российское общество Холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии; Сочи, 2016), на Европейском конгрессе кардиологов 2016 (ESC CONGRESS 2016, Rome) в постерном докладе, на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016).

**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 ГKB №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.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 94 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, заключения, списка условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 153 источника, в том числе 35 отечественных и 118 зарубежных авторов.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 1. Обзор литературы

#### 1.1. Краткие сведения о желудочковой экстрасистолии

Желудочковая экстрасистола (ЖЭ) - это досрочное возбуждение сердца, возникающее под влиянием импульсов, исходящих из различных участков проводящей системы желудочков. Источником чаще всего служат ветви пучка Гиса и волокна Пуркинье.

ЖЭ является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма. Частота ее зависит от метода диагностики и контингента обследуемых. Например, при регистрации стандартной ЭКГ в 12 отведениях в покое она может определяться примерно у 5 % здоровых лиц молодого возраста, тогда как при суточном мониторинге ЭКГ ЖЭ определяется уже у 50% пациентов. Чаще всего определяются единичные экстрасистолы, однако могут выявляться и сложные формы. ЖЭ распространены значительно больше при наличии органической патологии сердца, особенно при поражении миокарда желудочков, и коррелируют с выраженностью его дисфункции. Однако частота желудочковой экстрасистолии также увеличивается с возрастом независимо от наличия или отсутствия патологии сердечно-сосудистой системы. Также была отмечена связь возникновения ЖЭ со временем суток: в утренние часы они наблюдаются чаще, чем ночью во время сна. При частом проведении ХМ ЭКГ выявилась значительная вариабельность количества ЖЭ за 1 ч и за 1 сут, что сильно затрудняет оценку их прогностической силы и эффективности лечения.

*Причины возникновения ЖЭ.* Как было упомянуто выше, ЖЭ может возникать как при отсутствии органических заболеваний сердца, так и при их наличии. В первом случае она связана с повышением активности симпатико-адреналовой системы в связи со стрессом, употреблением кофе и спиртных

напитков или курением. Однако ЖЭ могут возникнуть и без видимой причины у относительно здоровых лиц.

Самой частой причиной развития ЖЭ при органической патологии сердца является ИБС. При суточном ЭКГ-мониторинге она выявляется у 90 % таких больных. Появлению ЖЭ подвержены больные как с острым коронарным синдромом, так и с хронической ИБС, особенно с постинфарктным кардиосклерозом. Также распространенными причинами ЖЭ являются миокардит и перикардит, различные формы кардиомиопатий и гипертензивное сердце. При данных патологиях возникновению ЖЭ способствует застойная сердечная недостаточность и гипертрофия миокарда желудочков.

*Электрофизиологические механизмы ЖЭ* включают: феномен повторного входа возбуждения (re-entry), повышение автоматизма очага эктопического возбуждения и триггерную активность вследствие ранних и поздних последеполяризаций. Реализации этих механизмов способствуют ишемия и гипоксия миокарда, дилатация желудочков, активация ангиотензивной и симпатико-адреналовой систем, наличие очагов кардиосклероза и аневризмы.

Нарушение автоматизма синусового узла появляется при снижении максимального диастолического потенциала действия (ПД) клеток миокарда или проводящей системы до уровня от -60 до -40 мВ (при норме от -80 до -90 мВ), а также при повышении крутизны фронта спонтанной деполяризации пейсмейкерных клеток, которое приводит к повышению частоты спонтанного ритма данной структуры миокарда.

Повышение автоматизма синоатриального узла или образование эктопических очагов как правило возникает в результате следующих процессов:

- ✓ Активации симпатико-адреналовой системы.
- ✓ Ишемии миокарда.

- ✓ Электролитных нарушений.
- ✓ Интоксикации сердечными гликозидами.
- ✓ Гипоксии или ацидоза.
- ✓ Растяжения волокон миокарда при дилатации камер сердца.

Триггерная активность (или ранние и поздние постдеполяризации) проявляется появлением дополнительных импульсов, по-другому - задержка реполяризации (рис. 1). Постдеполяризации может приводить к возникновению внеочередных ПД.



Рисунок 1 - Нормальный потенциала действия, ранняя и поздняя постдеполяризации.

Дополнительные импульсы могут появляться в конце 2 фазы ПД (на уровне потенциала от -3 до -30 мВ), в 3 фазе (на уровне потенциала от -50 до -70 мВ) и в начале 4 фазы (при гиперполяризации).

По времени появления этих добавочных импульсов различают [17]:

1) Ранняя пост деполяризация:

- возникают во 2 и 3 фазах потенциала действия,
- возникают на фоне урежения ЧСС и удлинения интервала Q-T или снижения содержания внутриклеточного калия,
- могут быть устранены преждевременным экстрастимулом,
- являются механизмом развития некоторых ЖЭ, желудочковых тахикардий, включая «пируэт».

## 2) Поздняя постдеполяризация:

- возникают в 4 фазе ПД,
- возникают на фоне учащения ЧСС,
- являются механизмом развития желудочковых тахикардий, провоцируемых физической нагрузкой, экстрасистолии, дигиталисных аритмий,
- легко купируются экстрастимулом.

Феномен повторного входа возбуждения (re-entry) является причиной большинства клинически значимых аритмий. Re-entry – это обходная траектория распространения импульса по двум взаимосвязанным путям, имеющим разный рефрактерный период и разные характеристики проводимости. В норме этот механизм блокируется благодаря достаточно продолжительному рефрактерному периоду, который возникает после стимуляции. При некоторых патологических состояниях (чаще при ранних экстрасистолах), механизм re-entry может вызвать длительное циркулирование волны возбуждения и появление тахиаритмии.

Различают 3 условия, способствующие возникновению re-entry:

- ✓ два практически параллельных проводящих пути должны соединяться дистально и проксимально посредством проводящей ткани и формировать электрический контур,
- ✓ один путь должен иметь более продолжительный рефрактерный период, чем другой,
- ✓ путь с коротким рефрактерным периодом должен проводить электрические импульсы медленнее, чем другой путь.

В этом случае активация re-entry возможна при возникновении преждевременного импульса, который должен вступить в круг re-entry в строго определенный момент времени, когда один путь еще находится в рефрактерном состоянии после последней деполяризации, а другой уже восстановлен и способен его провести. Оба пути проведения импульса сходятся в одной точке. Пути А соответствует более медленное проведение и

короткий рефрактерный период (рис. 2). Путь В соответствует нормальному проведению и более длинный рефрактерный период.

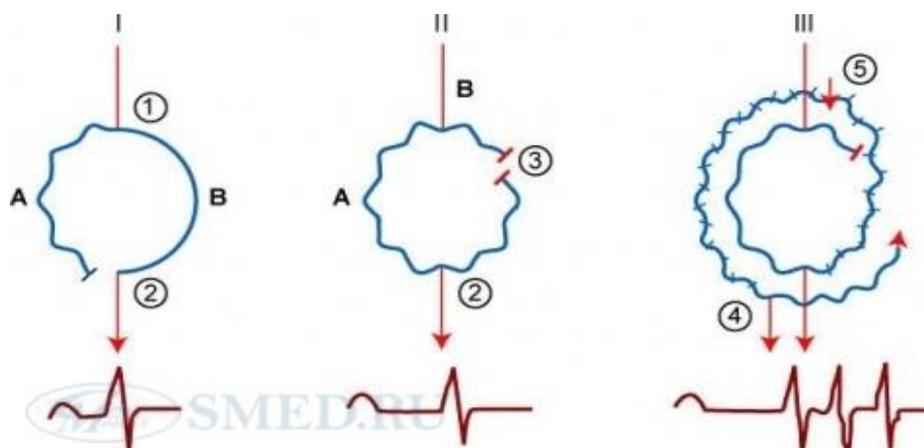


Рисунок 2 - Пути проведения импульса при феномене re-entry (пояснения в тексте).

I. Очередной импульс, достигнув точки 1, распространяется двумя путями: проведение через путь А более медленное, и импульс достигает участка сердечной ткани в точке 2, когда тот уже деполяризован и рефрактен к новому импульсу. В результате регистрируется нормальный синусовый ритм.

II. Внеочередной импульс при распространении по пути В, блокируется в связи с периодом рефрактерности в точке В. Но он может распространяться и по пути А, т.к. его рефрактерный период короче. По достижении точки 2, импульс продолжает ретроградно распространяться по пути В к участку сердечной ткани в точке 3, где он блокируется в связи с периодом рефрактерности в данном участке. Как результат, синусовый ритм сохраняется, но регистрируется увеличение интервала PR на ЭКГ.

III. При условии достаточно сильного замедления проведения импульса по пути А, то он может распространиться ретроградно по пути В. Если при повторном достижении импульсом пути А рефрактерный период в этом месте закончился, то возбуждение может продолжить циркулировать по кругу, посылая при каждом сокращении импульсы к желудочкам (4) и ретроградно к предсердиям (5). При этом наблюдается длительная пароксизмальная тахикардия.

В большинстве случаев ЖЭ не оказывают выраженного влияния на кардиогемодинамику. Уменьшение ударного объема сердца при досрочном сокращении желудочков в следствие укорочения периода наполнения обычно возмещается его увеличением при очередном сокращении, следующем после компенсаторной паузы. Что касается органической патологии сердца, то в этом случае частые и групповые ЖЭ могут вызывать снижение минутного объема сердца, особенно при застойной сердечной недостаточности и брадикардии, при которой компенсаторные возможности механизма Франка-Старлинга ограничены. Данная ситуация встречается в частности, у больных с желудочковой бигеминией, хотя уже три- и квадригеминия не приводят к выраженным нарушениям гемодинамики. У больных ИБС частые ЖЭ могут вызывать нарушения внутрисердечной гемодинамики, которые в свою очередь вызывают существенное уменьшение коронарного кровотока и развитие ишемии миокарда [42,57].

Основными ЭКГ признаками ЖЭ являются (рис. 3):

1. Преждевременное появление на ЭКГ патологического желудочкового комплекса QRS;
2. Выраженное расширение и деформация экстрасистолического комплекса QRS;
3. Отсутствие перед ЖЭ зубца P;
4. Сегмент RS- T и зубца T экстрасистолы расположены дискордантно направлению основного зубца комплекса QRS;
5. В большинстве случаев после ЖЭ регистрируется полная компенсаторная пауза.

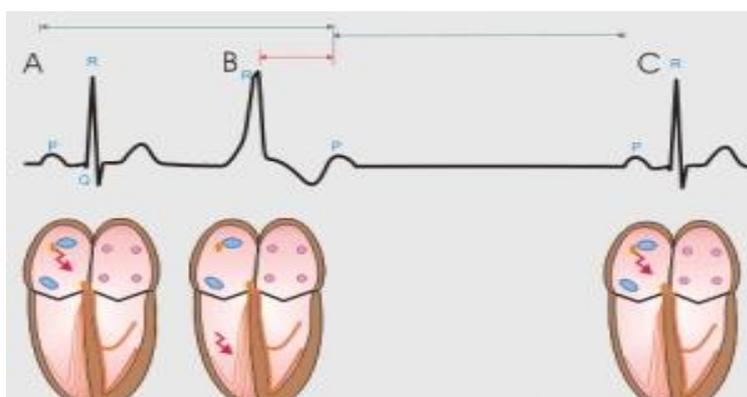


Рисунок 3 - Электрокардиографические признаки желудочковой экстрасистолы.

Классификация ЖЭ основана на представлении об их прогностической ценности, т. е. степени риска внезапной смерти. Ее оценка сильно затруднена, так как значительно зависит от наличия и тяжести органического заболевания сердца и функции левого желудочка. Наибольшее распространение получила классификация В. Lown и М. Wolf (1971), первоначально разработанная для больных ИБС, и в которой выделяют 5 классов ЖЭ [52,102].

К 1-му классу относятся единичные редкие ЖЭ (менее 1 в 1 мин или 30 в 1 ч), ко 2-му — единичные частые (более 1 в 1 мин или 30 в 1ч), к 3-му классу относят полиморфные ЖЭ, которые представлены в различной форме в одном и том же отведении ЭКГ, что в большинстве случаев свидетельствует об образовании эктопических очагов в разных участках миокарда желудочков. 4 класс включает групповые ЖЭ, в том числе 4А — парные и 4Б — залповые из 3—5 импульсов подряд. Последние относят к желудочковой тахикардии (рис. 4-5). 5 класс представлен ранними ЖЭ типа R на T, которые накладываются на зубец T предшествующего желудочкового комплекса. Они свидетельствуют о выраженной негомогенности реполяризации миокарда. ЖЭ 3-5 классов часто называют экстрасистолами высокой степени, а 4 класса — сложными. Вместе она представляют собой триггерные желудочковые эктопические аритмии, способные вызывать возникновение их потенциально летальных форм — стойкую желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков.

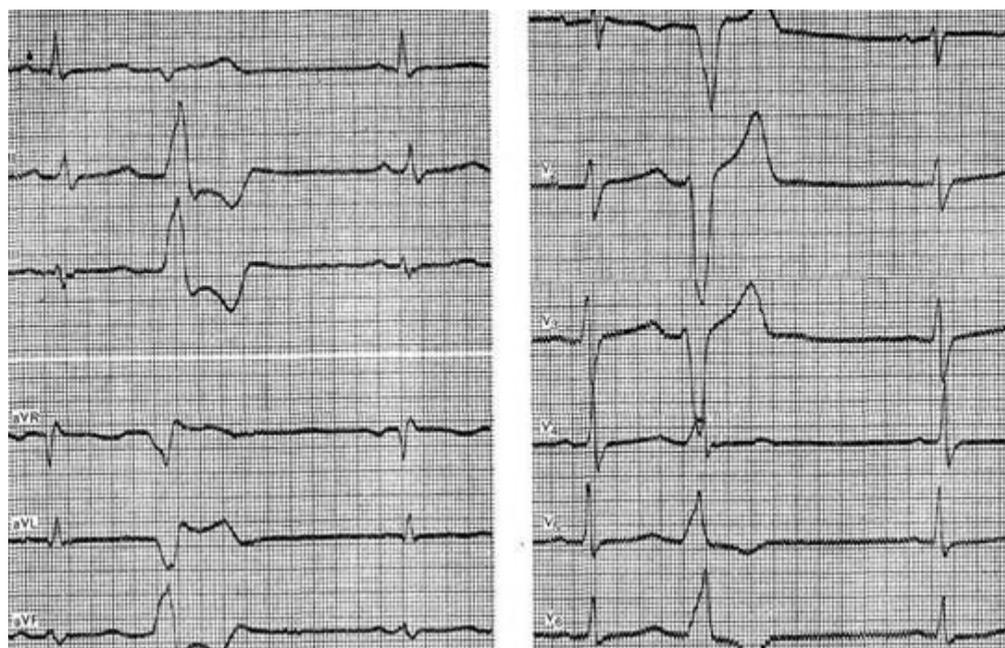


Рисунок 4 - Единичная мономорфная желудочковая экстрасистолия.

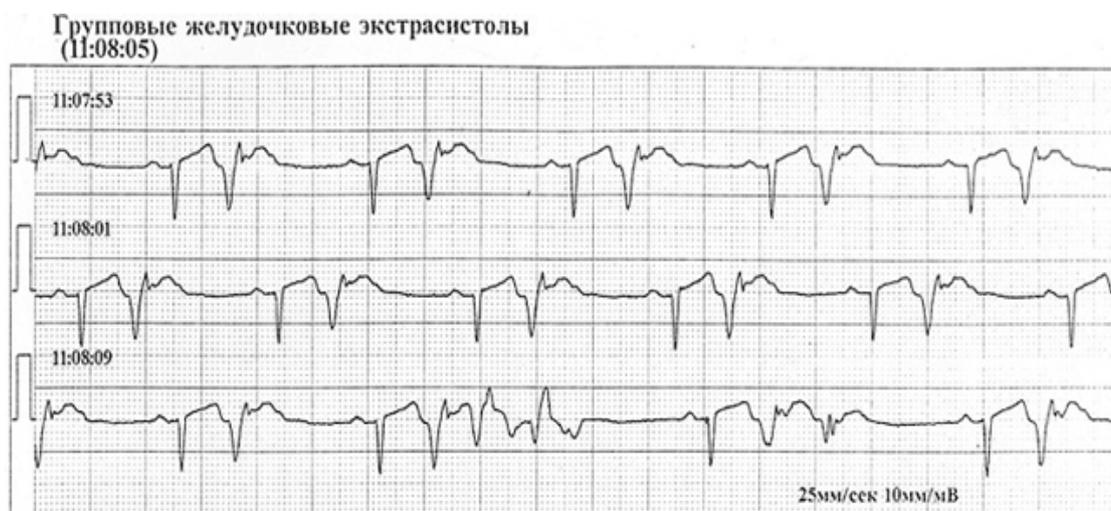


Рисунок 5 - Групповые желудочковые экстрасистолы.

Доказано, что возрастание градации желудочковых аритмий у пациентов с органическим поражением сердца и снижением его насосной функции коррелирует с увеличением риска внезапной аритмической смерти [3, 54]. В связи с этим Т. Bigger [46] определил градацию ЖЭ на доброкачественные, потенциально злокачественные и злокачественные (таблица 1). Что касается потенциально злокачественных ЖЭ, то к ним относятся ЖЭ, возникающие с частотой более 10 в минуту у пациентов,

имеющих органическое заболевание сердца со снижением сократимости левого желудочка [46].

Таблица 1 - Прогностическая классификация желудочковых аритмий (J.T.Bigger, 1984)

	Доброкачественные	Потенциально злокачественные	Злокачественные
Проявление желудочковой эктопической активности	Желудочковая экстрасистолия, нет пароксизмов ЖТ	Желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии	Устойчивые пароксизмы ЖТ, ФЖ и ЖЭ
Органическое поражение сердца	Нет	Есть	Есть
Клинические проявления	Перебои (могут отсутствовать)	Перебои (могут отсутствовать)	Перебои, обмороки, остановка кровообращения
Риск внезапной смерти	Очень низкий	Существенный	Очень высокий

Подобно наджелудочковым, ЖЭ могут принимать характер аллоритмии, т. е. они возникают упорядоченно, чередуются с синусовыми импульсами в определенной последовательности. Чередование 1 синусового и 1 экстрасистолического комплекса называется бигеминия, 2 синусовых и 1 экстрасистолического — тригеминия, 3 синусовых и 1 экстрасистолического

— квадригеминия (рис. 6-7). Величина интервала сцепления таких экстрасистол остается постоянной.

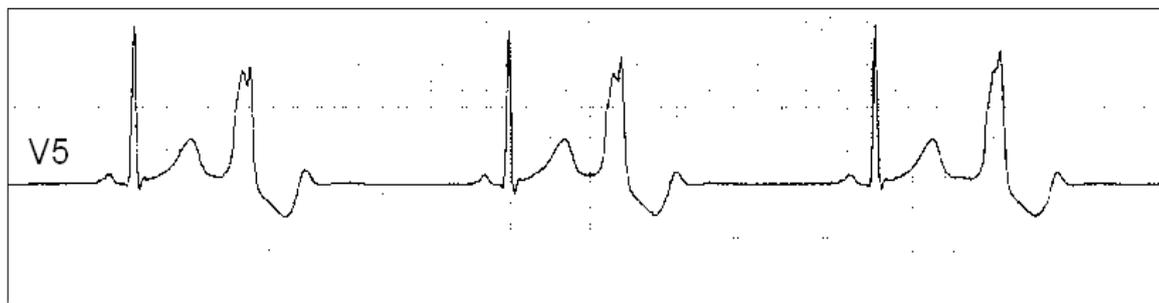


Рисунок 6 - Желудочковая бигеминия (Холтеровская мониторная запись ЭКГ).

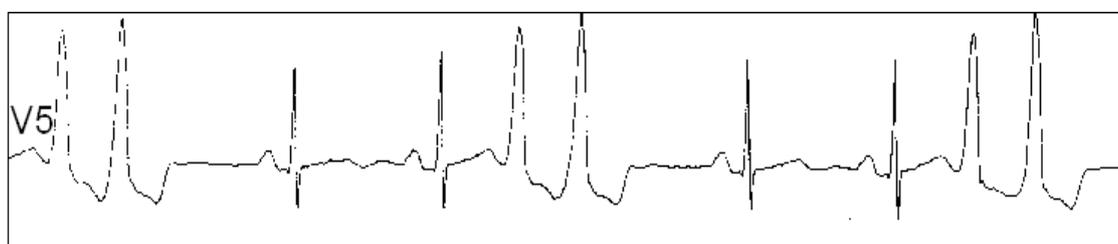


Рисунок 7 - Парная желудочковая экстрасистолия, протекающая как парная тригеминия (Холтеровская мониторная запись ЭКГ).

Прогноз и течение ЖЭ зависят от ее формы, наличия или отсутствия органической патологии сердца и степени дисфункции миокарда желудочков. По литературным данным у лиц без структурной патологии сердечно-сосудистой системы даже частые и сложные ЖЭ не оказывают достоверного влияния на прогноз [56], в то время как уже при наличии органической патологии сердца ЖЭ могут существенно повысить риск внезапной сердечной и общей смерти, инициируя стойкую ЖТ и ФЖ. Эти данные основаны главным образом на результатах исследований у пациентов с ПИКС. При наличии у этих больных сложных форм ЖЭ при ХМ ЭКГ в течение 1 ч записи увеличивает риск внезапной смерти в течение последующих 3 лет в 3 раза и общей смерти более чем в 2 раза. При чем степень риска возрастает не только с увеличением класса экстрасистолии (минимальная при мономорфной, умеренная при парной и выраженная при залповой экстрасистолии), но и с повышением ее частоты, будучи значимой

при наличии более чем 10 досрочных желудочковых сокращений в 1 ч [62,138], а риск внезапной смерти при этом возрастает при наличии выраженной дисфункции ЛЖ. Например, по данным J. Bigger и соавторов (1984), спустя 2 года после ИМ летальность пациентов с залповыми ЖЭ или нестойкой ЖТ и ФВ более 50 % составила 12%, в то время как при ФВ менее 30 % — 42 %. Высокий риск стойкой ЖТ, ФЖ и внезапной смерти при наличии частых и сложных ЖЭ был отмечен также у больных с артериальной гипертензией с гипертрофией ЛЖ, при хронической ИБС и остром коронарном синдроме, стенозе устья аорты, идиопатической дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях [22, 63]. Что касается выраженного увеличения еще и общей летальности таких больных, то данный факт позволяет предположить, что ЖЭ высокой степени является не только триггером потенциально фатальных желудочковых аритмий, но служит показателем тяжести заболеваний сердца.

## **1.2. Методика измерения турбулентности сердечного ритма**

Сначала было выявлено, что у здоровых людей за ЖЭ следуют кратковременные колебания продолжительности сердечного цикла (RR интервалов). Это явление впервые было описано немецкой исследовательской группой G. Schmidt et al. [81] в 1999 году. В дальнейшем оно послужило основой понятия «турбулентность сердечного ритма». ТСР описывает краткосрочные колебания в продолжительности синусового цикла, следующими после ЖЭ. В норме сразу после ЖЭ синусовый ритм учащается с последующим замедлением, приходя к исходным до ЖЭ значениям (рис. 8).

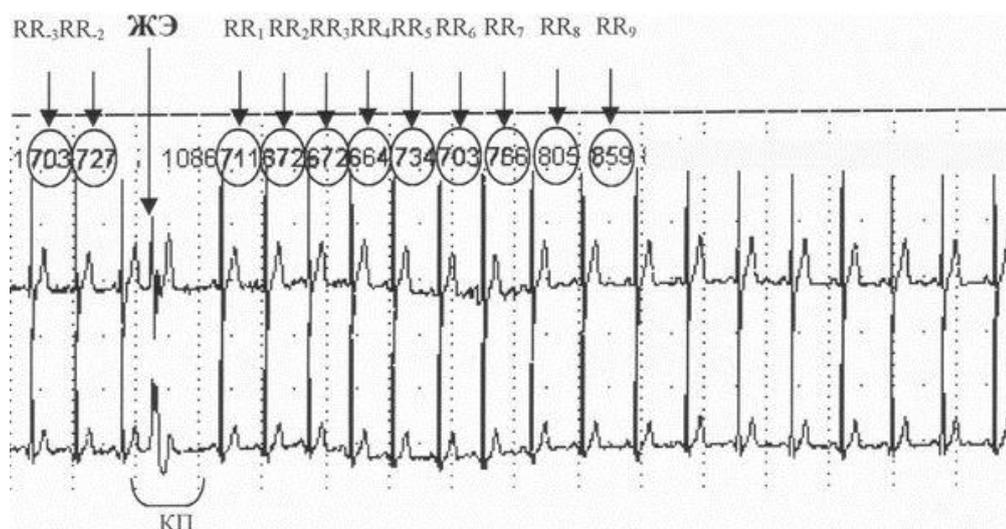


Рисунок 8 - Определение TCP: RR-3 и RR-2 - RR интервалы перед желудочковой экстрасистолой. Вслед за компенсаторной паузой (КП) наблюдается ускорение сердечного ритма ( $RR-2 > RR-1 > RR-2 > RR-3 > RR-4$ ), затем его замедление ( $RR-6 < RR-8 < RR-9$ ).

TCP можно оценить при стандартном суточном ХМ ЭКГ. RR интервалы до и после желудочковой экстрасистолы усредняются для получения тахограмм. Эти тахограммы отражают паттерн синусовых интервалов RR до и после ЖЭ (рис. 9). Для вычисления турбулентности необходимо должны также соблюдаться определенные условия, касающиеся экстрасистол и компенсаторной паузы. TCP в основном представлено двумя параметрами [50, 78]: начало турбулентности (Turbulence onset-TO) и наклон кривой турбулентности (Turbulence slope-TS). TO рассчитывается по определенной формуле:  $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1) (RR_2 + RR_1) \times 100$  (%). В данной формуле  $RR_2$  и  $RR_1$  – это интервалы перед желудочковой экстрасистолой, а  $RR_1$  и  $RR_2$ -два RR интервала, следующие за постэкстрасистолической паузой. TS измеряется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, который оценивается по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 сокращений после желудочковой экстрасистолы. У здоровых лиц после ЖЭ сначала происходит ускорение синусового ритма, что находит свое отражение в отрицательном значении TO. А последующее положительное TS представлено замедлением

сердечного ритма. Величины  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5$  мс/RR интервала – нормальные показатели TSP [67]. Для стратификации риска TSP подразделяют на три категории: категория 0 характеризуется нормальными показателями  $TO$  и  $TS$ ; категория 1 - либо  $TO$ , либо  $TS$  является патологическим, и категория 3 характеризуется патологическим  $TO$  и  $TS$ . При наличии у пациента синусового ритма и отсутствия достаточного числа экстрасистол для измерения TSP, то его определяют в категорию 0, так как у пациентов в обеих группах прогноз одинаково хороший [11, 68]. Но такой подход обоснован, если у пациента с ПИКС не определена другая кардиальная патология (например, сердечная недостаточность).

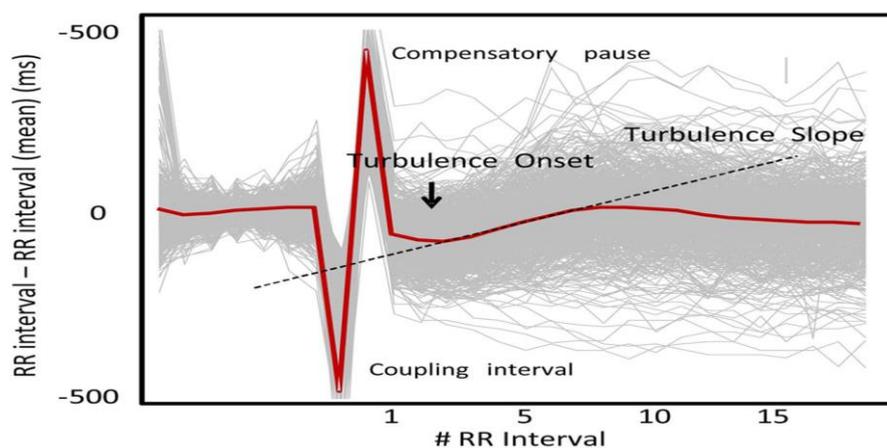


Рисунок 9 - Определение TSP при записи суточного ХМ ЭКГ. Выровненная конфигурация TSP (красная кривая) после усреднения сигнала из одиночных тахограмм (серые кривые).

### 1.3. Физиология турбулентности сердечного ритма

*Механизм TO* объясняется с тем, что большое количество ионных каналов кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлено, что приводит к укорочению потенциала действия (ПД) [71], а досрочное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, отчего по механизму Франка-Старлинга уменьшается сократимость и снижается ударный объем, что, равным образом, снижает уровень АД и приводит к активизации каротидных

и аортальных барорецепторов, а через барорефлекторную дугу и к учащению ритма. Также определенная роль отведена десинхронизации сокращений желудочков.

*Механизм TS* можно объяснить следующим образом [84,152]: во время постэкстрасистолической паузы медленные ионные каналы кардиомиоцитов полностью восстанавливаются. Это в свою очередь приводит к удлинению ПД, увеличению ударного объема и повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования). Повышенное АД же снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) через барорефлекс. Итак, механизм ТСР можно представить следующим образом: желудочковая экстрасистола вызывает компенсаторную паузу со снижением АД. Это что через барорефлекс вызывает рост ЧСС и последующее увеличение АД, что в свою очередь вновь через барорефлекс приводит к урежению ЧСС.

Несмотря на описанный в целом механизм, некоторые грани явления ТСР все также остаются неясными. Много вопросов вызывает симпатовагальный баланс [77], так как остается неясным, что именно происходит при учащении ЧСС, которое определяется началом турбулентности: активизация симпатических влияний или уход вагусных? И при каком соотношении этих систем происходит замедление синусового ритма, которое описывает наклон турбулентности?

Получение ответов на эти вопросы очень значимо, т.к. они могут помочь определить значимость ТСР, как прогностического фактора сердечно-сосудистой смерти и возможности её профилактики. В отдельных исследованиях получены непрямые доказательства преобладания вагусных влияний на ТСР. Например, в одном исследовании описано явление устранения феномена ТСР атропином [79], в то время как в другом исследовании введение эсмолола не повлияло на показатели ТСР [151]. Вероятно, это объясняет сохранение прогностической значимости турбулентности сердечного ритма у пациентов, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы, хотя данные об их влиянии на ТСР противоречивы [80].

В математической модели показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы снижают значения наклона турбулентности, не оказывая влияние на начало турбулентности [83]. Однако симпатическая и парасимпатическая системы не только дополняют друг друга. Более того, один компонент не может существовать без другого, и при уменьшении тонуса одного, снижается активность другого. Например, вагусные эффекты сильнее проявляются при активизации симпатического тонуса, чем при его снижении. Получается, вклад симпатической нервной системы в феномене ТСР у здоровых лиц не может быть точно определен на основании исследований с использованием атропина и  $\beta$ -адреноблокаторов, и то, что значения TS и TO являются независимыми факторами риска сердечной смерти, также свидетельствует о невозможности интерпретации ТСР только лишь вагусными влияниями.

#### 1.4. Исследование турбулентности ритма сердца в популяции

Сведения о ТСР, как о маркере кардиоваскулярного риска у больных с ПИКС основано на пяти проспективных и пяти ретроспективных исследованиях, включающих в общей совокупности более 10000 пациентов. Сначала ТСР была проанализирована на небольшом количестве пациентов. Это были 100 пациентов с ИБС (исследования **EMIA**T–European Myocardial Infarct Amiodarone Trial, n=614 и **MPIP**–Multicenter Post-Infarction Project, n = 577 [86]). В 2002 году [85] Ghuran et al. протестировали предикторную силу ТСР в исследовании **ATRAMI** (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, n=1212), хотя это исследование изначально планировалось для оценки предсказательной силы барорефлекторной чувствительности. В 2005 году предикторная сила ТСР была прослежена в исследовании **CAST** (Cardiac Arrhythmia Suppression Trail, n=744, [53]). А уже исследование **FINGER** (исследование с постинфарктными больными из Германии и Финляндии) было специально направлено на получение ответа вопроса о том, может ли ТСР прогнозировать внезапную смерть [59, 92, 115].

Результаты первого проспективного исследования **ISAR-HRT** (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk by HRT, n=1455) были обнародованы в 2003. В нем изучалось прогностическое значение ТСР на большой когорте пациентов с ПИКС, получающих полноценное лечение [135]. Предикторная ценность же сочетания нескольких факторов риска внезапной смерти, включая ТСР, определялась в исследовании **REFINE** (Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation, n=322) вместе с оптимальным временем её оценки после острого ИМ. Результаты самого крупного проспективного исследования по турбулентности сердечного ритма **ISAR-RISK** (Innovative Stratification of Risk Prediction in Post-Infarction Patients with Preserved Left Ventricular Function) были опубликованы в 2009 году. В данном исследовании была изучена прогностическая значимость сочетания ТСР и снижения «мощности» сердца у больных с ПИКС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [93,110]. Снижение мощности сердца, или «deceleration capacity», является комбинированным показателем нарушения ритма сердца и оценивает тонус вагуса [27, 95]. Также изучалась комбинация патологического ТСР и замедления deceleration capacity у пациентов с сахарным диабетом в исследовании **ISAR-SWEET** (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Thrombotic Risk in Diabetics) [129].

### **1.5. Оценка предсказательной возможности турбулентности сердечного ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда**

Патологическая ТСР показала себя сильным и самостоятельным фактором неблагоприятных событий во всех группах популяции. При однофакторном анализе относительный риск смерти был 2,8-11,4 раз, а - при многофакторном анализе - 3,1-5,9 раз. В тех исследованиях, где общая смертность использовалась как первичная конечная точка (**MPIR, EMIAT, CAST, ISAR-HRT, ISAR-RISK, ISAR-SWEET**), ТСР в большинстве случаев являлась очень мощным предиктором смерти [14,46,127]. Также

турбулентность сердечного ритма проявила высокую прогностическую способность в исследовании **ATRAMI**. В нем использовалась комбинированная конечная точка: сердечная смертность+нефатальная+фатальная остановка сердца. В двух других исследованиях (**FINGER** и **CARISMA** - Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification in Patients with Low Ejection Fraction after Acute Myocardial Infarction) в качестве первичной конечной точки изучалась внезапная смерть: в **FINGER** смерть определялась согласно медицинским записям и анамнестически, а в исследовании **CARISMA** [51] был представлен уникальный дизайн - всем пациентам была проведена имплантация устройств, непрерывно записывающих ритм сердца, в том числе и во время смерти. По результатам исследования **FINGER** TCP вновь оказалась сильным предиктором внезапной смерти. Что касается результатов исследования **CARISMA**, прогностическая способность турбулентности здесь оказалась меньшей, но, тем не менее, достоверной ( $p=0,038$ ). Также важным фактором является время оценки TCP после ИМ, так как в подавляющем большинстве исследований TCP после ИМ оценивалась в течение первых 4 недель после перенесенного ИМ (**EMIAT**, **MPIP**, **FINGER**, **ATRAMI**, **ISAR-HRT**, **ISAR-SWEET** и **ISAR-RISK**). В этих исследованиях она показала себя значимым предиктором первичных конечных точек. Однако в двух исследованиях, **CARISMA** и **REFINE**, оценка риска была проведена в различных временных интервалах: в **REFINE** - между второй и четвертой, а также десятой и четырнадцатой неделями после ИМ; в **CARISMA** - в течение первой и шестой недель после перенесенного ИМ. Оценка риска через 6 недель после ИМ оказалась точнее, чем в более ранний период в обоих исследованиях, что позволяет заключить о более эффективной отдаленной оценке риска внезапной смерти после ИМ в сравнении с оценкой риска в ранний постинфарктный период. Подобные результаты соответствуют выводам, что вегетативная дисфункция в ранние сроки после ИМ может восстановиться, но при наличии персистирующей

вегетативной дисфункцией прогноз ухудшается. Что касается лечения ИМ, то ни тромболизис или чрескожная ангиопластика, ни терапия бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и статинами, не повлияли на прогностическую силу ТСР. Во время исследования **MADIT II** (Multicenter Autonomic Defibrillator Trial II) сравнивались эффективность традиционной терапии и имплантации кардиовертера-дефибриллятора у больных ИМ с тяжелой дисфункцией ЛЖ [66,137]. В результате был обнаружен более низкий TS у умерших впоследствии больных (2,3 против 4,5 мс/RR у выживших,  $p < 0,05$ ). Тем не менее уже при многофакторном анализе не было выявлено независимого значения ТСР в прогнозировании внезапной смерти. С другой стороны, D. Malidze et al. на основании проспективного наблюдения за 386 больными нестабильной стенокардии (32 внезапные смерти) отметили независимое предиктивное значение TS для внезапной смерти [76].

Чувствительность и точность патологической турбулентности сердечного ритма при прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий крайне зависимы от исследуемой популяции и конечных точек. Так, например, в исследовании **ISAR-RISK** [135] 193 (8%) из 2343 обследованных пациентов с ТСР 2-й категории вошли в группу высокого риска, 56 из них умерли. В группах 2150 пациентов (92%) с 1 и 0 категориями ТСР умерло 125 пациентов. Таким образом, вероятность смерти в течение 5 лет у пациентов с ТСР 2 категории составила 34%, а 1652 пациентов (71%) с ТСР 0 категории имели вероятность 5-летней смертности лишь 6%.

### **1.6. Комбинация турбулентности сердечного ритма с другими факторами риска**

Прогностическая сила ТСР не зависела от других предикторов риска таких как возраст, пол, наличие сахарного диабета и/или почечной недостаточности [14,97,129], маркеры электрической нестабильности

(альтернация Т-волны, аритмии) [103,110], длительность комплекса QRS [123], поздние потенциалы [89], маркеры структурных повреждений миокарда (например, фракция выброса левого желудочка), а также других показателей вегетативной дисфункции (ЧСС, вариабельность сердечного ритма) и снижение мощности [61,104,134] в ходе всех исследований. Поэтому, ТСР можно объединить с другими предикторами риска с целью повышения предсказательной силы. Сочетание патологической ТСР (категории 2) с умеренно изменённым снижением мощности ( $\leq 4,5$ мсек), что является, в основном, характеристикой вегетативного статуса и основано на математической обработке интервалов RR [113], изучали в исследованиях **ISAR-RISK** (n=2343) и **ISAR-SWEET** (n=481). Для этого был введён термин «тяжелая вегетативная недостаточность» (ТВН), который отражает сочетание патологической ТСР и снижения мощности. ТВН проявила себя сильным предиктором смерти в исследованиях **ISAR-RISK** и **ISAR-SWEET**, что было также подтверждено результатами мета-анализа, в котором анализировались результаты таких исследований как **MPIP**, **EMIAT** и **MRFAT** [n=2594, [134]. В этих исследованиях оценка риска по ТСР являлась дополнением к стратификации по ФВ ЛЖ. Так как только у небольшой доли пациентов со 2-ой категорией ТСР была выявлена сниженная ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ , мы можем проследить связь ТСР с высоким риском смерти среди пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ( $>30\%$ ). Пациенты имели неблагоприятный прогноз либо со сниженной ФВ ЛЖ (n=80 и 3,4% исследуемой популяции), либо с патологической ТСР (n=153 - это 6,5% исследуемой популяции). Несущественная доля больных со сниженной ФВ ЛЖ и патологической ТСР (n=40 - это 1,7% исследуемой популяции) имела худший прогноз, а больные с нормальной ТСР (категория 0 или 1) и сохранной ФВ ЛЖ  $>30\%$  (n=2070 - это 88,3% исследуемой популяции) имели благоприятный прогноз выживаемости. Таким образом, можно улучшить стратификацию риска внезапной смерти путем комбинации патологической ТСР с показателем снижения мощности [11, 90].

Что касается оценки предикторной силы ТСР у больных с другими патологиями, то имеются отдельные сообщения об оценке ТСР у больных сахарным диабетом [101,133], хронической сердечной недостаточностью [55], дилатационной кардиомиопатией [14], болезнью Чагаса [116].

### **1.7. Исключения в использовании турбулентности сердечного ритма**

В настоящее время определены некоторые ограничения использования ТСР как прогностического фактора риска смерти [31, 34, 111]. Для начала ТСР можно оценить лишь при наличии синусового ритма, поэтому больные с нарушением синусового ритма, (например, с фибрилляцией предсердий) были исключены из исследований, несмотря на то, что фибрилляция предсердий сама достоверно увеличивает риск смерти. Также в большинстве исследований по ТСР исключались пожилые пациенты старше 75 лет, так как вегетативная система теряет часть своей прогностической ценности с возрастом (исследованиях **ATRAMI**, [44]). Подобные выводы были также сделаны для ТСР в исследовании **ISAR-HRT** [89]: она была значимым предиктором внезапной смерти у пациентов лишь в возрасте  $\geq 65$  лет [14,116,126]. И, наконец, определение ТСР невозможно без наличия ЖЭ. Поэтому в большинстве исследований больные без ЖЭ были исключены из анализа (MPIP, ATRAMI, EMIAT).

### **1.8 Актуальность моделирования смертности**

Прогнозирование результатов какого-либо явления представляет собой определение вероятности и сроков возникновения какого-либо события. Раньше прогнозирование носило субъективный характер, затем оно стало основываться на мнении экспертов.

В дальнейшем постепенно стали внедряться математические методы прогнозирования [120], многофакторный анализ течения болезни и построение её многофакторной модели [122]. Система S. Schnur [119],

созданная в 1953 году, стала одной из первых прогностических систем, использующих математические методы. Другую прогностическую систему разработал A. Peel et al. [112] в 1962 году, а J. Willems et al. [152] предложили использовать для прогноза исхода ИМ дискриминантный анализ.

Большинство прогностических моделей, за исключением шкалы риска GRACE, были созданы либо в рамках рандомизированных клинических исследований, либо с использованием баз данных медицинской документации по уже подтвержденным случаям ИМ [96]. Модель риска PURSUIT, построенная по результатам одноименного исследования (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa In Unstable Angina Suppression Using Integrilin Therapy), была апробирована на базах Канадского и Португальского реестров пациентов с ОКС, а также на популяции больных клиники Мейо [47,48]. Шкала PREDICT была создана на основе ретроспективного анализа больных 24-75 лет с ИМ и нестабильной стенокардией в 1970-1990 гг. В ней учитывались возраст, САД, ЧСС, ЭКГ-признаки сердечной недостаточности, уровень мочевины крови, индекс коморбидности, что, по мнению ученых, объясняет большую точность шкалы PREDICT.

Российский регистр ОКС начал работать с 1 октября 2008 г. По количеству включенных пациентов он уступает только регистру GRACE и польскому регистру, а по числу центров, принимающих участие в его работе, этим же регистрам и регистрам European Heart Survey ACS I и II (EHS ACS I и II).

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что существует большое количество рискометрических шкал, однако все они направлены в основном на европейскую популяцию. В настоящее время определена потребность создания подобных шкал и в Российской Федерации, в связи с высоким уровнем смертности от ССЗ. Данные шкалы могут способствовать ранней диагностике ВС с целью предотвращения нежелательных последствий [5].

### 1.9. Краткие сведения об f-ингибиторе ивабрадине

На сегодняшний день описаны некоторые медикаментозные и инвазивные методы коррекции ТСР [41, 124,153]. Из лекарственных средств можно выделить ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Так Лозартан через 12 недель приема вместе с БАБ улучшает показатели турбулентности сердечного ритма у пациентов с II-III классом сердечной недостаточности и ишемической кардиомиопатией [15, 125]. Патологическая ТСР при хронической застойной сердечной недостаточности может быть исправлена до нормальной при применении бета-блокаторов так как эволюция TS положительно коррелирует с показателями вагусного влияния на ЧСС [28,128]. Zhong et al. [66] описали положительное влияние беназеприла на ТСР у больных с дилатационной кардиомиопатией. Также есть отдельные данные об улучшении параметров ТСР при чрезкожных коронарных вмешательствах и кардиоверсии. Например, после коронароангиографии было отмечено улучшение ТСР, что может отражать быстрое восстановление реакции барорецепторов [41]. Показатели ТСР значительно ухудшались через 3 месяца после аортокоронарного шунтирования, но через 1 год показатели ТО вернулись к предоперационному значению, в то время как TS по-прежнему оставался патологическим [133]. Исследований влияния ивабрадина на ТСР в доступной литературе не найдено.

Ионный f-канал (funny), активирующийся при деполяризации, был открыт 27 лет назад. Тогда Н. Brown et al. [49] впервые сообщили об обнаружении в синоатриальном узле медленного, временно- и потенциалзависимого тока, которому было дано название Ih-hyperpolarizing (гиперполяризирующий). Он был найден в основном в клетках синоатриального узла, а свойства его были доказаны прямой корреляцией между степенью его экспрессии и ЧСС [136] и развитием брадикардии при его блокаде [139]. Эти данные позволили назвать f-канал пейсмекерным.

Наличие этого канала определено генами семейства HCN. Эти гены кодируют ионные каналы, которые активируются при гиперполяризации и модулируются циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Кроме того, канал регулируется нейропептидом Y, цезием, агонистами симпатической и парасимпатической систем ( $\beta$ -миметиками и  $\beta$ -блокаторами, ацетилхолином), вазоактивным интестинальным пептидом, гормонами щитовидной железы, оксидом азота и аденозином.

В компании "Сервье", Франция в 1999 г. был разработан ивабрадин ("Кораксан"), который стал первым If-ингибитором, прошедшим все необходимые этапы лабораторных и клинических испытаний [7]. Эффекты ивабрадина определяются блокадой f-канала, находящегося с внутренней стороны мембраны, и увеличением времени диастолической деполяризации. Блокада происходит только при нахождении пейсмекерного канала в открытой конформации [64, 140], а чем более деполяризована мембрана, тем выше будет степень блокады (рис. 10).

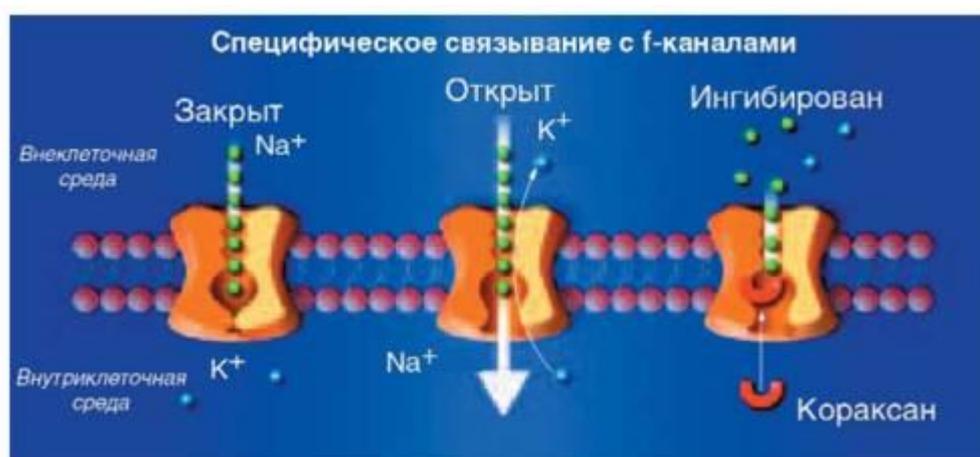


Рисунок 10 - Блокада If-канала ивабрадином: препарат активизируется с внутренней стороны мембраны на пути тока ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  тогда, когда канал находится в открытой конформации.

Клинические и электрофизиологические исследования показали специфичность и высокую эффективность действия ивабрадина [142]. В ряде исследований была показана выраженная экспоненциальная дозозависимая

блокирующая активность ивабрадина при отсутствии вазодилатирующего, вазоконстрикторного, дромотропного и инотропного действий [143]. В других исследованиях ивабрадин значительно уменьшал дисфункцию миокарда в условиях ишемии и гибернации, увеличивал ФВ ЛЖ в покое и при нагрузке, а также дозозависимо снижал потребление кислорода сердцем [146].

Ивабрадин был зарегистрирован в Европе и в Российской Федерации как препарат "Кораксан" в ноябре 2005 г. Показанием к применению была определена "стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению  $\beta$ -блокаторов".

Высокая эффективность  $\beta$ -блокаторов при сердечной недостаточности [16] была доказана в клинических исследованиях. Однако некоторые их побочные действия (бронхоспазм, депрессия, стеноз периферических артерий, удлинение AV-интервала) ограничивают использование этих препаратов. Также частое развитие тахикардии при гипотонии и кардиогенном шоке, инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности, с одной стороны, ухудшает перфузию миокарда и увеличивает потребность в кислороде, требуя купирования патологических процессов, а с другой стороны ограничивает использование таких инотропных средств, как дофамин и допамин. В подобных обстоятельствах If-ингибиторы, не обладающие ни отрицательным инотропным, ни вазоконстрикторным действием, являются весьма перспективными для применения в клинической практике [147].

Помимо доказанной эффективности ивабрадина при стабильной стенокардии, возможно, существует вероятность его использования при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Существуют литературные данные о том, что ивабрадин положительно влияет на вариабельность сердечного ритма, снижает желудочковую эктопическую активность [26]. Также имеются данные о наличии f-каналов не только в синоатриальном узле, но и в миокарде желудочков [145]. If- каналы влияют

на потенциал действия миокарда желудочков, его реполяризацию и, следовательно, есть вероятность влияния ивабрадина на желудочковую эктопическую активность и турбулентность сердечного ритма.

ТСП у больных с ПИКС была значимым и независимым фактором риска неблагоприятных событий, включая общую смертность, сердечную и внезапную смерти во всех известных исследованиях, и ее прогностическая ценность не зависела от других факторов риска [14]. ТСП может быть объединена с другими независимыми прогностическими факторами для стратификации высокого риска у больных, которые могут получить пользу при профилактической имплантации кардиовертер-дефибриллятора. Она может быть объединена, например, со снижением мощности, снижением ФВ ЛЖ, и/или альтернативой Т-волны. Уже описанное ранее сочетание патологических ТСП и снижения мощности сердца, которое изучалось в исследовании **ISAR-RISK**, имеет большое прогностическое значение у пациентов с ПИКС с сохранной функцией ЛЖ. Впрочем, только будущие исследования помогут выявить эффективность профилактических мероприятий, в том числе имплантации ИКВД, у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, определенных на основе оценки ТСП, [10, 33].

Таким образом, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, преимущественно с ИБС, определен феномен турбулентности сердечного ритма, который заключается в урежении с последующим учащением ритма сердца у больных с частотой экстрасистол 20-2000/сутки. Ухудшение параметров турбулентности коррелирует с повышением риска смерти в особенности у больных с ПИКС. Актуальным является создание математических и соответствующих компьютерных программ определения долгосрочного риска дожития больных, а также определения влияния на ТСП различных кардиологических препаратов, например, ивабрадина [20].

## 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика материала и дизайна исследования

Было проведено исследование ТСР как фактора риска общей и СС смертности у больных с ИБС и влияние на нее некоторых лекарственных препаратов. На рисунке 11 представлен дизайн всего исследования. Он состоит из 2-х частей:

1. Математическое моделирование смертности у больных ИБС с патологической турбулентностью ритма сердца как кардиоваскулярного фактора риска.
2. Оценка влияния ивабрадина на параметры ТСР.



Рисунок 11 - Дизайн исследования.

Проведено ретроспективное исследование 3020 историй болезней пациентов с ИБС с анализом результатов исследований 24ч электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга у пациентов с ИБС в Городской клинической больнице №21 г. Уфа, проходивших лечение в отделении кардиологии в 2010-2011 годы. В исследование включены пациенты ИБС с функциональным классом (ФК) III как с ИМ в анамнезе, так и без него. Больным было проведено обследование по медико-экономическим стандартам [21,25]: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, ХМ ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография.

Всем больным было проведено ХМ ЭКГ. По результатам анализа были сформированы 2 группы: группа наблюдения (205 человек), куда вошли пациенты с ЖЭ, у которых можно было определить 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. Критерии включения и не включения из исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Критерии включения и не включения в исследование

<b>Критерии включения</b>	<b>Критерии не включения</b>
---------------------------	------------------------------

<p>Диагноз ИБС, установленный в соответствии с критериями ВНОК, 2008г.;</p> <p>Наличие у пациентов желудочковых экстрасистол по данным суточной записи ЭКГ, отвечающих следующим критериям [31]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RR интервалы продолжительностью менее 2000 и более 300 мс,</li> <li>✓ ЖЭ с отливом менее 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов,</li> <li>✓ ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами менее 200 мс,</li> <li>✓ ЖЭ с индексом преждевременности более 20% и постэктопическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более;</li> </ul> <p>Пациенты на момент исследования получали постоянную антиангинальную терапию;</p> <p>Возраст &lt; 75 лет</p>	<p>Хроническая сердечная недостаточность IIb-III стадий;</p> <p>Установленный электрокардиостимулятор;</p> <p>Любые формы фибрилляции и трепетания предсердий;</p> <p>Синдром слабости синусового узла;</p> <p>Полные блокады ножек пучка Гиса;</p> <p>ЧСС (&gt;80 уд/мин);</p> <p>AVблокада 2-3 степеней;</p> <p>Почечная и печеночная недостаточности;</p> <p>Клапанная патология сердца, кардиомиопатии;</p> <p>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).</p>
--	--

Дизайн данного этапа клинического исследования представлен на рисунке 12. Конечной точкой исследования была общая и сердечно-сосудистая смертность в течение 4-5 лет наблюдения после первичного определения турбулентности сердечного ритма.

ТСР определялась при стандартном 24-часовом Холтеровском мониторинге ЭКГ (рис. 9) [15] и описывалась двумя параметрами: начало турбулентности (ТО, turbulence onset) и наклон кривой турбулентности (ТС, turbulence slope) [18,87]. ТО рассчитывается по 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. ТС измеряется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR интервалов после ЖЭ. При нормальной реакции синусового узла происходит ускорение синусового ритма после ЖЭ, что находит свое отражение в отрицательном значении ТО с его последующим замедлением с положительным значением ТС.

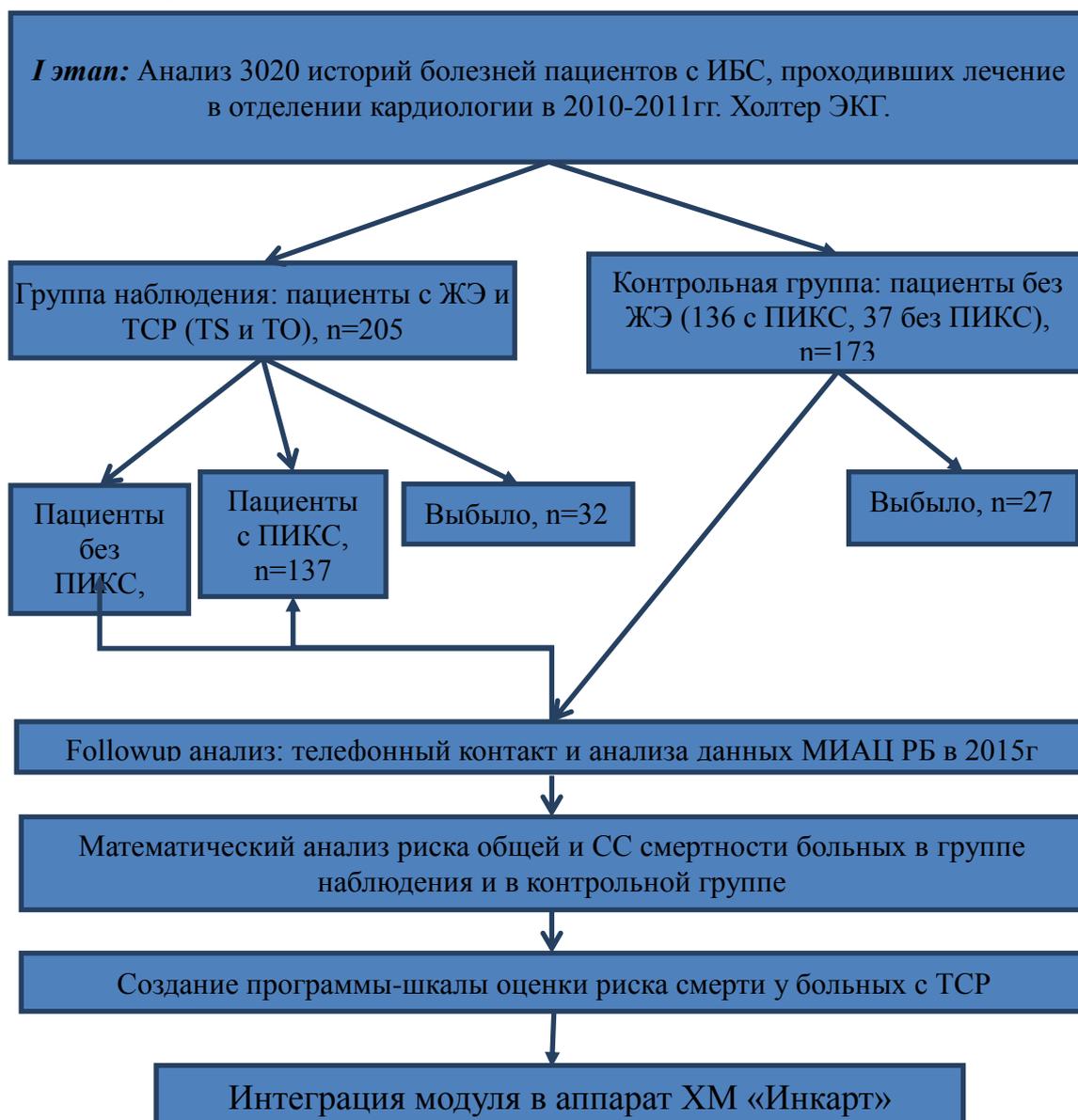


Рисунок 12 - Дизайн первого этапа исследования.

Для стратификации риска ТСР подразделяют на три категории: категория 0 характеризуется нормальными показателями ТО и ТS; категория 1 - либо ТО, либо ТS является патологическим, и категория 3 характеризуется патологическим ТО и ТS.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате Холтеровского мониторирования «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)» ("ИНКАРТ", г. Санкт-Петербург). Данный регистратор позволяет точно записывать и анализировать формы желудочковых комплексов в соответствии с требованиями к анализу турбулентности сердечного ритма. Он представляет собой восьмиканальный регистратор с возможностью получения ЭКГ в 12 отведениях и с каналом РПГ.

Программное обеспечение (ПО) регистратора включает программы:

- «КТRegistrator-04» - обслуживание носимых регистраторов, управление параметрами записи, визуальный контроль кардиосигнала, запуск суточной записи и прием данных,
- «КТResult» - обработка результатов суточной/многосуточной записи (в зависимости от типа регистратора),
- «КТBase» - обеспечивает работу с Базой Данных формата «MSAccess», которая позволяет:
  - ✓ получить список всех обследований, полученных на комплексе,
  - ✓ получить список всех пациентов, обследовавшийся на комплексе,
  - ✓ получить список всех мест хранения данных об обследованиях, в том числе на съемных носителях информации.

Таблица 3 - Основные технические данные регистратора

Количество отведений ЭКГ - может быть выбрано при каждом обследовании	12 или 3
---	----------

Длительность записи с аккумуляторной батареей емкостью не менее 2700 мАч)	до 48 ч
Канал непрерывной регистрации двигательной активности и положения тела пациента	+
Выделение импульсов стимулятора	+
Вес: без аккумуляторов с аккумуляторами	не более 105 г не более 150 г
Размеры, Д*Ш*В	не более 115x70x23 мм
Канал непрерывной качественной записи ЭКГ с параметрами, соответствующими требованиям к стационарным кардиографам по ГОСТ 19687-89	
Диапазон регистрируемых входных напряжений	0,03...300 мВ
Частота квантования	256/512/1024 Гц
Уровень внутренних шумов, приведенных ко входу	не более 20 мкВ
Коэффициент ослабления синфазных сигналов	не менее 100 дБ
Полоса пропускания	0...250 Гц
Запись ЭКГ без потери информации	+
Тип памяти регистратора	твердотельная энергонезависимая
Объем памяти	не менее 512 Мб
Формат записи	цифровой
Диапазон измерения ЧСС	30-240 уд/мин

Подключение к компьютеру – через блок USB-адаптера с гальванической развязкой, обеспечивающей электробезопасность по классу I тип BF в соответствии с ГОСТ Р 50267.0	+
Кнопка «метки событий»	+
Количество аккумуляторов: (Электропитание - от аккумуляторов или одноразовых батарей типа АА емкостью не менее 2500 mAh.)	2 шт.
Возможность обновления встроенного программного обеспечения регистратора (на предприятии - изготовителе)	+

Основные свойства регистратора «Кардиотехника-04-8»:

✓ Оценка формы желудочковых комплексов дает возможность определять их полиморфизм с выделением "похожих" в том числе и по выбору врача и с подсчетом каждой из форм (рис.13);

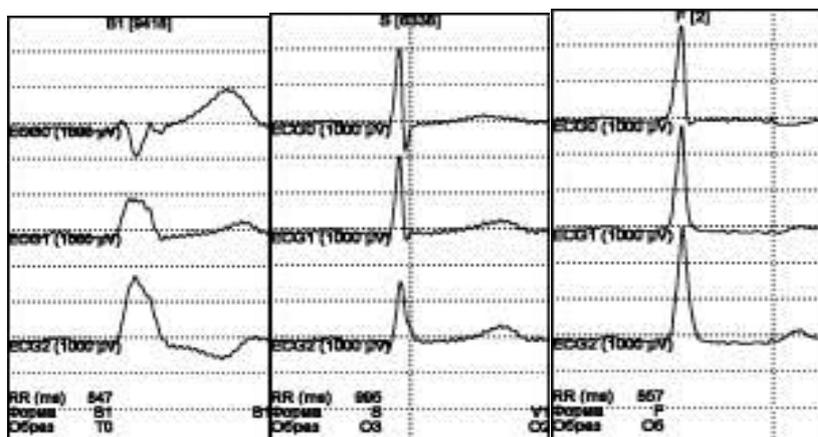


Рисунок 13 - Представление числа каждой из зарегистрированных за сутки форм QRS-комплекса позволяет оценить число эктопических очагов при желудочковой активности и длительность нарушений внутрижелудочкового проведения при блокадах.

✓ Управляемая врачом система классификации аритмий позволяет разделять нарушения ритма по всем известным параметрам и получать их список с той степенью подробности, которая необходима для данного пациента;

✓ Блок оценки формы конечной части желудочкового комплекса позволяет не только проводить анализ смещения и наклона сегмента ST, но и позволяет анализировать изменения ST синхронно с изменениями формы T-зубца и площади QRS-комплекса (рис. 14);

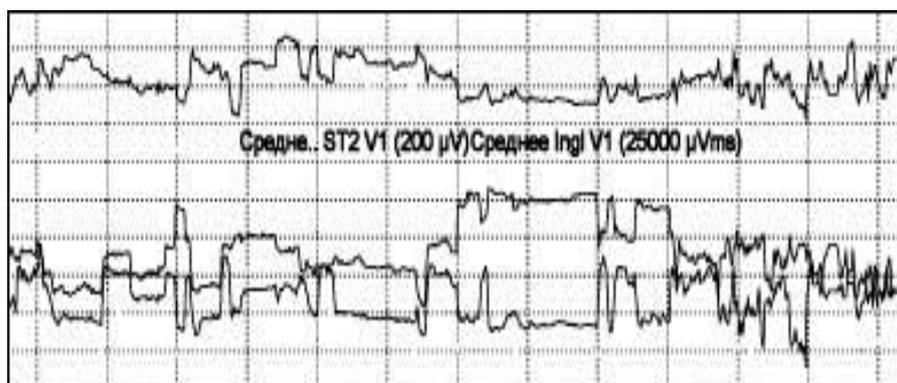


Рисунок 14 - Представление смещения сегмента ST (верхняя кривая) синхронно с изменениями площади QRS-комплекса (средняя кривая) позволяет установить их взаимосвязь и оценить изменения ST как вторичные (позиционные).

✓ Представление информации в различных формах (графики, одномерные и двумерные гистограммы, таблицы для параметров; ЭКГ, плоскость ЭКГ, усредненная ЭКГ, минутная ЭКГ для сигналов) дает возможность выбрать для каждого параметра наиболее наглядный вид (рис. 15,16);

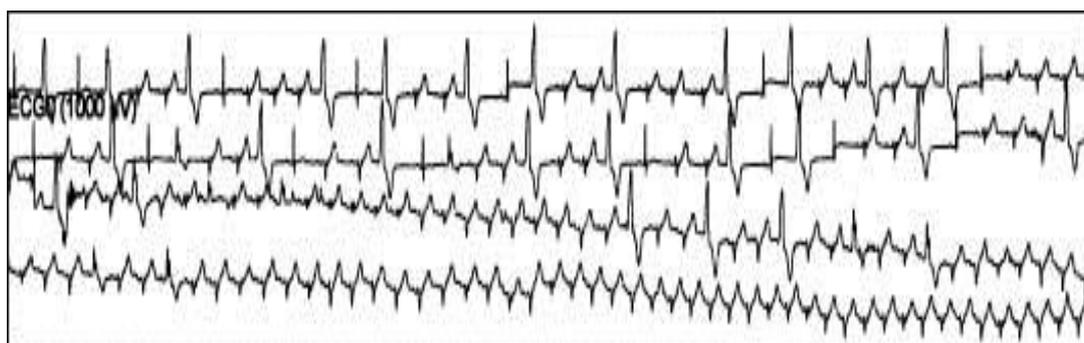


Рисунок 15 - Для оценки частоты желудочковой эктопической активности может быть полезна «минутная ЭКГ».

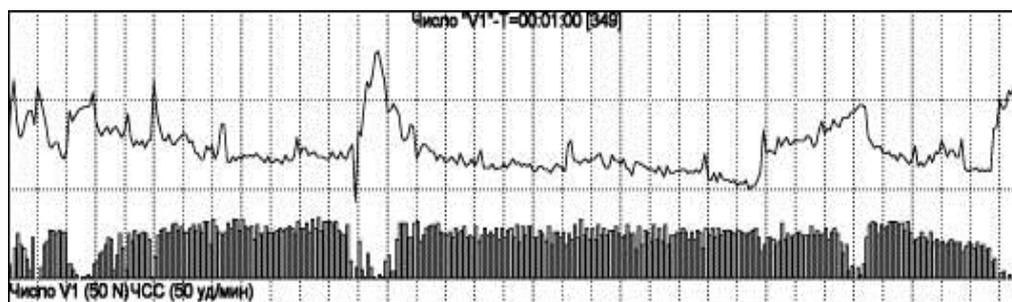


Рисунок 16 - Для оценки взаимосвязи ЧСС и числа аритмий незаменим этот график - на представленном примере число желудочковых экстрасистол снижается при тахикардии.

✓ Также кардиомонитор предоставляет возможность оценить полученную информацию применительно к "нормативам", "синдромам", прогностической и клинической значимости, дополнена выбором тех или иных методик оценки.

✓ Анализ полученных при регистрации ХМ ЭКГ осуществляется программой «KTResult» [29]. Для анализа ТСР сначала необходимо определить максимальную и минимальную ЧСС в течение суток. Это оценивается на странице «ЧСС» (рис. 17).

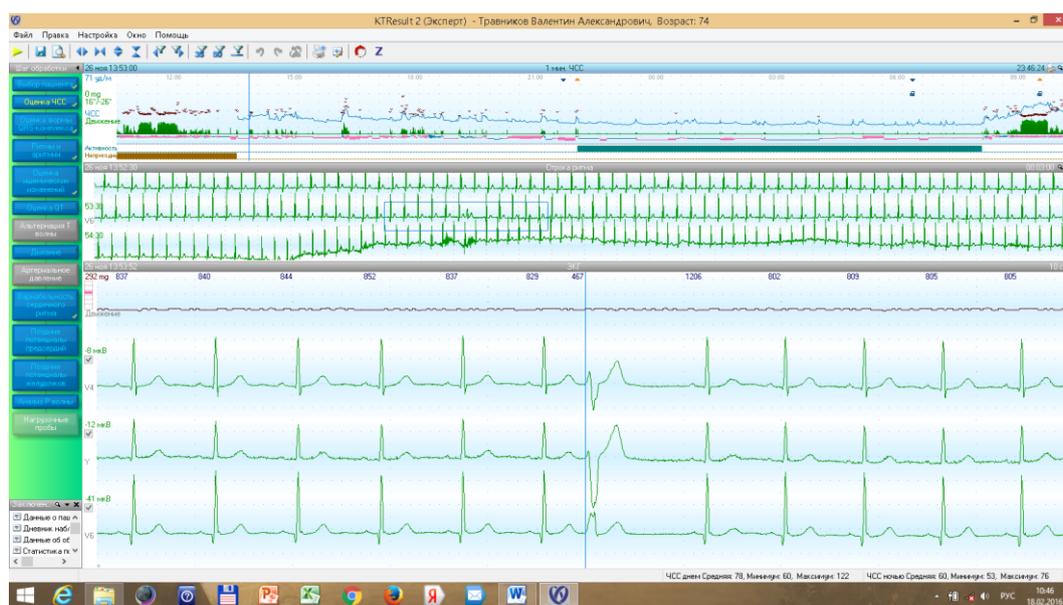


Рисунок 17 - Экранная страница «Оценка ЧСС».

Далее оценивается форма QRS комплексов, происходит их классификация, в частности, выделение и классификация ЖЭ (рис. 18).

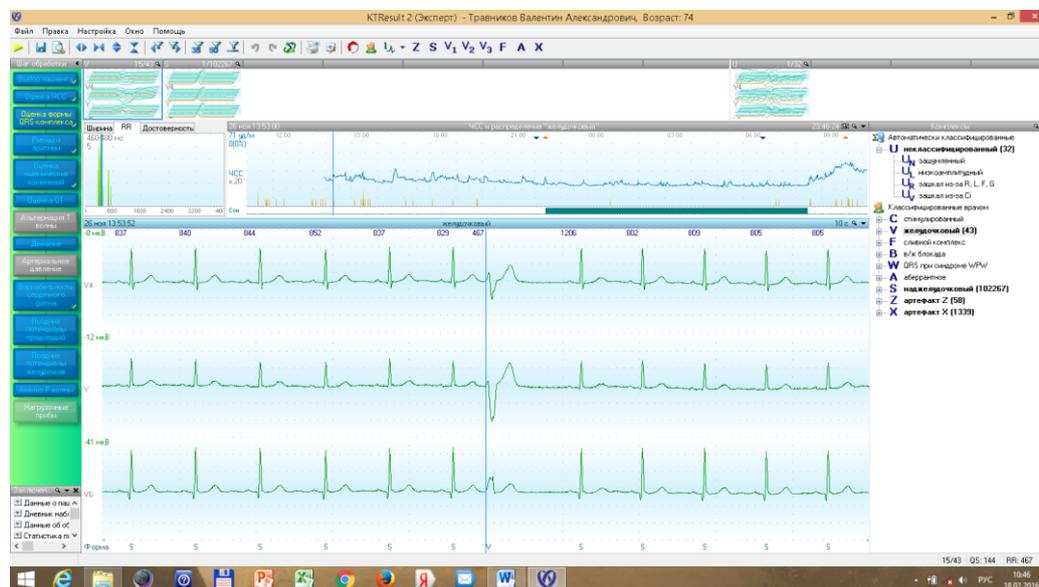


Рисунок 18 - Экранная страница «Оценка QRSкомплексов», на которой представлены неклассифицированные формы (автоматический анализ) и формы QRS, классифицированные врачом.

Если ЖЭ полиморфные, то они распределяются по типам для дальнейшего определения TCP для каждого типа. После определения морфологии QRSкомплексов можно перейти к странице «Ритмы и аритмии», где определяются параметры TCP: TO и TS (рис. 20,21). ЖЭ, участвующие в анализе TC, должны отвечать следующим требованиям [31]:

- ✓ RR интервалы продолжительностью менее 2000 и более 300 мс,
- ✓ ЖЭ с отличием менее 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов,
- ✓ ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами менее 200 мс,
- ✓ ЖЭ с индексом преждевременности более 20% и постэктопическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более;

Все эти условия автоматически учитываются программой «KTResult».

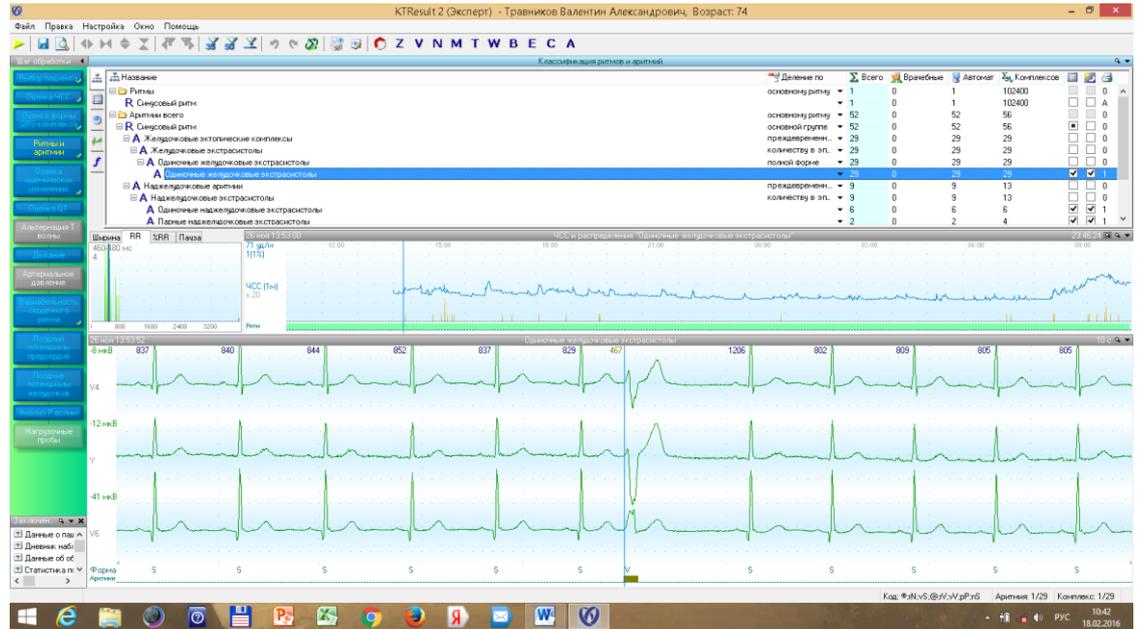


Рисунок 20 - Экранная страница «Ритмы и аритмии» - дерево выявленных аритмий с почасовой таблицей и статистикой, график ЧСС и распределения нарушений ритма определенного класса в течение суток, закладка для определения TCP.

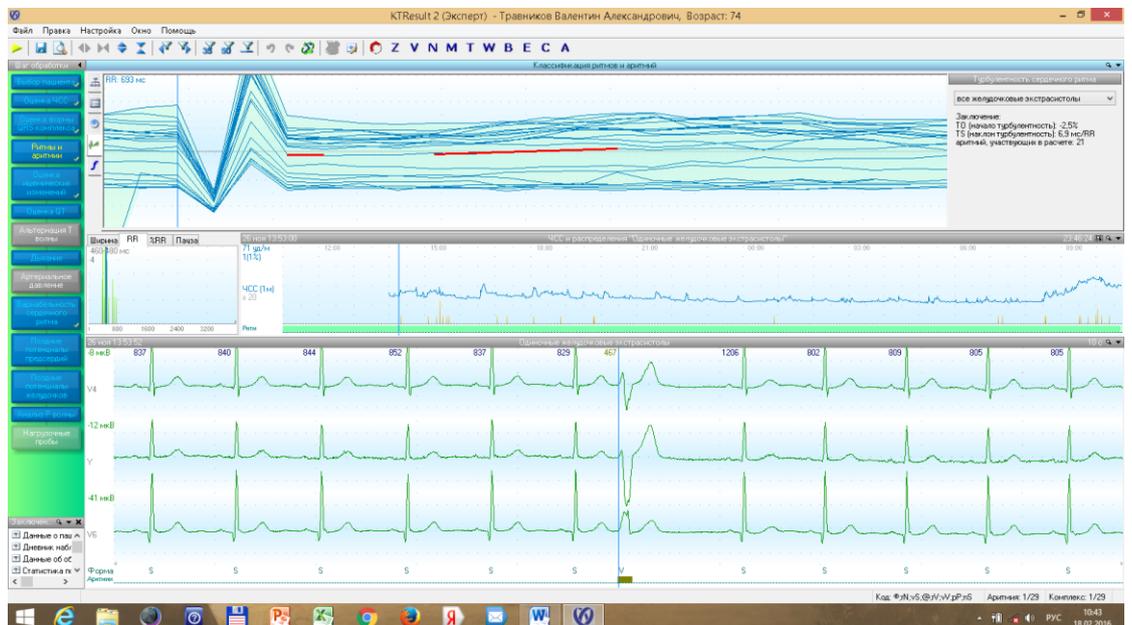


Рисунок 21 - Экранная страница закладки «Турбулентность сердечного ритма» - графическое изображение последовательности RR-интервалов, результаты подсчетов параметров TCP: TO и TS в зависимости от выбора

«желудочковые экстрасистолы» и «текущая желудочковая экстрасистола» с указанием количества ЖЭ, участвующих в анализе.

После окончания анализа ХМ в программе выгружается заключение, где указываются параметры ТСР (рис.22).

**Статистика нарушений ритма сердца**

Название	всего	за в	RR (мс)			ЧСС (уд./мин)			Продолжительность				
			мин	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум	
<b>Сinusовый ритм</b>													
--- Одноочные желудочковые экстрасистолы													
все измер.	29	0	1	374	743	475							
бодр.	26	0	2	374	743	472							
сон	3	0	0	486	537	507							
--- Одноочные наджелудочковые экстрасистолы													
все измер.	6	0	0	537	759	652							
бодр.	2	0	0	537	549	543							
сон	4	0	0	661	759	706							
--- Парные наджелудочковые экстрасистолы													
все измер.	2	0	0	397	482	438							
бодр.	1	0	0	397	482	440							
сон	1	0	0	432	440	436							
--- Групповые наджелудочковые экстрасистолы													
все измер.	1	0	0	420	603	486	3	3	3	117	117	1 с	1 с
сон	1	0	0	420	603	486	3	3	3	117	117	1 с	1 с
--- Выпадение комплекса													

Оценка граций желудочковых аритмий.  
**Желудочковая экстрасистолия 1 градации по Руан.**  
 Оценка нарушений ритма применительно к "норме" (по рекомендациям В.М. Тихоменко (1996).)  
**Наджелудочковая эктопическая активность в пределах нормы. Желудочковая эктопическая активность в пределах нормы.**  
 Оценка циркадной динамики нарушений ритма (по рекомендациям Л.М. Макарова (1996)).  
**Анализ: нецелесообразен из-за небольшого числа аритмий.**  
 Оценка турбулентности сердечного ритма (по рекомендациям Bauer A., Malik M., Schmidt G et al. Heart rate turbulence - standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. International society for holter and noninvasive electrophysiology consensus (2005)).  
**Турбулентность сердечного ритма в норме.**

Рисунок 22 - Заключение Холтеровского монитора, страница оценки нарушений ритма и анализа ТСР.

Анализ ТСР, по данным суточного ЭКГ мониторинга, был проведён в 2010-2011 г. при госпитализации пациентов в ГКБ№21 г. Уфа, а затем в 2015г. проводился телефонный контакт для определения конечных точек и анализ персонифицированной информации пациентов в региональной информационно-аналитической медицинской системе "ПроМед". РИАМС «ПроМед» функционирует по модели SaaS (Software as a Services – программное обеспечение как услуга) в едином центре обработки данных для неограниченного числа пользователей. В ЦОД консолидируется вся информация, связанная с персонифицированным учетом оказанной медицинской помощи и управлением ресурсами здравоохранения региона. «ПроМед» обеспечивает информационный обмен между медицинскими учреждениями, органами управления здравоохранением, ТФОМС,

страховыми медицинскими организациями и аптечными учреждениями, участвующими в реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

Централизованная архитектура РМИАС позволяет масштабировать ее в пределах региона в рекордно короткие сроки и без существенных материальных затрат. Для подключения медицинских учреждений к «ПроМед» необходимо только наличие каналов связи с пропускной способностью не менее 2 Мбит/с и оборудованных вычислительной техникой рабочих мест врачей. Доступ к медицинской информационной системе возможен, как со стационарных, так и с мобильных устройств. РИАС «ПроМед» состоит из нескольких взаимосвязанных программных комплексов, позволяющих автоматизировать процессы сбора, обработки и хранения информации во всех службах медицинских организаций. В исследовании использован программный комплекс «Стационар». Он позволяет формировать единую базу данных случаев стационарного лечения, отслеживать загруженность коечного фонда и движение пациентов по различным отделениям медицинских организаций, вести учет данных о госпитализации, передавать информацию о пациентах врачам поликлиники, работать с электронной медицинской картой. Электронная медицинская карта (ЭМК) – это комплекс медицинских данных о состоянии здоровья пациента и назначаемом ему лечении. В ЭМК хранится информация о каждом случае обращения пациента в поликлинику, параклинику, стационар, в службу скорой помощи.

## **2.2 Математическое моделирование смертности на основе турбулентности ритма сердца**

В ходе математического моделирования выживаемости исследуемых пациентов в пятилетней динамике были поставлены следующие задачи: 1) построение регрессионного уравнения анализа выживаемости, позволяющего выделить влияние имеющихся факторов на функцию выживаемости; 2) выбор

того вида регрессионной зависимости, который наилучшим образом отражает решение поставленной задачи 3) формирование таблиц выживаемости; 4) проведение ROC-анализа.

Метод анализа выживаемости изначально был развит только в медицинских и биологических исследованиях, а также в страховании, но затем стал широко применяться в социальных и экономических науках и в промышленности в инженерных задачах для анализа надежности и времени отказов [2].

Изначально объектами исследования были 173 пациента (с одиночными ЖЭ) в возрасте старше 40 лет, наблюдение за которыми проводилось на основании ретроспективных данных за пятилетний период из историй болезней и телефонного собеседования. В дальнейшем после обработки имеющихся данных по каждому пациенту в выборке для исследования осталось 139 больных. Данные обрабатывались в программе Statistica, отличающейся среди других прикладных статистических программных продуктов (SPSS, STATA, Eviews), удобством построения моделей анализа выживаемости в сфере медицины. Фрагмент файла данных приведён на рисунке 23.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	alive yes-0, no-1	age	sex 1-f 0-m	duration	to	ts	to*ts	dummy to	dummy ts	piks yes-1 no-0
2	0	70	1	60	-0,3	11,6	0	0	0	1
3	0	63	0	60	1,2	6,9	0	1	0	1
4	0	65	0	60	-3,4	-5,6	0	0	0	1
5	0	69	1	60	-2,2	9,0	0	0	0	1
6	0	69	0	60	-3,9	14,7	0	0	0	1
7	0	77	0	60	-1,2	5,3	0	0	0	1
8	0	61	0	60	-1,8	6,0	0	0	0	1
9	0	63	1	60	1,8	7,6	0	1	0	0
10	0	74	1	60	0,2	13,2	0	0	0	1
11	0	55	1	60	0,2	0,2	1	1	1	1
12	0	57	0	60	-3,7	100,0	0	0	0	1
13	0	77	0	60	-0,2	2,4	0	0	0	1
14	0	79	1	60	-0,2	2,4	0	0	1	1
15	0	64	1	60	-3,9	14,7	0	0	0	1
16	0	76	1	60	-3,2	5,4	0	0	0	0
17	0	71	1	60	10,6	5,7	0	1	0	0
18	0	78	1	60	0,8	6,0	0	1	0	1
19	0	75	0	60	7,5	4,4	0	1	0	0
20	0	68	1	60	0,0	2,4	1	1	1	1
21	0	78	1	60	-1,4	8,5	0	0	0	0
22	0	67	0	60	0,1	4,3	0	1	0	1
23	0	53	1	60	-3,5	15,1	0	0	0	1
24	0	60	0	60	1,8	7,6	0	1	0	1
25	0	65	1	60	1,5	1,2	1	1	1	0
26	0	77	1	60	1,4	11,4	0	0	0	1
27	0	69	0	60	-1,3	5,6	0	0	0	0

Рисунок 23 - Фрагмент файла данных.

Любую информацию подразделяют на информацию полную, когда есть данные о наступлении интересующего нас события, и информацию неполную, если данные о наступлении интересующего нас события отсутствуют. Наблюдения, содержащие неполную информацию, относятся к цензурированным наблюдениям, они являются типичными при представлении наблюдаемой величины в виде времени до наступления некоторого критического события при ограниченности по времени продолжительности наблюдения.

Использование цензурированных наблюдений составляет специфику рассматриваемого метода – анализа выживаемости. В данном методе исследуются вероятностные характеристики интервалов времени между последовательным возникновением критических событий. Такого рода исследования еще называют анализом длительностей до момента прекращения (duration или time until failure), которые можно определить какие интервалы времени между началом наблюдения за объектом и моментом прекращения (failure), при котором объект перестает отвечать заданным для наблюдения свойствам.

В нашем случае таким свойством наблюдения являются выживаемость больного в пятилетней динамике, то есть если больной проживает 60 месяцев, то он выбывает из рассмотрения. Здесь следует оговориться, что наступление смерти фиксировалось по сведениям о больных в ретроспективе посредством телефонного опроса родственников. Информация по телефону собиралась в течение 5 лет с интервалом интервьюирования семьи больного раз в год.

Для проведения анализа выживаемости рассматривались несколько видов регрессионных моделей: логлинейная, модель пропорциональных рисков Кокса, модель ускоренной жизни и модель экспоненциальная. Для оценки возможности включения факторов, влияющих на выживаемость больного в предварительном анализе, были рассчитаны бинарные регрессии (logit, probit, extreme value), где в качестве бинарной результативной переменной брался результат выживания: умер или выжил. В ходе построения бинарных регрессий выяснилось, что значимое влияние оказывают следующие факторы:

✓ TS\_D (наличие патологического наклона кривой турбулентности, в виде атрибутивного фактора),

✓ PIKS (больные, имеющие в анамнезе ИМ).

Для этих переменных вероятность отклонения нулевой гипотезы о равенстве нулю оцененных коэффициентов при факторах  $p < 0,05$ . Выяснилось, что следующие факторные характеристики больного не увеличивают и не уменьшают вероятность выживаемости в пятилетний период:

- Возраст больного (AGE),
- Пол больного (SEX),
- Уровень холестерина больного (Cholestirin),
- Начало турбулентности (Turbulence onset - TO),
- Наличие/ отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (ONMK),

- Наличие сахарного диабета у больного (SD),
- Данные о фракции выброса левого желудочка (FV).

Для этих переменных вероятность отклонения нулевой гипотезы о равенстве нулю оцененных коэффициентов при факторах превысила 0,05 «p-level<0,05».

Такие переменные как TS и ТО рассматривались как в виде атрибутивных факторов (больной принадлежит/не принадлежит к группе имеющих отклонения по данным параметрам), так и в виде числовых значений, определяющих время начала и наклона кривой турбулентности (ТО в секундах и TS в радианной мере). После предварительного анализа выяснилось, что имеет значение только отсутствие или наличие критического значения TS, значение, которому равняется соответствующая переменная, не влияет на модель. После удаления из уравнения незначимых факторов, все три модели (logit, probit, extreme value) были вновь перестроены. Была проведена селекция моделей исходя из минимума значений информационных критериев Акайке, Шварца и Хана-Квина. Чем меньше значения информационных критериев, тем выше относительное качество модели. В результате лучшей моделью, описывающей процесс выживаемости, была признана probit модель (рис. 24) - точность была выше. F-функция стандартного нормального распределения для пробит-модели бинарного

выбора имеет вид:  $F(u) = \Phi(u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\frac{u}{z}} e^{-\frac{z^2}{2}} dz$ .

Так как данных более чем 120 наблюдений, значит, выборка репрезентативна и подчинена нормальному закону распределения.

Variable	Coefficient	Std. Error	z-Statistic	Prob.
PIKS	0.764872	0.352614	2.169149	0.0301
TS_D	1.158982	0.299035	3.875744	0.0001
C	-1.421891	0.349596	-4.067237	0.0000

McFadden R-squared	0.155678	Mean dependent var	0.201439
S.D. dependent var	0.402526	S.E. of regression	0.374088
Akaikie info criterion	0.891524	Sum squared resid	19.03212
Schwarz criterion	0.954858	Log likelihood	-58.96094
Hannan-Quinn criter.	0.917261	Deviance	117.9219
Restr. deviance	139.6646	Restr. log likelihood	-69.83230
LR statistic	21.74273	Avg. log likelihood	-0.424179
Prob(LR statistic)	0.000019		

Obs with Dep=0	111	Total obs	139
Obs with Dep=1	28		

Рисунок 24 - Бинарная probit модель.

После удаление незначимых факторов из модели было получено:  
 $P(y = 1) = F(u)$ , где  $u = \beta_1 \cdot PIKS + \beta_2 \cdot TS\_D - \varepsilon_i$ , где  $\varepsilon_i$  - остаточная компонента.

Оценив коэффициенты методом максимального правдоподобия и учитывая, что  $F(u)$  - стандартная функция Лапласа, получили следующую пробит-модель:  $P(y = 1) = \Phi(\bar{u})$ , где  $\bar{u} = 0,765 \cdot PIKS + 1,159 \cdot TS\_D - 1,422$ .

При проверке на значимость коэффициентов модели с помощью  $t$ -критерия Стьюдента при уровне значимости 0,05 было выявлено, что все включенные в модель факторы статистически значимы. Ссылаясь на показатель качества подгонки - коэффициент Макфаддена, который получился равным 0,155678 можно сделать вывод о том, что уравнение регрессии объясняет 16% вариации зависимой переменной. Существуют другие факторы, которые влияют на модель, но они не учитывались в силу, возможно, их ненаблюдаемости.

Таким образом, поскольку в нашем случае значение LR-статистики достаточно большое (LR –статистика равна 21,74, при уровне значимости  $p = 0,000019$ ), что позволяет нам отвергнуть гипотезу  $H_0$  и принять альтернативную. Модель значима, факторы оказывают влияние на результат,

коэффициенты отличаются от нуля. Соответствие модели реальным данным проверяли с помощью теста Хосмера-Лемешова, так как эта статистика согласия более устойчива, чем традиционные статистики [9].

### 2.3. Исследование влияния ивабрадина на турбулентность сердечного ритма

На втором этапе в остром фармакологическом тесте был исследован эффект f-ингибитора ивабрадина на ТСР у 23 больных из группы наблюдения. Дизайн исследования представлен на рисунке 25.

В таблице 4 представлены критерии включения/невключения в исследование.



Рисунок 25 - Дизайн второго этапа исследования.

Таблица 4 - Критерии включения/не включения в группу исследования

Критерии включения	Критерии не включения
<p>Установленный диагноз: ИБС, стабильная стенокардия ФКЗ с/без ПИКС в анамнезе</p> <p>Наличие у пациентов желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по данным 24ч записи ЭКГ, отвечающих следующим критериям [31]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RR интервалы продолжительностью менее 2000 и более 300 мс,</li> <li>✓ ЖЭ с отливием менее 20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов,</li> <li>✓ ЖЭ с разницей между предшествующими синусовыми интервалами менее 200 мс,</li> <li>✓ ЖЭ с индексом преждевременности более 20% и постэктопичеким интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более;</li> </ul> <p>Возраст &lt; 75 лет</p> <p>Пациенты на момент исследования получают постоянную антиангинальную терапию;</p>	<p>Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому компоненту препарата.</p> <p>Установленный электрокардиостимулятор;</p> <p>Хроническая сердечная недостаточность Пб-III стадий;</p> <p>Любые формы фибрилляции и трепетания предсердий;</p> <p>АVблокада 2-3 степеней;</p> <p>Выраженная артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт.ст. и ДАД ниже 50 мм рт.ст.);</p> <p>Синдром слабости синусового узла;</p> <p>Полные блокады ножек пучка Гиса;</p> <p>Клапанная патология сердца, кардиомиопатии;</p> <p>ЧСС (&gt;80 уд/мин);</p> <p>Тяжелые почечная и печеночная недостаточности;</p> <p>Одновременное применение сильных ингибиторов СYP3A4, таких как антибиотики из группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), противогрибковые средства из</p>

	<p>группы азолов (кетоконазол, итраконазол), ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон;</p> <p>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)</p>
--	--

С выжившими пациентами группы наблюдения проводилась беседа, были объяснены цель, задачи, риск и особенности проведения исследования. После подписания информированного согласия, начинался отмывочный период – производилась отмена бета-блокаторов (которые принимали 100% пациентов) на период не менее 48 часов. Данный период был связан с тем, что период полувыведения использованных ивабрадина составляет 12 часов, а в большинстве клинических исследований требуется не менее 2,5 периодов полувыведения до начала новой терапии. Приём всех других препаратов (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину и т.д.) не прекращался. Соответственно через 2 дня начиналось исследование (рис. 26). При обследовании всем пациентам производилось физикальное обследование: измерялись роса и вес, подсчитывалась ЧСС, измерялось АД. Затем пациентам проводилось исследование ТСР с помощью аппарата 24-часового ЭКГ мониторинга «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)». Через 3 часа после начала регистрации ЭКГ

пациент принимал исследуемый препарат: ивабрадин («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг per os.

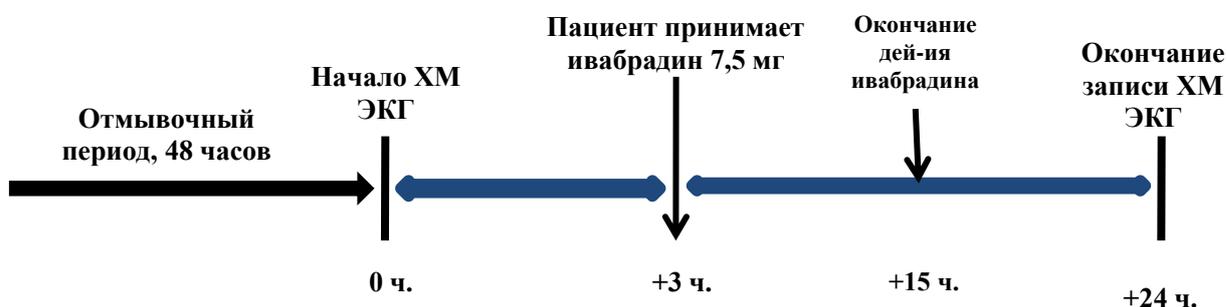


Рисунок 26 - Последовательность проведения исследования.

Через 12 часов заканчивалось действие ивабрадина, и при дальнейшей оценке ЭКГ анализ заканчивался на временном промежутке 15 часов от начала записи ХМ ЭКГ. Побочных эффектов при использовании препаратов (выраженная брадикардия, синусовая тахикардия, нарушения ритма, коллапсы и т.п.) в процессе исследования не отмечено.

Результаты в группах представлены в виде средних значений (M) и среднего квадратичного отклонения (m). Статистическая обработка была проведена с помощью оценок по таблицам выживаемости Каплана-Майера и регрессионных моделей выживаемости, в частности, модели пропорциональных рисков (модель Кокса). Статистическая обработка проведена с помощью программы Statistica 10.0 (модуль Survival analysis).

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ**

ТСР описывает барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания продолжительности синусового цикла после ЖЭ [3]. ТСР у больных с ПИКС была значимым и независимым фактором риска неблагоприятных событий, включая общую смертность, сердечную и внезапную смерти во всех известных исследованиях, и ее прогностическая ценность не зависела от других факторов риска [14].

В данном исследовании было прескринировано 3020 историй болезней пациентов с ИБС. Стабильной стенокардией напряжения ФК III, проходивших лечение в отделении кардиологии в ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы в 2010-2011 гг. и которым было выполнено ХМ ЭКГ. Из пациентов, у которых было возможно определение ТСР (см. главу 2), было отобрано 405 пациентов в 2 группы – группу наблюдения и контрольную. В течение 4-5 лет после первичного обследования проводился телефонный контакт и/или анализ по базам данных для определения общей и сердечно-сосудистой смертности.

#### **3.1. Характеристика пациентов группы наблюдения**

В группу наблюдения были включены пациенты с ИБС и желудочковыми экстрасистолами, у которых, по данным Холтеровского обследования ЭКГ, было возможным определить ТСР. В дальнейшем, через 4-5 лет проводился анализ выживаемости пациентов. Из исследования по причине недоступности в телефонном контакте или в имеющихся базах данных выбыло 32 пациента из группы наблюдения, и доступных для анализа отдалённых результатов осталось 173 пациента. В таблице 5 представлена характеристика пациентов группы наблюдения.

Возраст больных составил  $67,06 \pm 0,79$  лет (из них женщин – 67 чел, мужчин – 106). Рост больных группы наблюдения был  $169,9 \pm 1,8$  см, вес –  $84,6 \pm 3,0$  кг, индекс массы тела (ИМТ) –  $29,4 \pm 0,89$  кг/м<sup>2</sup>. 137 больных группы

наблюдения перенесло ИМ, 23 пациента перенесли коронароангиографию/стентирование коронарных артерий/аорто-или маммарокоронарное шунтирование, пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) было 10, страдающих артериальной гипертензией (АГ) – 130, сахарным диабетом (СД) – 21. Также были определены холестерин крови ( $4,78 \pm 0,08$  ммоль/л) и фракция выброса левого желудочка ( $54,0 \pm 1,06\%$ ) у пациентов группы наблюдения.

Все пациенты группы получали стандартную антиангинальную терапию, включающую в себя ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, статины, нитраты, дезагреганты. В группе наблюдения 96% пациентов получали бета-блокаторы (метопролола тартрат принимало 36,5 % пациентов, метопролола сукцинат – 28,4 %, а карведилол и небивалол 18 и 17,1% соответственно), 87% - ингибиторы ИПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лизиноприл принимало 58,4 % пациентов, эналаприл – 14,5 %, периндоприл 3%, валсартан – 15,5%, лозартан - 6% и кандесартан – 2,6%), 80% - статины (аторвастатин - принимало 20,4% пациентов, симвастатин – 63,5%, розувастатин – 16,1%), 84% пациентов использовали нитраты короткого действия (нитроглицерин таблетированный принимало 84,5% пациентов и нитроспрей 15,5% пациентов) при возникновении приступа стенокардии и 88% получали дезагреганты (ацетилсалициловую кислоту (АСК) принимало 87,5% пациентов, сочетание АСК с клопидогрелем – 12,5%).

Таблица 5 - Характеристика исследуемого контингента группы наблюдения

Параметры	Показатели
<b>n</b>	173
Возраст, лет	$67,06 \pm 0,79$
Пол(м/ж), чел	106/67
Рост, см	$169,6 \pm 1,8$
Вес, кг	$84,6 \pm 3,0$

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,4±0,89
Коронарография/аорто-/маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	23 (13,3%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	137 (79,2%)
Артериальная гипертензия, чел.	130 (75,1%)
ОНМК, чел.	10 (5,8%)
Сахарный диабет	21 (12,1%)
Уровень общего холестерина крови, ммоль/л	4,78±0,08
Фракция выброса левого желудочка, %	54,0±1,06

Согласно литературным источникам, ТСР класса 2 имеет прогностическую силу у пациентов с перенесённым ИМ в анамнезе. Поэтому пациенты в группе наблюдения были разделены и проанализированы в зависимости от наличия, перенесённого в анамнезе ИМ (таблица 6). В группе больных, перенесших ИМ (137 чел.), было 46 женщин и 91 мужчин, без ИМ в анамнезе (36чел.) было 15 мужчин и 21 женщина. У 105 пациентов в группе с ПИКС определялась АГ, 7 пациентов в прошлом перенесли ОНМК, и 17 пациентов страдали сахарным диабетом (СД). В группе пациентов без ИМ в анамнезе у 25 человек определялась артериальная гипертензия, трое перенесли ОНМК и 4 пациента имели СД II типа. Уровень общего холестерина крови у больных с ПИКС составил 5,86±0,07 ммоль/л, а у больных без ПИКС - 5,78±0,07 ммоль/л. Фракция выброса левого желудочка в группе с ПИКС составила 46,0±1,06%, а в группе без ПИКС - 54,0±1,02%. Группы достоверно не различались по показателям роста, веса и ИМТ.

Таблица 6 - Характеристика исследуемого контингента группы наблюдения в зависимости от наличия перенесённого инфаркта миокарда

Параметры	с ПИКС	без ПИКС	р
<b>n</b>	137	36	

Возраст, лет	67,06±0,79	66,05±0,80	0,112
Пол (м/ж), чел	91/46	15/21	
Рост, см	164,5±1,9	166,6±1,68	0,078
Вес, кг	85,6±3,5	84,7±2,9	0,092
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±0,89	28,4±0,79	0,094
Артериальная гипертензия, чел.	105(76,64 %)	25(69,44%)	-
ОНМК, чел.	7(5,1%)	3(8,33%)	-
Сахарный диабет	1(12,4%)	4(11,11%)	-
Уровень общего холестерина крови, ммоль/л	5,86±0,07	5,78±0,07	0,105
Фракция выброса левого желудочка, %	46,0±1,06	54,0±1,02	0,302

Для стратификации риска ТСР подразделяют на три категории: категория 0 характеризуется нормальными показателями ТО и TS; категория 1 - либо ТО, либо TS является патологическим, и категория 2 характеризуется патологическим ТО и TS. В группе наблюдения больных с 0 категорией ТСР было 96 человек, с 1-ой категорией – 56 и со 2-ой категорией ТСР 21 человек (рис. 27).



Рисунок 27 - Распределение пациентов группы наблюдения по категориям ТСР.

Среди пациентов, перенесших ИМ, к категории ТСР 0 относились 75 человек, категории 1 – 43 и категории 2 – 19 (рис. 28).

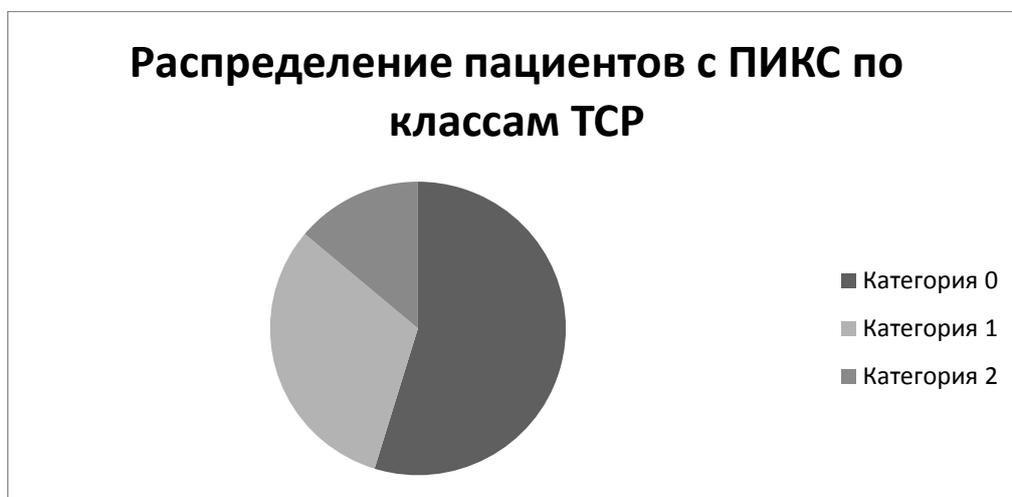


Рисунок 28 - Распределение пациентов с ПИКС по категориям ТСР.

В таблице 7 представлена электрофизиологическая характеристика желудочковых экстрасистол и ТСР у пациентов группы наблюдения. Среднесуточное количество желудочковых экстрасистол составило  $176,9 \pm 18,8$ /сут, ЧСС –  $68,1 \pm 0,57$  уд/мин. У 87% пациентов регистрировались полиморфные ЖЭ, у оставшихся 13% - мономорфные ЖЭ. В среднем за сутки ТО был равен  $0,96 \pm 0,25\%$ , а TS –  $6,14 \pm 0,38$  мс/RR.

Таблица 7 - Характеристика Холтер ЭКГ и турбулентности сердечного ритма

Параметры	Значения
Кол-во ЖЭ/сут	$176,9 \pm 18,8$
Полиморфные/мономорфные ЖЭ, %	87/13
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	$68,1 \pm 0,57$
ТО, %	$- 0,96 \pm 0,25$
TS, мс/RR	$6,14 \pm 0,38$

Аналогично витальным характеристикам, в таблице 8 рассмотрены характеристики ЖЭ и ТСР в зависимости от перенесенного в анамнезе ИМ.

Достоверность различий между параметрами (среднее количество ЖЭ/сут, среднесуточная ЧСС, ТО и TS) отсутствовала ( $p > 0,05$ ).

Таблица 8 - Характеристика Холтер ЭКГ и турбулентности сердечного ритма в зависимости от наличия перенесённого ИМ

Параметры	Значения		p
	С ПИКС	Без ПИКС	
Среднее кол-во ЖЭ/сут	176,77±18,8	180,52±17,9	0,104
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	67,20±0,56	65,15±0,59	0,087
ТО, %	-1,0139±0,25	-0,64±0,12	0,089
TS, мс/RR	6,02±0,38	6,69±0,42	0,097

Как описано выше, исследованы 2 параметра TSP, которые имеют значение для прогноза пациентов: TS и ТО [10]. По результатам анализа полученных данных ТО не оказало достоверного влияния на значимость моделей выживаемости, поэтому для анализа взаимосвязи смертности и TSP проведён анализ выживаемости только по параметру TS. Патологическим TS (pTS) считается значение  $\leq 2,5$  мс/RR, а нормальным (nTS) – соответственно  $> 2,5$  [12].

В таблице 9 представлена характеристика пациентов группы наблюдения в зависимости от нормального (nTS) или патологического (pTS) параметра TS. У 42 пациентов группы выявлена pTS, из них мужчин было 23, женщин – 19. 35 человек перенесли ранее ИМ, 3 – ОНМК, у 4 было проведено чрезкожные вмешательства (ЧКВ). Как сопутствующее заболевание АГ имели 32 пациента, СД II типа – 7 человек. Среднесуточная ЧСС у пациентов с pTS составила  $68,1 \pm 0,57$  уд/мин, а за 24 часа было зафиксировано  $182,54 \pm 17,8$  желудочковых экстрасистол.

Таблица 9 - Характеристика исследуемого контингента группы наблюдения в зависимости от наличия nTS/pTS

Параметры	nTS	pTS	p
<b>n</b>	131	42	
Возраст, лет	68,90±0,81	67,05±0,80	0,082
Пол (м/ж), чел	83\48	23\19	
Рост, см	168,5±1,7	167,6±1,69	0,121
Вес, кг	85,5±3,4	84,8±2,9	0,128
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0±0,88	28,7±0,78	0,098
ПИКС, чел.	102(77,86 %)	35(83,33%)	-
Артериальная гипертензия, чел.	98(74,80 %)	32(76,19%)	-
ОНМК, чел.	7(5,34%)	3(7,14%)	-
Сахарный диабет, чел	14(10,68 %)	7(16,66%)	-
Коронарография/аорто- /маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	19 (14,50 %)	4(9,52%)	-
Кол-во ЖЭ/сут	182,54±17,8	179,05±17,5	0,088
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	68,1±0,57	67,8±0,61	0,123

В группе с nTS было 131 пациент (83 мужчин и 48 женщин), из них 102 пациента перенесли ИМ, 7 – ОНМК, а 19 пациентам было проведено ЧКВ. Также 98 пациентов страдали АГ, а 14 – СД. Среднесуточная ЧСС у пациентов с nTS составила 67,8±0,61 уд/мин, а количество ЖЭ за сутки - 179,05±17,5. Обе группы достоверно не различались по показателям возраста, роста, веса и ИМТ.

### 3.2. Характеристика пациентов контрольной группы

Из исследования по причине недоступности в период долгосрочного наблюдения выбыло 27 пациентов, и доступных для анализа отдалённых результатов осталось 173 пациента.

В таблице 10 представлена характеристика пациентов контрольной группы в исследовании. Средний возраст больных контрольной группы составил  $66,32 \pm 0,89$  лет (из них женщин – 64 чел., мужчин – 109). Рост больных контрольной группы составил  $171,96 \pm 1,27$  см, вес –  $89,7 \pm 3,7$  кг, индекс массы тела (ИМТ) –  $30,2 \pm 1,13$  кг/м<sup>2</sup>. Количество больных контрольной группы с ИМ в анамнезе составило 136 (из них 48 женщин и 88 мужчин), перенесших коронароангиографию/стентирование коронарных артерий/аорто-или маммарокоронарное шунтирование – 25, ОНМК – 13, страдающих АГ – 144, СД II типа – 21. Также были определены другие сердечно-сосудистые параметры пациентов группы наблюдения: холестерин крови –  $4,82 \pm 0,1$  ммоль/л и фракция выброса левого желудочка –  $54,0 \pm 1,0$ %.

Все пациенты группы получали стандартную антиангинальную терапию, включающую в себя ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, статины, нитраты, дезагреганты. В контрольной группе 86% пациентов получали бета-блокаторы (метопролола тартрат принимало 46,5 % пациентов, метопролола сукцинат – 18,4 %, а карведилол и небивалол 15 и 20,1 % соответственно), 85% - ингибиторы ИПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лизиноприл принимало 48,4 % пациентов, эналаприл – 24,5 %, периндоприл 3,2%, валсартан – 10,5%, лозартан - 7,4% и кандесартан – 6%), 88% - статины (аторвастатин - принимало 30,5% пациентов, симвастатин – 53,5%, розувастатин – 16%), 78% пациентов использовали нитраты короткого действия при возникновении приступа стенокардии (или нитроспрей – 56,4% пациенто, или таблетки нитроглицерина – 43,6%) и 75% получали дезагреганты (аторвастатин - принимало 30,5% пациентов, симвастатин – 53,5%, розувастатин – 16%).

Таблица 10 - Характеристика исследуемого контингента контрольной группы

Параметры	Значения
<b>N</b>	<b>173</b>
Возраст, лет	66,32±0,89
Пол(м/ж), чел	109/64
Рост, см	171,96±1,27
Вес, кг	89,7±3,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2±1,13
Коронарография/аорто/маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	25 (14,45%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	136 (78,61%)
Артериальная гипертензия, чел.	144 (83,23%)
ОНМК, чел.	13 (7,51%)
Сахарный диабет, чел.	21 (12,13%)
Холестерин, ммоль/л	4,82±0,1
Фракция выброса, %	54,0±1,0

В контрольной группе среди перенесших ИМ было 48 женщин и 88 мужчин, без ИМ в анамнезе (37 чел.) – 21 мужчин и 18 женщин (табл. 11). У 129 пациентов в группе с ПИКС определялась также АГ, 12 пациентов в прошлом перенесли ОНМК, и 19 - имели СД. В группе пациентов без ИМ в анамнезе у 15 человек определялась АГ, 1 пациент перенес ОНМК и 3 пациента страдали от СД. Обе группы достоверно не различались по показателям роста, веса и ИМТ ( $p > 0,05$ ). Уровень общего холестерина крови у больных с ПИКС составил  $5,80 \pm 0,07$  ммоль/л, а у больных без ПИКС -  $5,72 \pm 0,07$  ммоль/л. Фракция выброса левого желудочка в группе с ПИКС составила  $48,0 \pm 1,05\%$ , а в группе без ПИКС -  $52,0 \pm 1,0\%$ .

Таблица 11 - Характеристика контрольной группы в зависимости от перенесённого инфаркта миокарда

Параметры	С ПИКС	Без ПИКС	p
N	136	37	
Возраст, лет	66,32±0,89	65,40±0,90	0,118
Пол(м/ж), чел	88/48	21/16	
Рост, см	170,92±1,26	170,89±1,31	0,216
Вес, кг	89,8±3,6	89,0±3,2	0,256
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±1,12	31,0±1,2	0,097
Артериальная гипертензия, чел.	129 (94,85%)	15 (40,54%)	-
ОНМК, чел.	12 (8,82%)	1 (12,70%)	-
Сахарный диабет, чел.	19 (13,97%)	3 (8,10%)	-
Уровень общего холестерина крови, ммоль/л	5,80±0,07	5,72±0,07	0,107
Фракция выброса левого желудочка, %	48,0±1,05	52,0±1,0	0,202

### 3.3. Сравнение группы наблюдения и контрольной группы по витальным параметрам

Сравнение группы наблюдения и контрольной группы выявило сопоставимость их между собой по основным витальным параметрам (табл. 12). Группы не отличались по возрасту, полу, весу и росту пациентов ( $p > 0,05$ ). В обеих группах примерно одинаковое количество пациентов перенесло ИМ, ОНМК и чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и имели АГ и СД. Показатели уровня общего холестерина и фракции выброса левого желудочка были также сопоставимы.

Таблица 12 - Характеристика исследуемого контингента группы наблюдения и контрольной группы

<b>Параметры</b>	<b>Группа наблюдения (n=173)</b>	<b>Контрольная группа (n=173)</b>	<b>p</b>
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 <sup>2</sup>	29,4±0,89	30,2±1,13	0,072
Коронарография/аорто- /маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	23 (13,29%)	25 (78,6%)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	137 (79,19%)	136(78,6%)	-
Артериальная гипертензия, чел.	130(75,14%)	144(83,2%)	-
ОНМК, чел.	10 (5,78%)	13(7,5%)	-
Сахарный диабет, чел.	21 (12,13%)	21(12,1%)	-
Холестерин, ммоль/л	4,78±0,08	4,82±0,1	0,107
Фракция выброса, %	54,0±1,06	54,0±1,0	0,305

Таким образом, по данным обследования пациентов, госпитализированных в ГКБ№21 г. Уфа в 2010-2011 гг., которым было выполнено Холтеровского мониторирование ЭКГ, было сформировано 2 группы пациентов с ИБС по 173 пациента в каждой группе. В группе наблюдения у пациентов определялись желудочковые экстрасистолы и возможно было определить турбулентность сердечного ритма. Группа наблюдения была исследована в зависимости от показателей турбулентности ритма сердца, а обе группы – от наличия перенесённого в анамнезе инфаркта миокарда. В контрольной группе желудочковая экстрасистолия

отсутствовала. В дальнейшем проводилось сравнение общей и сердечно-сосудистой выживаемости в группах.

### **3.4. Общая смертность в группе наблюдения и контрольной группе**

#### ***Группа наблюдения***

В течение 4-5 лет после определения ТСР проводился анализ выживаемости и смертности пациентов. На момент анализа в 2015г. в группе наблюдения умерло 46 пациентов (26,6%), из них 33 (72%) – смертей сердечно-сосудистого генеза и 13 (28%)– других причин: 5 (11%) – злокачественных новообразований и лейкозов, в 1 (2%) случае смерть наступила в результате суицида, 2 (4%) – от «старости», 1 (2%) – от кровотечения при язвенной болезни желудка, и у 4-х пациентов (9%) причина смерти не была определена (рис. 29).

В таблице 13 и на рисунке 30 представлено распределение всех смертельных случаев по годам наблюдения. В первые 3 года наблюдения смертность была на одинаковом уровне. Затем на 4 год произошел рост смертности до 12 случаев, а на 5 год уровень смертности снизился ниже уровня смертности в первые годы наблюдения.

Таблица 13 - Смертность в отдалённом периоде у пациентов с ТСР

<b>Модели</b>	<b>n</b>	<b>12 мес</b>	<b>24 мес</b>	<b>36 мес</b>	<b>48 мес</b>	<b>60 мес</b>
Всего	46	10 (5,6%)	11(6,3%)	9(5,2%)	11(6,3%)	5(2,9%)

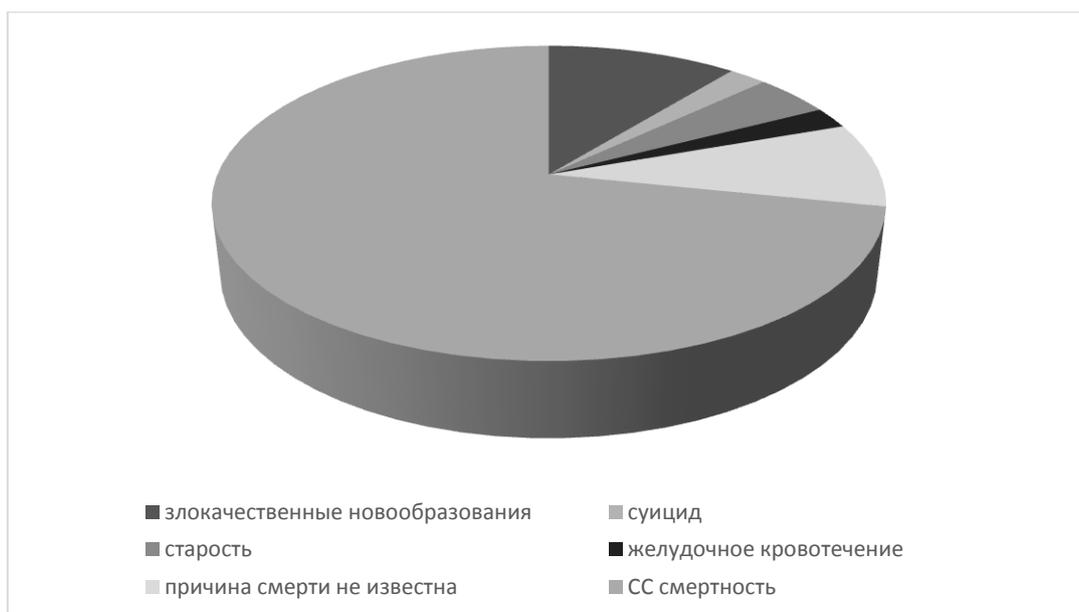


Рисунок 29 - Структура общей смертности пациентов группы наблюдения.

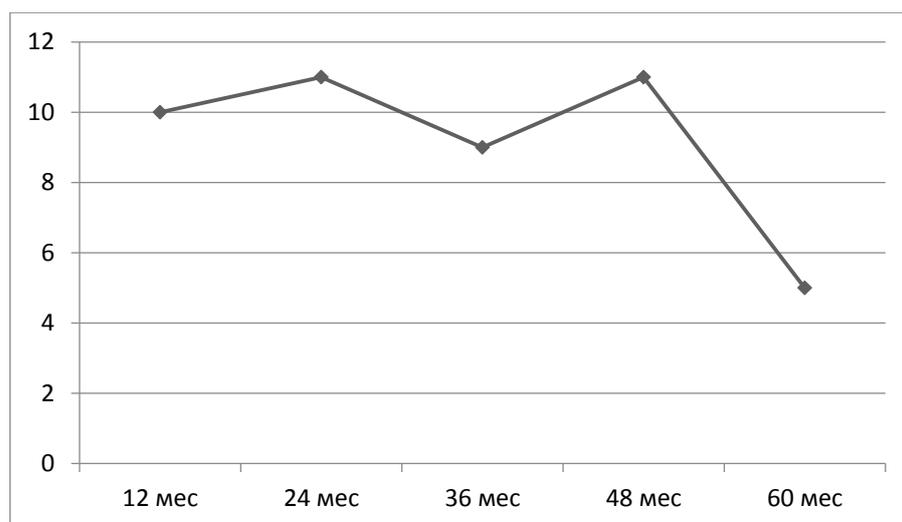


Рисунок 30 - Распределение числа смертельных случаев (общая смертность) по годам наблюдения в группе наблюдения.

Как было описано выше, были исследованы 2 параметра ТСР, которые имеют значение для прогноза пациентов: TS и TO [10]. В результате анализа полученных данных TO не оказало влияния на значимость моделей выживаемости при общей смертности (см. главу 4). В связи с этим, для анализа взаимосвязи общей смертности от ТСР, проведён анализ выживаемости только от параметра TS. Патологическим TS (pTS) принято считать значение  $\leq 2,5$ , а нормальным (nTS) – соответственно  $> 2,4$ [84].

В структуре общей смертности умерших пациентов с 0 категорией ТСР оказалось 17 человек (36%), с 1-ой категорией –19(41%) и со 2-ой категорией –11 человек (23%) (рис. 31).

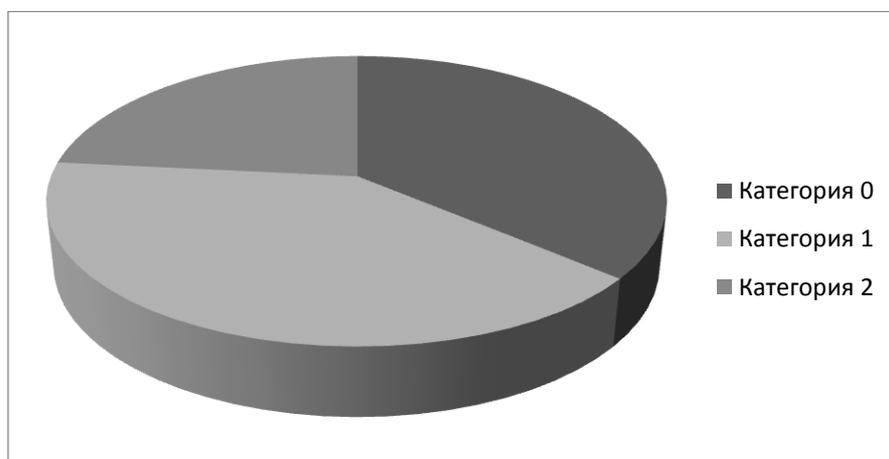


Рисунок 31 - Структура общей смертности пациентов группы наблюдения по классам ТСР.

В таблице 14 и на рисунках 32 и 33 представлены общая смертность в группе наблюдения по годам в зависимости от параметра TS. 5-летняя смертность в группе рTS(55,2%) значительно превышала смертность в группе nTS (18,5%).

Таблица 14 - Общая смертность в отдалённом периоде у пациентов в группе наблюдения

Параметры	п, чел.	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Всего	173	10 (5,8%)	11 (6,7%)	9 (5,8%)	12 (6,9%)	4 (2,9%)
nTS	135	2(1,48%)	6(4,4 %)	8(5.9%)	6(4,4%)	4(3 %)
рTS	38	8(21%)	5(13,1 %)	1(2,6%)	6(15,8 %)	1(2,6 %)

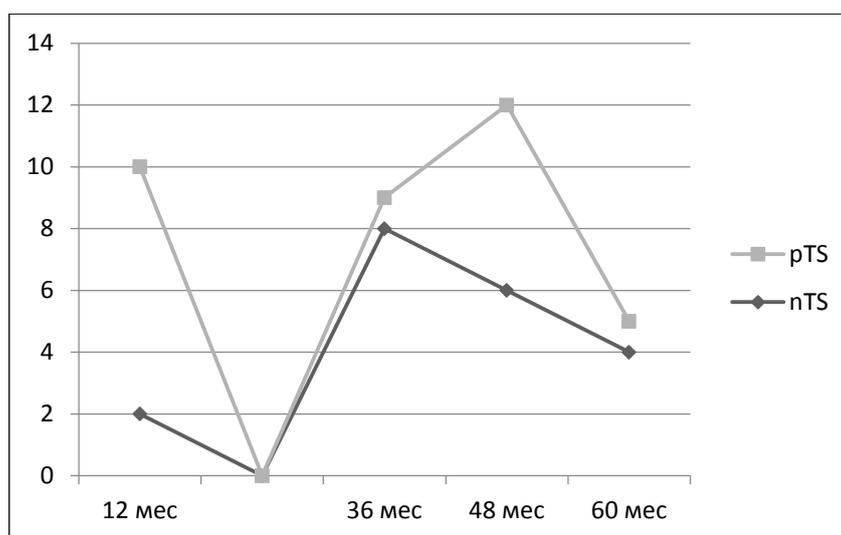


Рисунок 32 - Число смертей в группе наблюдения в зависимости от наличия патологического TS за 5 лет.

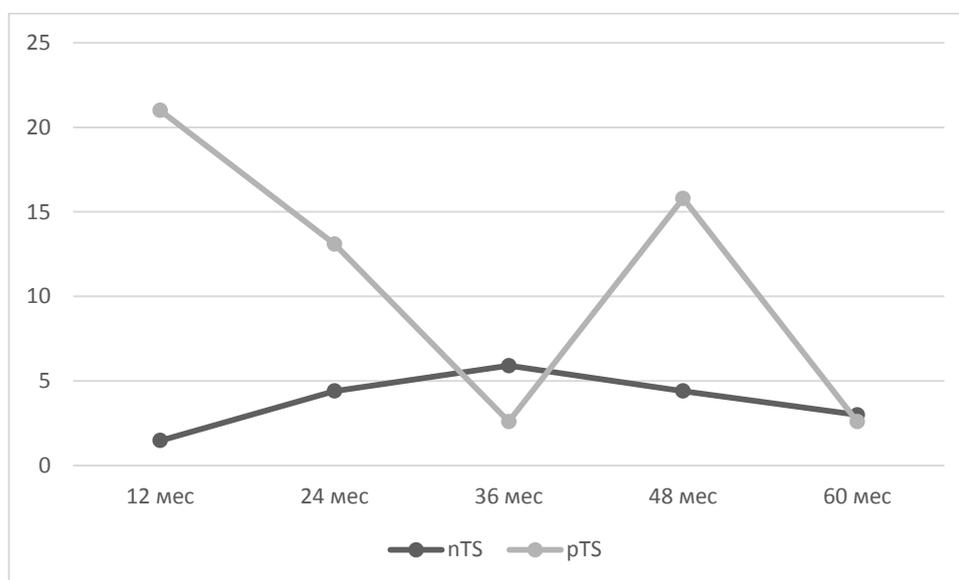


Рисунок 33 - Общая смертность (%) в группе наблюдения в зависимости от наличия патологического TS за 5 лет.

На рисунках 32 и 33 с 1-го года наблюдения проявилось достоверное расхождение кривых общей смертности: смертность среди пациентов с pTS оказалась выше, чем в группе с nTS уже с первого года наблюдения, к 3-му году уровень смертности в группе с nTS возрос и приблизился к уровню группы с pTS. К пятому году наблюдения общая смертность снизилась в обеих группах.

Затем проводился анализ общей смертности в зависимости от наличия рТС/пТС и ИМ в анамнезе (табл. 15 и рис. 34, 35).

Таблица 15 - Общая смертность в группе с ТСР в группе наблюдения

Модели	п, чел.	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Всего	173	10	11	9	12	4
ИМ+nTS	106	0	6	6	6	3
ИМ+pTS	30	8	5	0	4	1
Нет ИМ+nTS	30	2	0	2	0	0
Нет ИМ+pTS	7	0	0	1	2	0

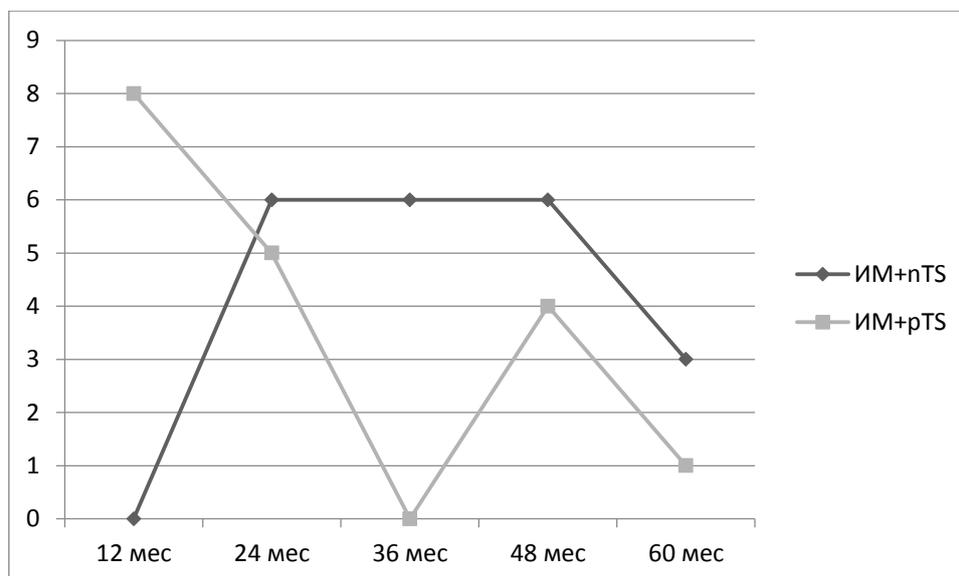


Рисунок 34 - Число смертельных случаев среди пациентов с ИМ в анамнезе в зависимости от пТС/рТС.

Общая смертность среди пациентов с ПИКС и рТС была значительно выше, чем у пациентов с пТС с ПИКС уже в первый год наблюдения. При дальнейшем наблюдении отметилась тенденция к уменьшению уровня общей смертности среди пациентов с ПИКС и рТС, а общая смертность в группе пациентов с ПИКС и пТС значительно возросла на 2 год наблюдения и в дальнейшем находилась примерно на одном уровне.

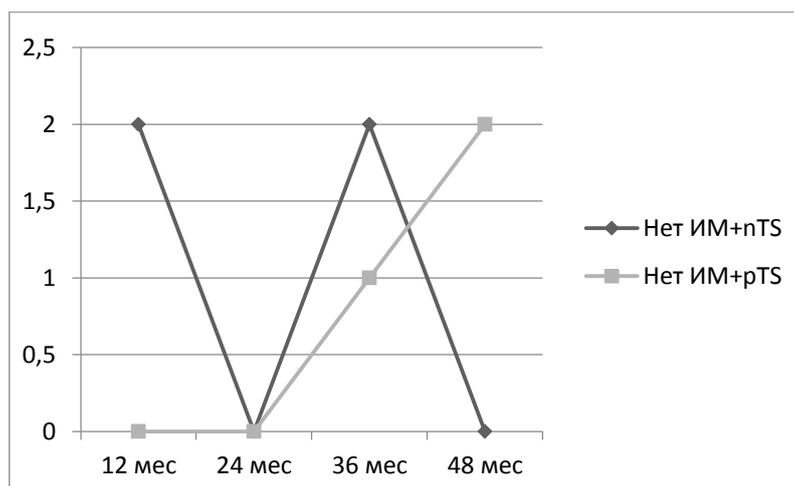


Рисунок 35 - Число смертельных случаев среди пациентов без ИМ в анамнезе в зависимости от nTS/pTS.

### ***Контрольная группа***

В контрольной группе из 37 умерших (смертность 21,4%) пациентов определялись 24 (63%) сердечно-сосудистые (СС) смерти и 13 смертей по другим причинам: 4 – вследствие злокачественных новообразований (10%), 3 – по причине сахарного диабета (8%), 1 –желудочного кровотечения (3%), 1 – цирроза печени (3%), у 5 пациентов (13%) причина смерти не была определена (рис.36). В таблице 16 и на рисунке 37 представлено распределение всех смертельных случаев в контрольной группе по годам. В таблице 12 вместе с числом смертей в скобках представлена смертность.

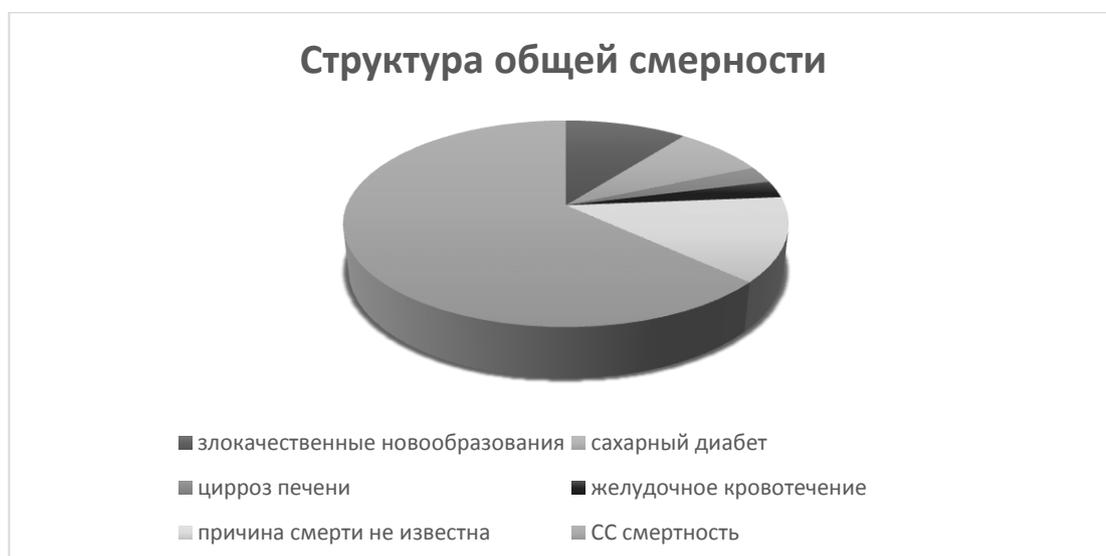


Рисунок 36 - Структура общей смертности пациентов контрольной группы.

Таблица 16 - Общая смертность в отдалённом периоде у пациентов с ТСР

Модели	n	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Всего	173	9(5,2%)	10(5,8%)	7(4%)	4(2,3%)	7(4%)

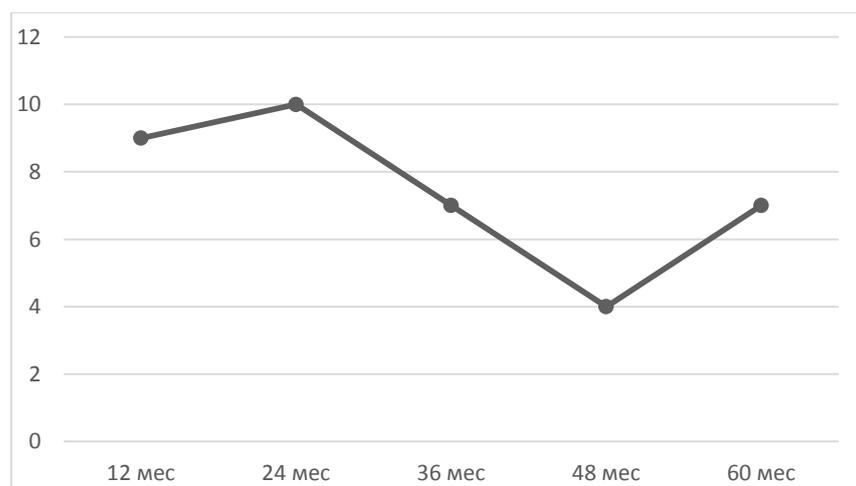


Рисунок 37 - Число смертельных исходов по годам наблюдения в контрольной группе.

Самый высокий уровень смертности наблюдался уже на 2-ом году наблюдения, затем снизился до минимального к 4-му году наблюдения и вновь несколько возрос к концу наблюдения.

Проанализирована общая смертность через 4-5 лет после первичного обследования в контрольной и группе наблюдения. В группе наблюдения смертность была выше (26,6%), чем в контрольной (21,4%). группе наблюдения наличие рТС (55,2%)значительно увеличивало смертность в сравнении с пТС (18,5%), а если в анамнезе имелся инфаркт миокарда, то смертность была большей, чем при его отсутствии.

### 3.5. Сердечно-сосудистая смертность в группе наблюдения и контрольной группе

#### *Группа наблюдения*

В группе наблюдения 34 смерти (19,7%) пациентов было отнесено к сердечно-сосудистой смертности: 27(77%)– от ОКС, 1 (3%)– ОНМК, 1(3%)– кардиомиопатии, 2(6%)– декомпенсации ХСН, 3 – ЦВЗ (8%), 1 – терминального поражения органа мишени –почек (3%)(табл. 17, рис. 38).

Таблица 17 - Сердечно-сосудистая смертность в отдалённом периоде у пациентов с ТСР по годам

	n	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Сердечно-сосудистая смертность	173	8(4,6%)	9 (5,2%)	8(4,6%)	5(2,9%)	4(2,3%)

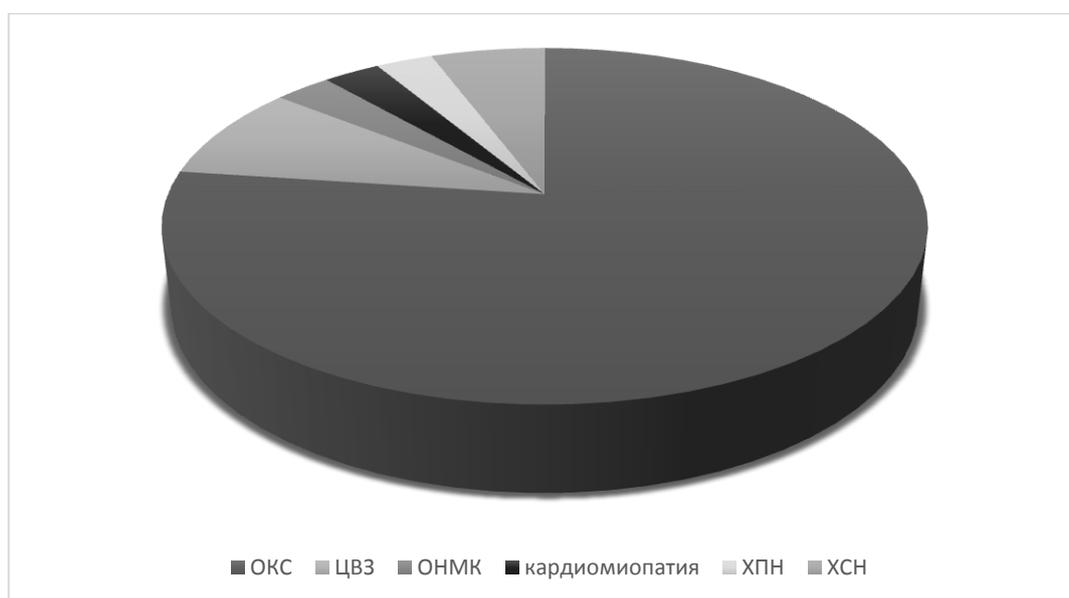


Рисунок 38 - Структура сердечно-сосудистой смертности пациентов группы наблюдения.

На рисунке 39 представлена СС смертность пациентов группы наблюдения по годам наблюдения. Самое большое количество СС смертей

было максимально на 2 году наблюдения, а в дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению количества умерших от СС осложнений.

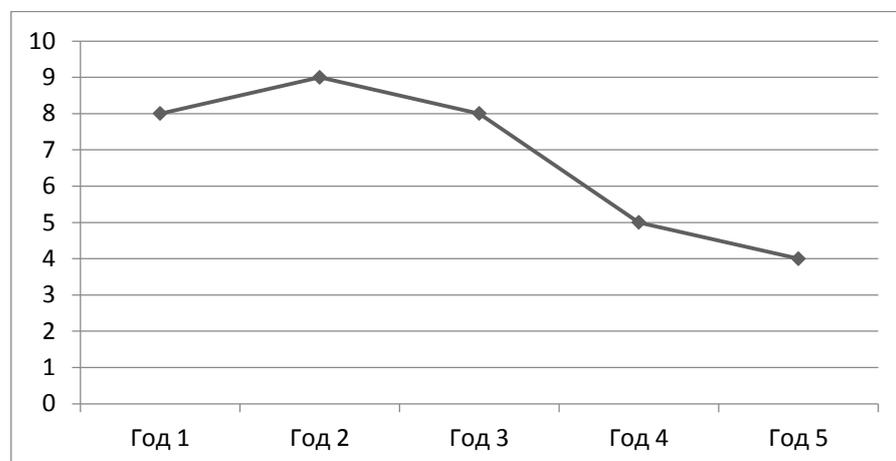


Рисунок 39 - Распределение числа сердечно-сосудистых смертельных случаев по годам наблюдения в группе наблюдения.

В структуре СС смертности умерших пациентов с 0 классом ТСР было 13 человек, с 1-м классом – 13 и со 2-м – 8 (рис. 40).

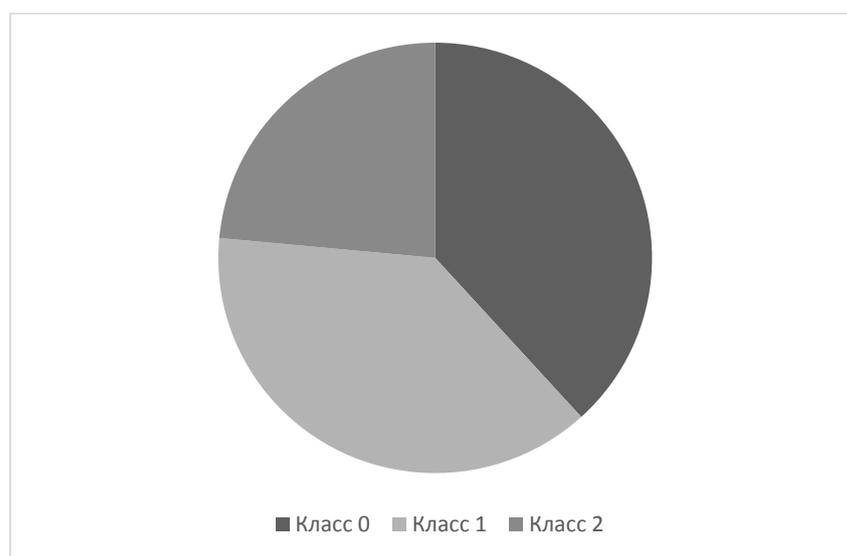


Рисунок 40 - Сердечно-сосудистая смертность в зависимости от класса ТСР.

В таблице 17 и на рисунках 41 и 42 представлена характеристика сердечно-сосудистой смертности в зависимости от наличия nTO/pTO. В группе с pTO СС смертность была выше уже с первого года наблюдения, к 3-му году она снизилась и стала на примерно одном уровне с группой с nTO. В дальнейшем наблюдалось вновь расхождение кривых сердечно-сосудистой смертности в обеих группах с преобладанием в группе с pTO.

Таблица 17 - Сердечно-сосудистая смертность в отдалённом периоде у пациентов с ТСР в зависимости от nTO/pTO

	n	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
nTO	122	4 (3,3%)	6(4,9%)	6(4,9%)	3(2,5%)	1(0,8%)
pTO	51	4(7,8%)	3(5,9%)	2(3,9%)	2(3,9%)	3(5,9%)

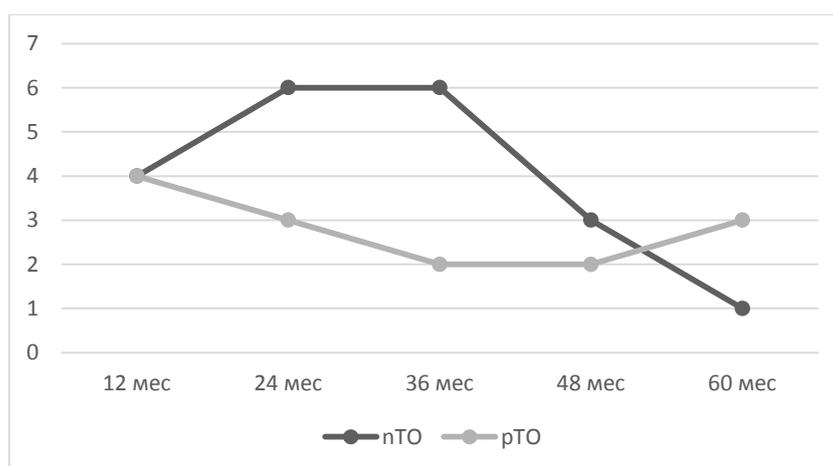


Рисунок 41 - Число сердечно-сосудистых смертей в группе наблюдения в зависимости от nTO/pTO.

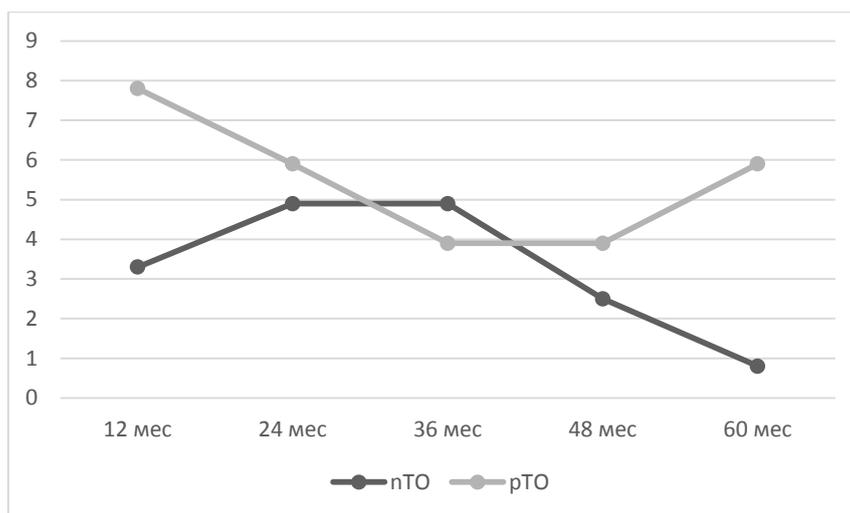


Рисунок 42 - Сердечно-сосудистая смертность в зависимости от nTO/pTO.

Среди пациентов контрольной группы было зарегистрировано 23 сердечно-сосудистые смерти: 13 (57%) от ОКС, 6 (26%) от ЦВЗ, 3 (13%) от декомпенсации ХСН и 1(4,33%) – от ишемической кардиомиопатии (табл. 18, рис. 43).

Таблица 18 - Сердечно-сосудистая смертность в отдалённом периоде у пациентов контрольной группы

	n	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
СС смертность	23	6(3,5%)	6(3,5%)	5(2,9%)	0(0%)	6(3,5%)

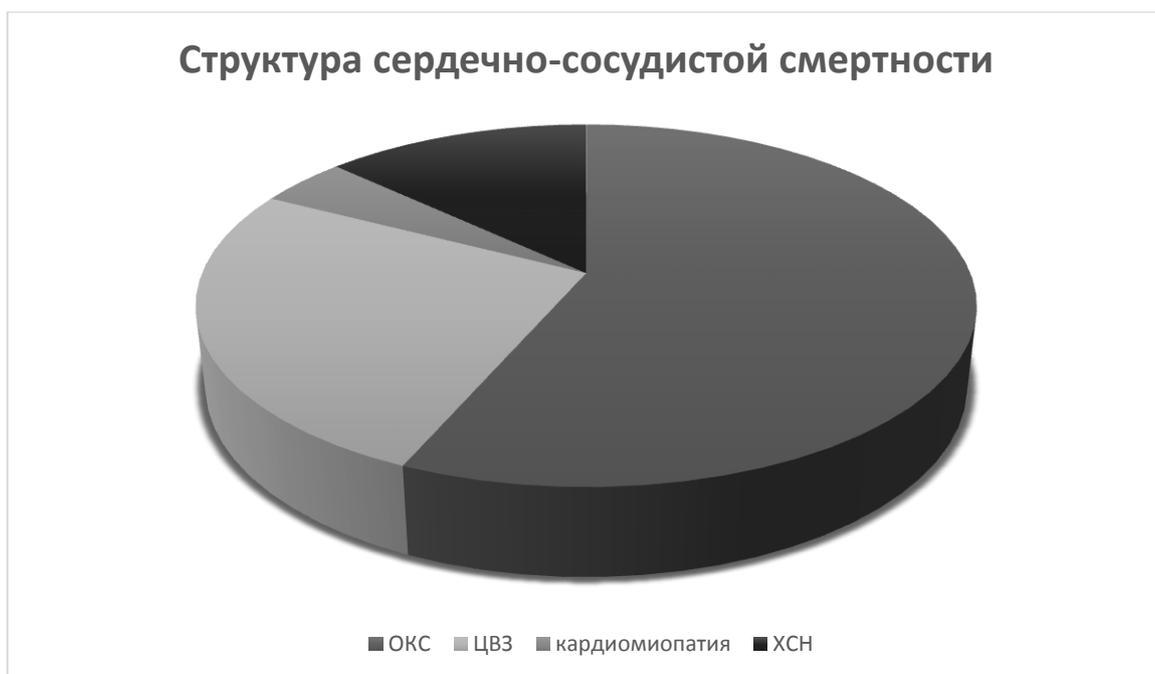


Рисунок 43 - Структура сердечно-сосудистой смертности пациентов контрольной группы.

На рисунке 44 представлена СС смертность пациентов контрольной группы по годам наблюдения.

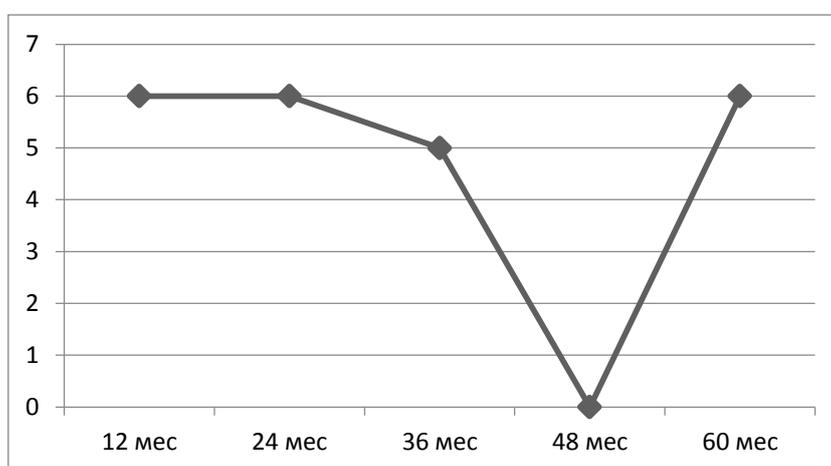


Рисунок 44 - Распределение смертельных случаев (СС смертность) по годам наблюдения в контрольной группе.

Уровень сердечно-сосудистой смертности в контрольной группе первые 3 года наблюдения сохранялся на одном уровне, на 4-ом году случаев

сердечно-сосудистой смерти зарегистрировано не было, а к пятому году уровень смертности вновь возрос.

### 3.6. Сравнение общей и сердечно-сосудистой смертности в группе наблюдения и контрольной группе

В таблице 19 и на рисунках 45 и 46 представлена сравнительная характеристика общей смертности обеих групп по годам.

Таблица 19 - Общая смертность в группе наблюдения и контрольной группах

Модели	n смертей	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Группа наблюдения	46	10 (5,6%)	11(6,3%)	9(5,2%)	11(6,3%)	5(2,9%)
Контрольная группа	37	8(4,6%)	9 (5,2%)	8(4,6%)	5(2,9%)	4(2,3%)

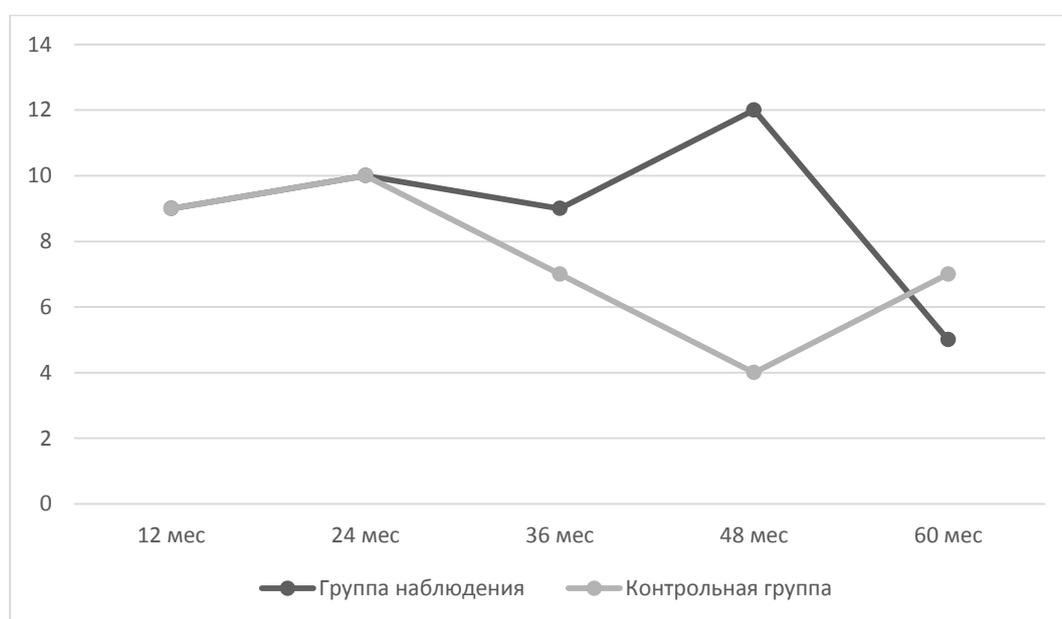


Рисунок 45 - Распределение смертельных случаев (общая смертность) в обеих группах.

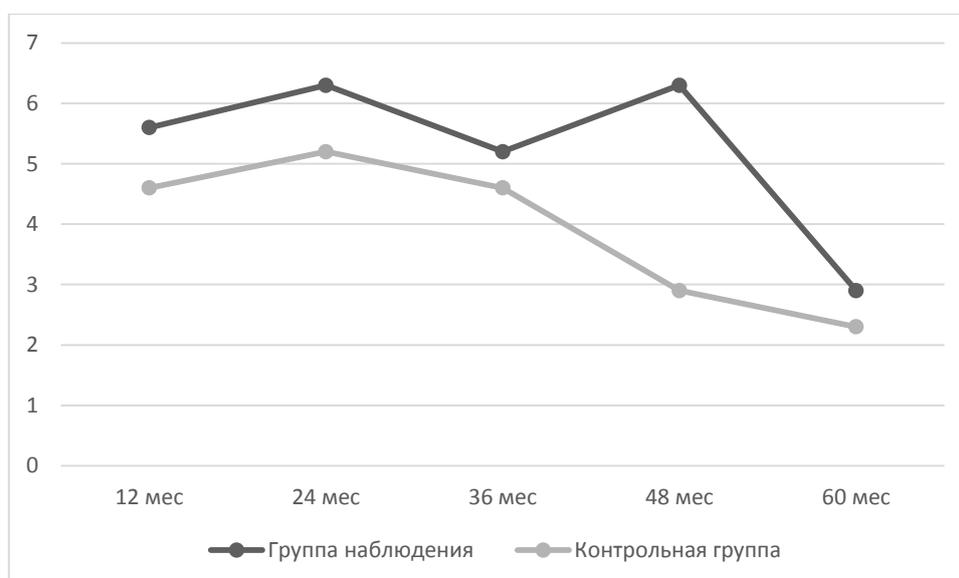


Рисунок 46 - Общая смертность в обеих группах по годам наблюдения (в %).

В первые 3 года наблюдения общая смертность достоверно не различалась в обеих группах, однако на 4-ом году начинается рост уровня общей смертности в группе наблюдения одновременно со снижением в контрольной. С 4-го года наблюдения наблюдалась обратная тенденция, однако уровень общей смертности в группе наблюдения оставался выше, чем в контрольной.

Таким образом, при сравнении общей смертности в группе наблюдения против контрольной группы было показано, что большая смертность через 5 лет наблюдения в группе с желудочковой экстрасистолией (когда было возможно определение ТСР) – 26,6% против 21,4%. В первые годы смертность была одинаковой, однако в группе с ЖЭ возросла через 3-5 лет.

В таблице 20 и на рисунке 47 представлена сравнительная характеристика СС смертности обеих групп по годам.

Таблица 20 - Число сердечно-сосудистых смертей по годам

	n	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
Группа	33	8(4,6%)	9	8(4,6%)	5(2,9%)	4(2,3%)

наблюдения			(5,2%)			
Контрольная группа	23	6(3,5%)	6(3,5%)	5(2,9%)	0(0%)	6(3,5%)

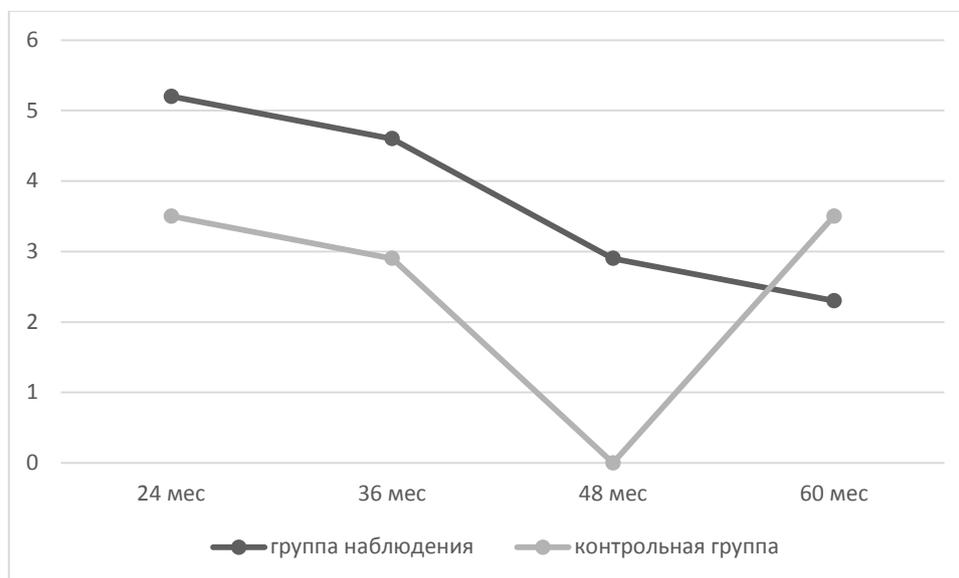


Рисунок 47 - Сердечно-сосудистая смертность в обеих группах по годам наблюдения (%).

Сердечно-сосудистая смертность показала ещё большее различие в группе ЖЭ – 19,1% против 13,3% в контроле. При этом смертность различалась уже с первого года наблюдения.

Таким образом, проведена клинико-функциональная характеристика пациентов в группе наблюдения (с желудочковой экстрасистолией и возможностью определения турбулентности ритма сердца) и контрольной группах (без желудочковой экстрасистолии) в течение 5-летнего периода. В обеих группах анализ был проведён и в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе, а в группе наблюдения – в зависимости от параметров турбулентности ритма сердца. В группе наблюдения как 5-летняя общая смертность была значительно выше, чем в контрольной (26,6% против 21,4%), так и сердечно-сосудистая (19,1% против 13,3%).

#### **4. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИБС И ТУРБУЛЕНТНОСТЬЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

Особенности общей и сердечно-сосудистой смертности рассмотрены в главе 3. В данной главе рассматривается математическое моделирование смертности и выживаемости в 5-летней периоде у пациентов с ИБС и желудочковой экстрасистолией, у которых возможно определение ТСР.

Основная часть пациентов, у которых возможно определение ТСР была получена при обследовании в 2010-2011гг. В результате анализа выживаемости смертности больных по телефону и в системе регистрации медицинских событий «Promed» были получены данные по смертности в течении 5 лет. Больные, которые были недоступны для телефонного контакта и/или переехали в другой регион и более не числились в системе «Promed», были выведены из исследования. Таких больных оказалось 32, а больных, доступных для анализа отдалённых результатов – 173.

Как описано выше, выделено 2 параметра ТСР, которые имеют значение для прогноза пациентов: TS и TO [153]. В результате анализа полученных данных установлено, что TO не оказывает влияния на значимость моделей выживаемости.

В связи с этим, для анализа зависимости общей смертности от ТСР, проведён анализ выживаемости только от параметра TS. Патологическим TS (pTS) принято считать значение  $\leq 2,5$ , а нормальным (nTS) – соответственно  $> 2,5$  [30].

##### **4.1. Выживаемость по годам у пациентов с патологической и нормальной TS в различные временные интервалы**

На первом этапе были созданы модели вычисления выживаемости в зависимости от параметра nTS/pTS ТСР ежегодно от момента обследования до 5 лет. Для каждой модели определялось расчетное значение  $\chi^2$ -статистики, данное значение сравнивалось с табличным для данного

показателя в соответствии со степенями свободы. Определялись параметры модели Кокса (достоверность сравнения модели при наличии nTS и pTS), а при наличии достоверных различий между выживаемостью в группах с nTS и pTS определялся риск смерти.

### 1. Модель выживаемости до 12 и 24 месяцев наблюдения

В данные временные интервалы достоверность различий моделей смертности nTS/pTS не определялась ( $p > 0,05$ ), следовательно, модель не была эффективной.

### 2. Модель выживаемость до 36 месяцев

Тестирование модели показало, что она значима: расчетное значение статистики 16,36, что превышает табличное значение для данного показателя 5,992, определенное при степенях свободы 2 и уровне значимости  $p < 0,05$  (рис. 48). Параметры модели Кокса являются статистически значимыми: наличие у больного pTS оказывает влияние на риск смерти до 36 мес при любом уровне доверительной вероятности ( $p = 0,000238$ ). В период до 36 месяцев наличие pTS увеличило вероятность смерти в среднем в 11,613 раз, а доверительный интервал для увеличения риска смерти в трёхлетний период - 3,14-42,9 раз (95%).

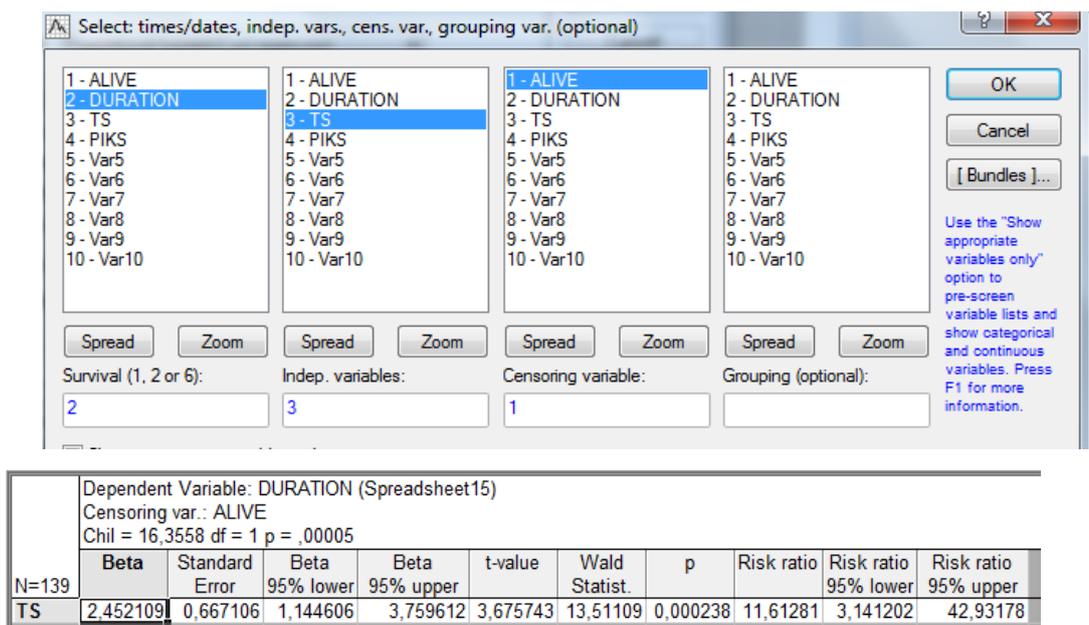


Рисунок 48 - Вычисление выживаемости до 36 мес.

При создании модели была получена следующая формула:

$$\lambda_i(t|x_i) = \lambda_0(t) * e^{2,45*TS\_D}$$

$$\text{Где } TS\_D = \begin{cases} 1, \text{ если } ts \leq 2,5 \\ 0, \text{ если } ts > 2,5 \end{cases}$$

### 2. Модель выживаемости до 48 мес.

Создана следующая модель смертности до 4 лет:

$$\lambda_i(t|x_i) = \lambda_0(t) * e^{1,51*TS\_D}$$

$$\text{Где } TS\_D = \begin{cases} 1, \text{ если } ts \leq 2,5 \\ 0, \text{ если } ts > 2,5 \end{cases}$$

Тестирование модели показало, что модель значима: расчетное значение  $\chi^2$ -статистики - 9,09, что превышает табличное значение для данного показателя 5,992, определенное при степенях свободы 2 и уровне значимости 0,05 (рис. 49). Параметры модели Кокса являются статистически значимыми: наличие у больного nTS влияет на риск смерти в пятилетний период при любом уровне доверительной вероятности ( $p=0,002107$ ). У больного с ИБС и pTS до 48 мес вероятность наступления смерти увеличивается в среднем в 4,53 раз, а с учетом доверительной вероятности в 95%, доверительный интервал для риска смерти в пятилетний период находится в диапазоне 1,75-11,75.

Dependent Variable: DURATION (Spreadsheet15)										
Censoring var.: ALIVE										
Chi = 9,09019 df = 1 p = ,00257										
N=139	Beta	Standard Error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald Statist.	p	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
TS	1,510751	0,486488	0,557251	2,464251	3,105420	9,643636	0,001902	4,530132	1,745867	11,75467

Рисунок 49 - Таблица оценок параметров смертности и стандартные ошибки в интервале 48 мес.

### 3. Выживаемость до 60 мес

Была получена следующая модель выживаемости к 5-му году наблюдения:

$$\lambda_i(t|x_i) = \lambda_0(t) * e^{1,61*TS\_D}$$

$$\Gamma \text{де } TS\_D = \begin{cases} 1, \text{ если } ts \leq 2,5 \\ 0, \text{ если } ts > 2,5 \end{cases}$$

Тестирование модели показало, что она в целом значима: расчетное значение  $\chi^2$ -статистики 16,8, что превышает табличное значение 5,992, определенное при степенях свободы 2 и уровне значимости 0,05 (рис. 50). Параметры модели Кокса являются статистически значимыми: наличие у больного рTS влияет на риск смерти в пятилетний период, при любом уровне доверительной вероятности ( $p=0,000023$ ). Наличие рTS у больного в период 60 месяцев увеличивает вероятность смерти в 4,994 раза, а с учетом доверительной вероятности в 95% доверительный интервал для риска смерти в пятилетний период составил 2,37-10,51.

Dependent Variable: DURATION (Spreadsheet15)										
Censoring var.: ALIVE										
Chi = 16,8721 df = 1 p = ,00004										
N=139	Beta	Standard Error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald Statist.	p	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
TS	1,608207	0,379625	0,864156	2,352258	4,236307	17,94629	0,000023	4,993847	2,373003	10,50927

Рисунок 50 - Таблица оценок параметров и стандартные ошибки оценок параметров.

Таким образом, были созданы модели выживаемости через 1, 2, 3, 4 и 5 лет после первично обследования. Математическая модель выживаемости при сравнении пациентов с пTS и рTS была неэффективной через 1 и 2 года, и стала достоверной через 3-5 лет наблюдения. Вероятность смерти с рTS по сравнению с пTS увеличилась в 3 года в 11,6 раз (ДИ 3,14-42,9), в 4 года – в 4,53 раз (ДИ 1,75-11,75) и в 5 лет – в 4,994 раз (ДИ 2,37-10,51).

#### 4.2. Динамика выживаемости по годам наблюдения

Для вычисления изменения смертности и выживаемости по годам в пятилетний период две выборки были сравнены между собой:

1. Больные с ИБС с наличием патологическим показателем TS (рTS),
2. Больных с ИБС с нормальным показателем TS (пTS).

В процессе анализа были получены следующие результаты (рис. 51).

Life Table for Group 1 and Group 2 (Spreadsheet10)										
Group 1: Code 0,0000 Group 2: Code 1,0000										
Lower Limit	Group 1: No.Enter	Group 2: No.Enter	Group 1: No.Cnsrd	Group 2: No.Cnsrd	Group 1: No.Dying	Group 2: No.Dying	Group 1: % Srwng	Group 2: % Srwng	Group 1: Cum.% Sr	Group 2: Cum.% Sr
12,00000	107	32	0	0	0	2	100,0000	93,7500	100,0000	100,0000
17,33333	107	30	0	0	0	1	100,0000	96,6667	100,0000	93,7500
22,66667	107	29	0	0	1	3	99,0654	89,6552	100,0000	90,6250
28,00000	106	26	0	0	1	2	99,0566	92,3077	99,0654	81,2500
33,33333	105	24	0	0	3	1	97,1429	95,8333	98,1308	75,0000
38,66667	102	23	0	0	2	0	98,0392	100,0000	95,3271	71,8750
44,00000	100	23	0	0	1	1	99,0000	95,6522	93,4579	71,8750
49,33333	99	22	0	0	1	2	98,9899	90,9091	92,5234	68,7500
54,66667	98	20	0	0	4	3	95,9184	85,0000	91,5888	62,5000
60,00000	94	17	94	17	0	0	100,0000	100,0000	87,8505	53,1250

Рисунок 51 - Пропорциональная выживаемость по группам.

На рисунке 52 представлена кумулятивная доля выживших больных с наличием рТС к началу соответствующего временного интервала (интервалы 1-5). Полученная доля, как функция от времени, представляет собой оценку функции выживания, то есть вероятность того, что пациент переживет данный период времени. Поскольку вероятности выживания считаются независимыми на разных интервалах, эта доля равна произведению долей выживших объектов по всем предыдущим интервалам.

Life Table (Spreadsheet10)																	
Log-Likelihood for data: -41,1143																	
Interval	Interval Start	Mid Point	Interval Width	Number Entering	Number Withdrawn	Number Exposed	Number Dying	Proportn Dead	Proportn Surviving	Cum.Prop Surviving	Probity Density	Hazard Rate	Std.Err. Cum.Surv	Std.Err. Prob.Den	Std.Err. Haz. Rate	Median Life Exp	Std.Err. Life Exp
Intno.1	0,00000	7,50000	15,00000	31	0	31,00000	2	0,064516	0,935484	1,000000	0,004301	0,004444	0,000000	0,002942	0,003141	60,00000	0,00
Intno.2	15,00000	22,50000	15,00000	29	0	29,00000	4	0,137931	0,862069	0,935484	0,008602	0,009877	0,044124	0,004014	0,004925	45,00000	0,00
Intno.3	30,00000	37,50000	15,00000	25	0	25,00000	3	0,120000	0,880000	0,806452	0,006452	0,008511	0,070958	0,003540	0,004904	30,00000	0,00
Intno.4	45,00000	52,50000	15,00000	22	0	22,00000	6	0,272727	0,727273	0,709677	0,012903	0,021053	0,081525	0,004731	0,008487	15,00000	0,00
Intno.5	60,00000			16	16	8,00000	0	0,062500	0,937500	0,516129			0,089756				

Рисунок 52 - Выживаемость пациентов при наличии рТС.

На рисунке 53 представлена оценка вероятности смерти на соответствующем интервале. Она получается в результате вычитания из значения функции выживания на данном интервале значения функции выживания на следующем интервале с последующим делением на ширину соответствующего интервала:

$$F_i = \frac{P_i - P_{i-1}}{h_i}, \text{ где}$$

$F_i$  — оценка вероятности смерти в  $i$  — м интервале

$P_i$  – кумулятивная доля выживших пациентов к началу  $i$  – го интервала.

$h_i$  – ширина  $i$  – го интервала

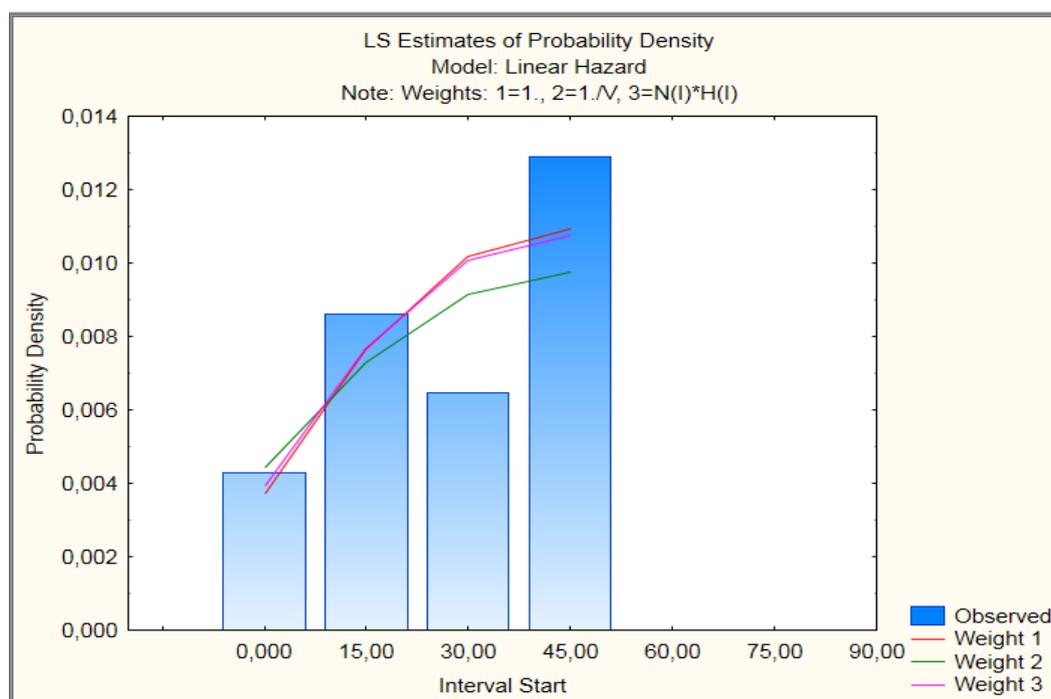


Рисунок 53 - Графическое представление вероятности смерти во временных интервалах у пациентов с наличием pTS.

На графике оценки вероятности смертельного исхода показано, что данная вероятность минимальна в первые 15 месяцев после начала наблюдения и в промежутке от 20 до 30 мес, далее она неоднородно возрастала и максимальный риск находился в период от 45 месяцев и выше.

При математическом анализе были построены модели с тремя разными распределениями: модель с линейной интенсивностью (Linear Hazard), модель Гомпертца (Gompertz) и модель Вейбулла (Weibull). Наилучшей моделью оказалась модель с линейным распределением. На приведенном рисунке 54 эмпирической функции выживания и кривых линейного распределения все три функции (соответствующих трем различным алгоритмам оценки: методом наименьших квадратов и двумя методами взвешенных наименьших квадратов) отражали функцию выживания.

График функции мгновенного риска наглядно свидетельствует о том, что в первые месяцы наблюдений за пациентами риск смерти очень низок, затем в 15 месяцев он значительно возрастает, затем стабилизируется, а потом вновь начинает резкий рост (рис. 55).

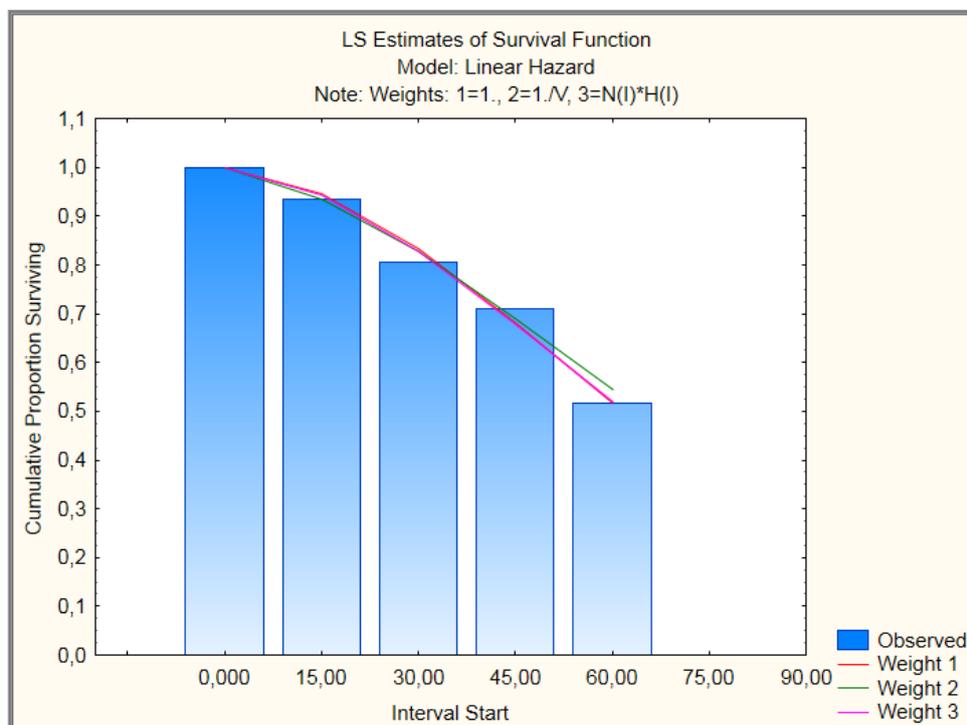


Рисунок 54 - Графическое представление эмпирической функции выживания и теоретических кривых экспоненциального распределения у больных с рТС.

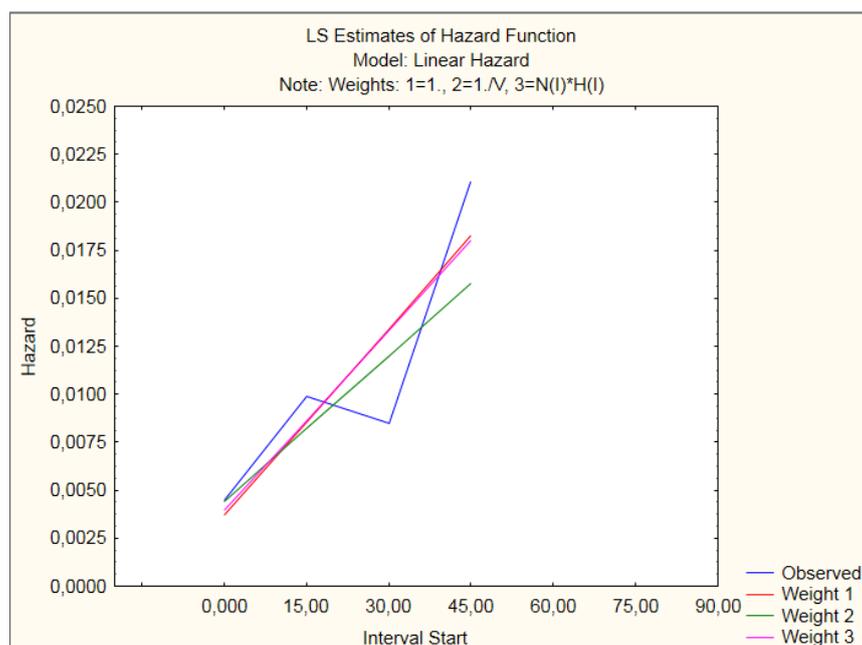


Рисунок 55 - Функция «мгновенного» риска смерти у больных с рТС.

Затем был проведён анализ выживаемости и смертности у больных с nTS (рис. 56).

Life Table (Spreadsheet10)																	
Log-Likelihood for data: -53,2401																	
Interval	Interval Start	Mid Point	Interval Width	Number Entering	Number Withdrawn	Number Exposed	Number Dying	Proportn Dead	Proportn Surviving	Cum.Prop Surviving	Problty Density	Hazard Rate	Std.Err. Cum.Surv	Std.Err. Prob.Den	Std.Err. Haz. Rate	Median Life Exp	Std.Err. Life Exp
Intro.1	0,00000	7,50000	15,00000	107	0	107,0000	0	0,004673	0,995327	1,000000	0,000312	0,000312	0,000000	0,000440	0,000442	60,00000	0,00
Intro.2	15,00000	22,50000	15,00000	107	0	107,0000	2	0,018692	0,981308	0,995327	0,001240	0,001258	0,006593	0,000869	0,000889	45,00000	0,00
Intro.3	30,00000	37,50000	15,00000	105	0	105,0000	5	0,047619	0,952381	0,976723	0,003101	0,003252	0,014549	0,001354	0,001454	30,00000	0,00
Intro.4	45,00000	52,50000	15,00000	100	0	100,0000	6	0,060000	0,940000	0,930212	0,003721	0,004124	0,024577	0,001476	0,001683	15,00000	0,00
Intro.5	60,00000			94	94	47,0000	0	0,010638	0,989362	0,874400			0,031965				

Рисунок 56 - Таблица выживаемости у больных с nTS.

На рисунке 57 представлена оценка вероятности смерти на соответствующем интервале, которая строится аналогично рисунку 54. На графике оценки вероятности («плотности») смерти у больных с nTS отражено, что вероятность смерти после начала наблюдения в первые 20 месяцев минимальна, далее она постепенно возростала и самая большая вероятность смерти расположена также в интервале от 30 до 45 мес.

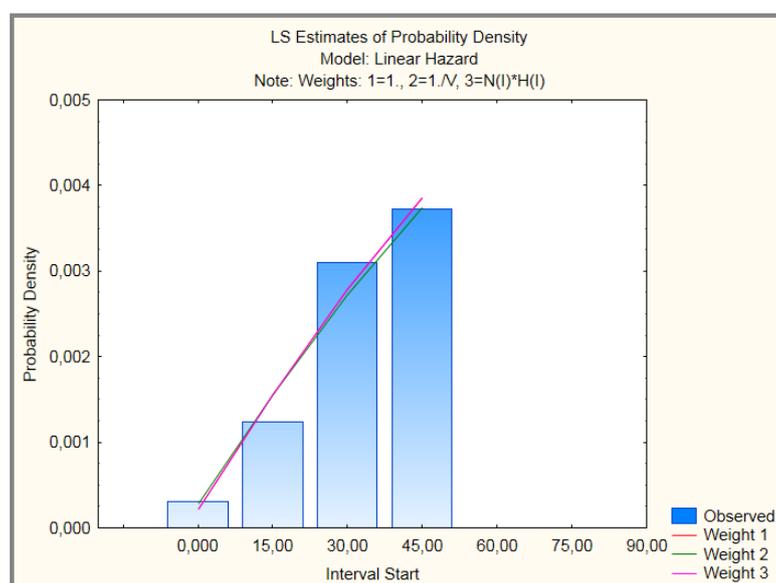


Рисунок 57 - Функция распределения вероятности смерти у больных с nTS.

Были также построены модели с тремя разными математическими распределениями: модель с линейной интенсивностью, модель Гомпертца и

Вейбулла, наилучшей оказалась модель с линейным распределением. На приведенном рисунке 58 эмпирической функции выживания и кривых линейного распределения показано, что все три функции (соответствующих трем различным алгоритмам оценки: методом наименьших квадратов и двумя методами взвешенных наименьших квадратов) отражают наблюдаемую функцию выживания.

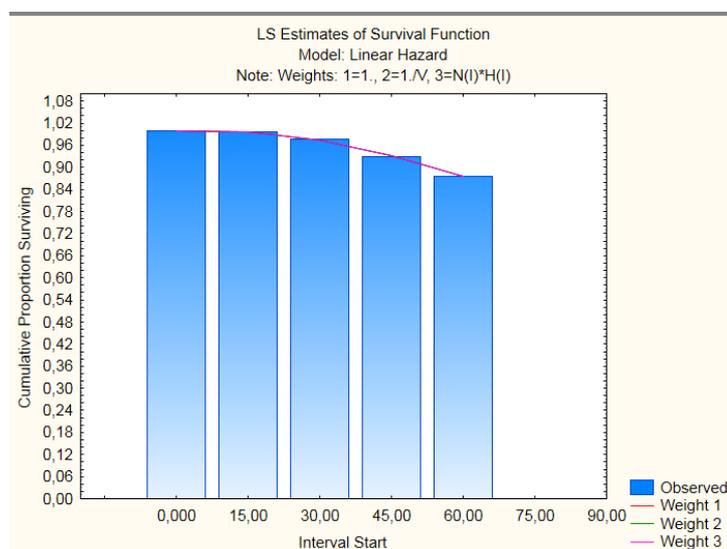


Рисунок 58 - Графическое представление эмпирической функции выживания и кривых экспоненциального распределения риска смерти у больных с nTS.

График функции мгновенного риска наглядно свидетельствует о том, что в первые месяцы наблюдений за пациентами риск смерти очень низок, затем он значительно возрастал в 15 месяцев, а спустя некоторое время функция вновь начинала резкий рост (рис. 59).

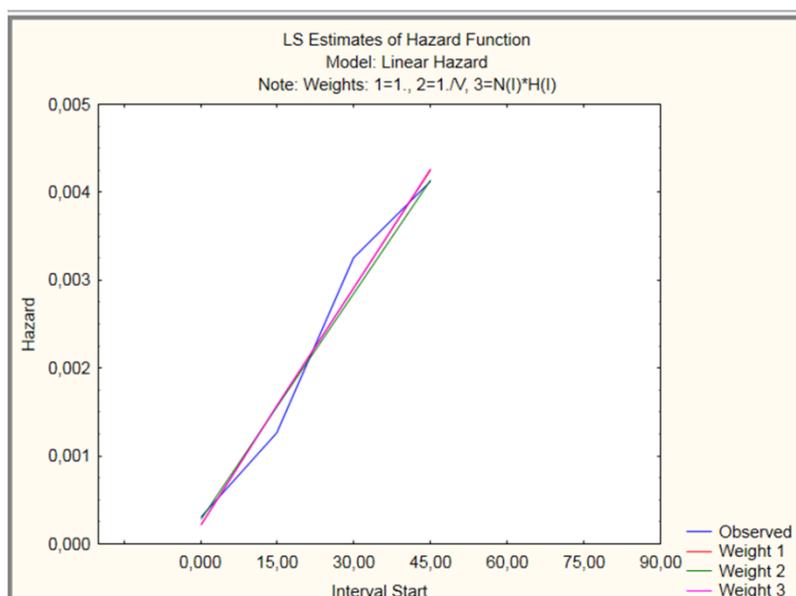


Рисунок 59 - Функция «мгновенного» риска смерти у больных с nTS.

На рисунке 60 и 61 приведены графики выживаемости и смертности при разделении на группы сnTS и pTS соответственно.

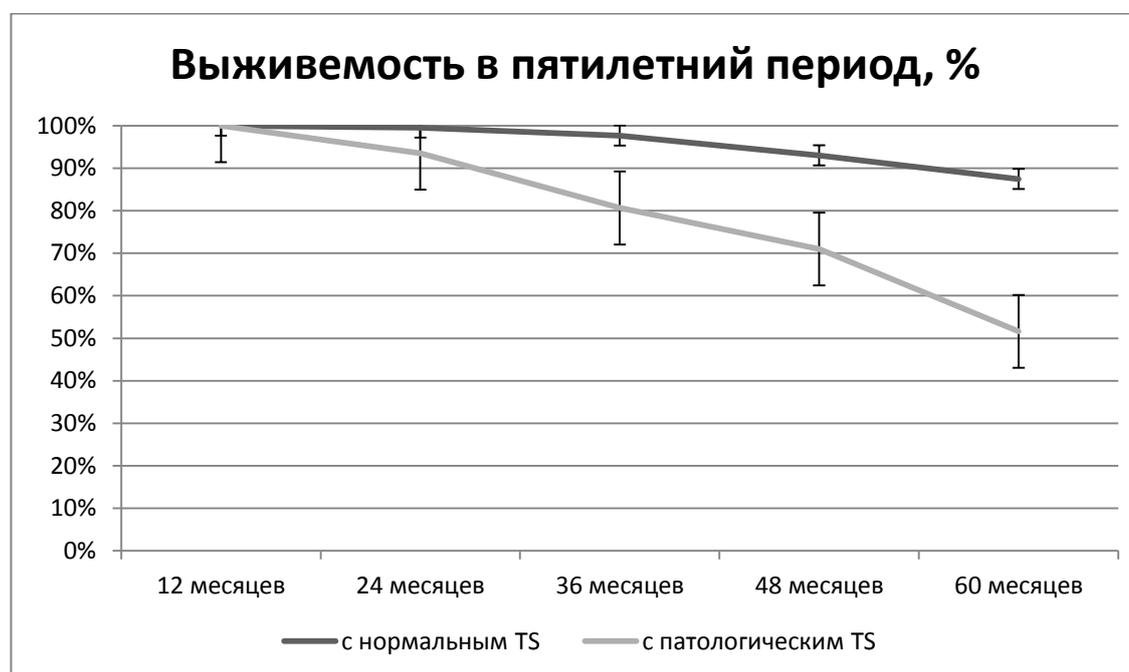


Рисунок 60 - Выживаемость за 5 лет у больных с pTS и nTS.

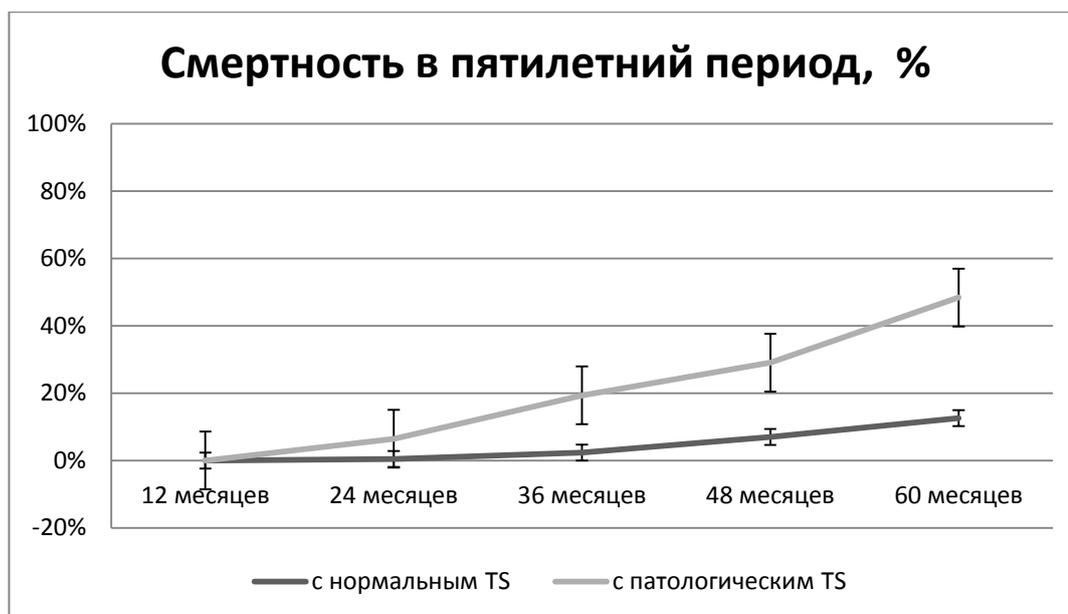


Рисунок 61 - Пятилетняя смертность у больных с рTS и nTS.

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

#### 4.3. Кривые выживаемости Каплана-Майера с учётом наличия ПИКС и в зависимости от турбулентности ритма сердца

В дальнейшем проводилось вычисление кривых выживаемости (Каплана-Майера) в зависимости от наличия ИМ в анамнезе и показателей nTS/pTS.

##### 1. *Выживаемость больных с инфарктом миокарда в анамнезе в группах с nTS и с рTS*

Для более детального анализа проверялось различие в выживаемости больных с наличием ИМ в анамнезе в группах, состоящих из больных с nTS и рTS. После обработки имеющихся данных по каждому пациенту в выборке для исследования осталось 109 больных. На рисунках 62 и 63 представлен

расчёт функции выживаемости, на рисунке 64 – кривая выживаемости Каплана-Майера. Согласно критерию Гехана-Вилкоксона, следует, что уровень выживаемости больных при наличии ПИКС с nTS был значительно выше, чем у больных с ИМ и pTS ( $p=0,00026$ ).

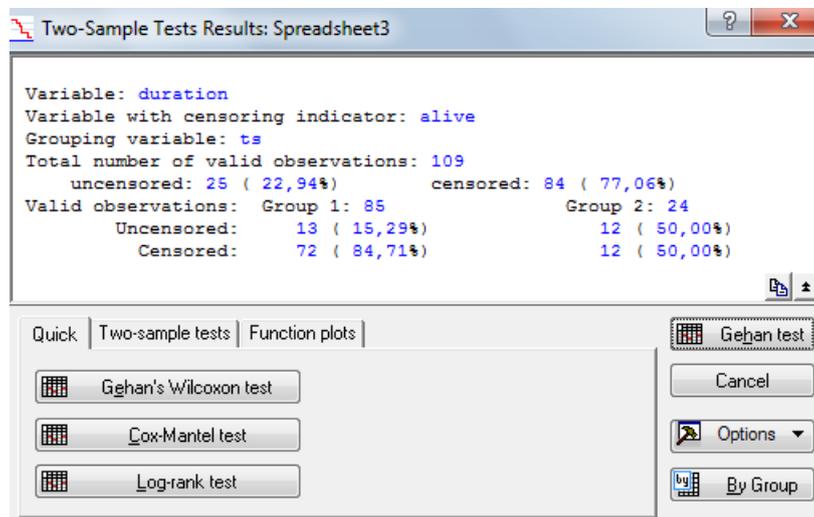


Рисунок 62 - Расчёт риска смертельного исхода у пациентов с инфарктом миокарда.

Gehan's Wilcoxon Test (Spreadsheet3)				
WW = 736,00 Sum = 2341E2 Var = 40565,				
Test statistic = 3,651814 p = ,00026				
Survival Time	Group	R1	R2	
12,000	1,0000	1,00000	109,0000	
20,000	1,0000	2,00000	108,0000	
23,000	1,0000	3,00000	106,0000	
23,000	1,0000	3,00000	106,0000	
24,000	0,0000	5,00000	105,0000	
29,000	0,0000	6,00000	104,0000	
32,000	1,0000	7,00000	103,0000	
34,000	0,0000	8,00000	102,0000	
35,000	1,0000	9,00000	101,0000	
37,000	0,0000	10,00000	100,0000	
38,000	0,0000	11,00000	99,0000	
40,000	0,0000	12,00000	97,0000	
40,000	0,0000	12,00000	97,0000	
45,000	0,0000	14,00000	96,0000	
49,000	1,0000	15,00000	95,0000	
50,000	1,0000	16,00000	94,0000	
54,000	0,0000	17,00000	92,0000	
54,000	1,0000	17,00000	92,0000	
56,000	1,0000	19,00000	90,0000	
56,000	0,0000	19,00000	90,0000	
58,000	0,0000	21,00000	88,0000	
58,000	0,0000	21,00000	88,0000	
59,000	1,0000	23,00000	85,0000	
59,000	1,0000	23,00000	85,0000	
59,000	0,0000	23,00000	85,0000	
60,000+	0,0000	26,00000	1,0000	

Рисунок 63 - Расчёт достоверности кривой Каплана-Майера по критерию Гехана-Вилкоксона. По вертикали – месяцы после обследования.

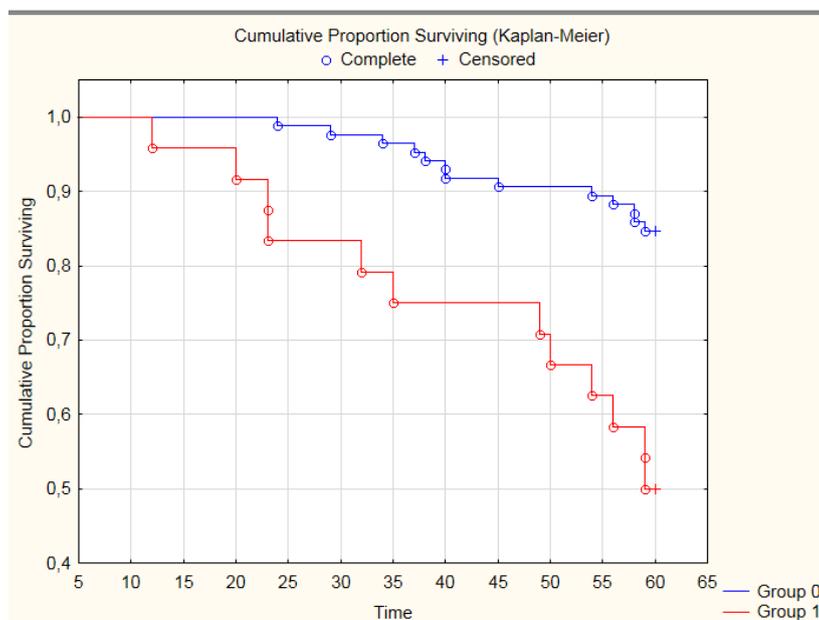


Рисунок 64 - Кривая выживаемости Каплана-Майера в группах при наличии ПИКС и с nTS (верхний график) и рTS (нижний график).

## 2. Выживаемость пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе в группах с nTS и рTS

Аналогичным образом проводилось построение выживаемости у пациентов без ИМ в анамнезе. После обработки имеющихся данных по каждому пациенту в выборке для исследования осталось 30 больных. Проверялось различие в выживаемости больных с отсутствием ИМ в анамнезе в группах больных с nTS и с рTS. Из графика функции выживаемости (рис. 65-67), согласно критерию Гехана-Вилкоксона, следует, что уровень выживаемости больных без ИМ в анамнезе и с nTS значительно выше, чем у больных без рTS. Построение кривой Каплана-Майера показало высокую достоверность различия между кривыми (рис. 20,  $p=0,00318$ ).

Two-Sample Tests Results: Spreadsheet3			
Variable:	duration		
Variable with censoring indicator:	alive		
Grouping variable:	ts		
Total number of valid observations:	30		
	uncensored: 3 ( 10,00%)	censored: 27 ( 90,00%)	
Valid observations:	Group 1: 22	Group 2: 8	
	Uncensored: 0 ( 0,00%)	3 ( 37,50%)	
	Censored: 22 (100,00%)	5 ( 62,50%)	

Рисунок 65 - Расчёт риска смертельного исхода у пациентов без инфаркта миокарда.

Gehan's Wilcoxon Test (Spreadsheet3)				
WW = 66,000 Sum = 2438,0 Var = 493,20				
Test statistic = 2,949360 p = ,00318				
Survival Time	Group	R1	R2	
12,000	1,0000	1,000000	30,00000	
26,000	1,0000	2,000000	29,00000	
30,000	1,0000	3,000000	28,00000	
60,000+	0,0000	4,000000	1,00000	

Рисунок 66 - Расчёт достоверности кривой Каплана-Майера по критерию Гехана-Вилкоксона. По вертикали – месяцы после обследования.

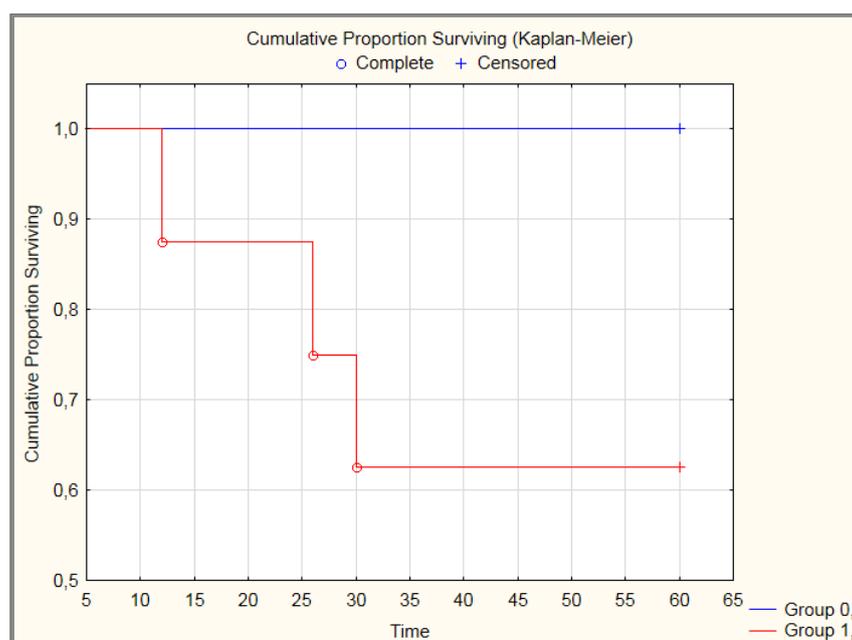


Рисунок 67 - Кривая Каплана-Майера у больных без ИМ с nTS (верхний график) и pTS (нижний график).

### 3. Выживаемость у пациентов с nTS в группах с инфарктом миокарда в анамнезе и без инфаркта миокарда в анамнезе

После обработки имеющихся данных по каждому пациенту в выборке для исследования осталось 107 больных. Проводился анализ выживаемости у больных с nTS в группах больных с наличием ИМ в анамнезе и с его отсутствием.

Выживаемость в группах оказалась одинаковой, функции выживаемости равны и генеральные средние обеих выборок совпадают. Из графика функции выживаемости (рис. 68-70), согласно критерию Гехана-Вилкоксона следует, что уровень выживаемости одинаков у больных в группе с нормальным наклоном кривой турбулентности (TS) и с наличием инфаркта миокарда в анамнезе и у больных без инфаркта в анамнезе с нормальным TS ( $p=0,053$ ).

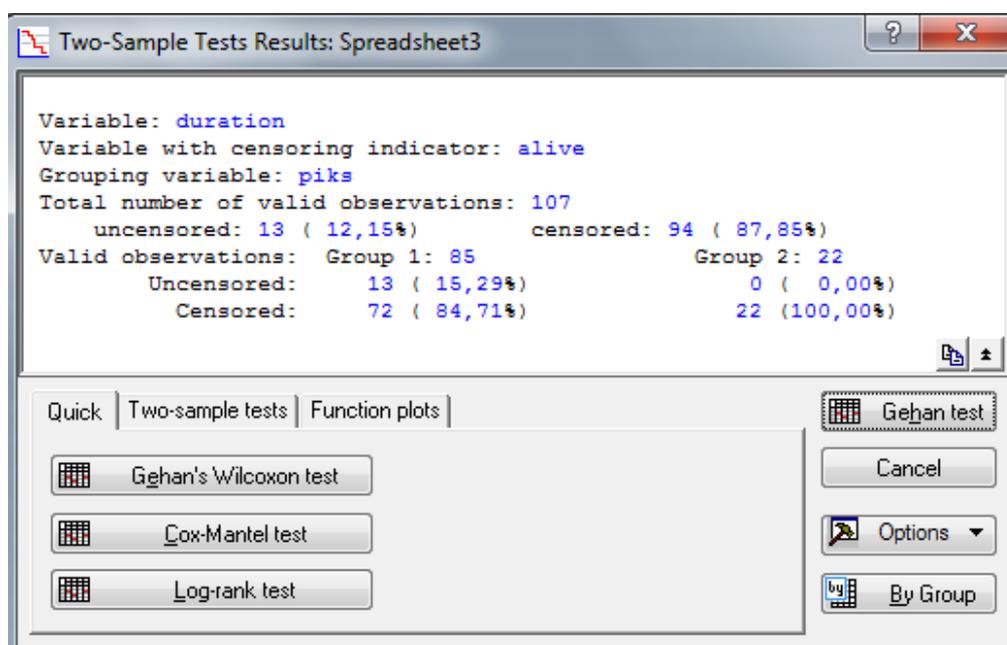


Рисунок 68 - Расчёт риска смертельного исхода у пациентов с инфаркта миокарда.

Gehan's Wilcoxon Test (Spreadsheet3)				
WW = -286,0 Sum = 1315E2 Var = 21677,				
Test statistic = -1,93912 p = ,05249				
Survival Time	Group	R1	R2	
24,000	1,0000	1,00000	107,0000	
29,000	1,0000	2,00000	106,0000	
34,000	1,0000	3,00000	105,0000	
37,000	1,0000	4,00000	104,0000	
38,000	1,0000	5,00000	103,0000	
40,000	1,0000	6,00000	101,0000	
40,000	1,0000	6,00000	101,0000	
45,000	1,0000	8,00000	100,0000	
54,000	1,0000	9,00000	99,0000	
56,000	1,0000	10,00000	98,0000	
58,000	1,0000	11,00000	96,0000	
58,000	1,0000	11,00000	96,0000	
59,000	1,0000	13,00000	95,0000	
60,000+	1,0000	14,00000	1,0000	

Рисунок 69 - Расчёт достоверности кривой Каплана-Майера по критерию Гехана-Вилкоксона. По вертикали – месяцы после обследования.

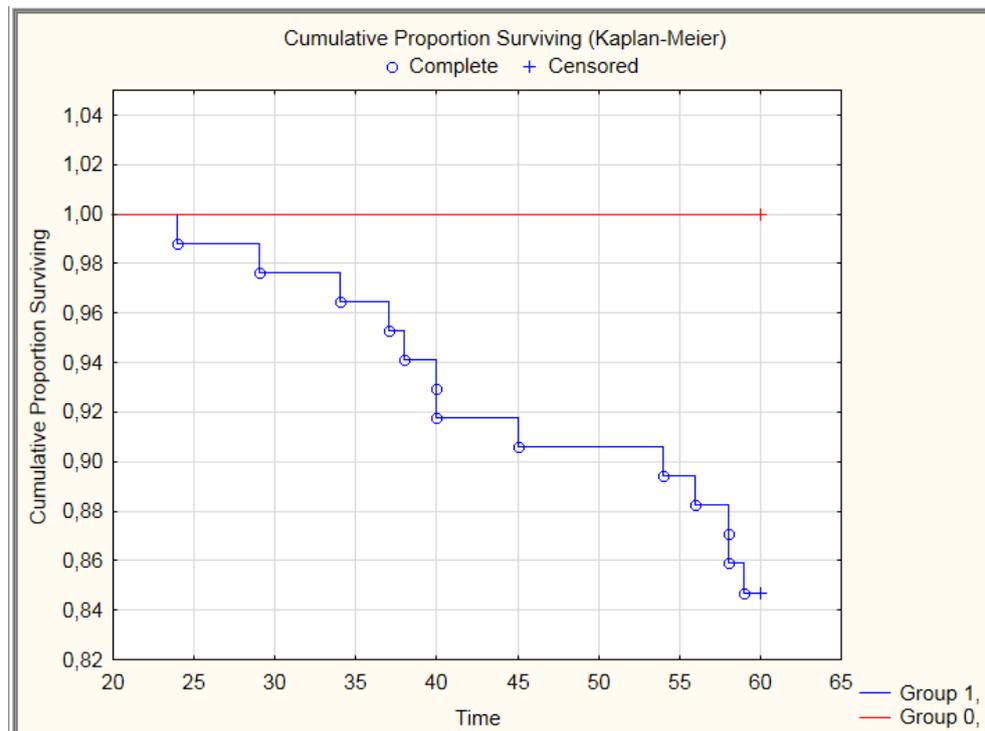


Рисунок 70 - Кривая Каплана-Майера у пациентов с nTS и ИМ (верхний график) и без ИМ (нижний график).

#### 4. Выживаемость с рТС в группах с инфарктом миокарда в анамнезе и без инфаркта миокарда в анамнезе

После обработки имеющихся данных по каждому пациенту в выборке для исследования осталось 30 больных. Проверялось различие в выживаемости больных в группах с рТС, состоящих из больных с наличием ИМ в анамнезе и с его отсутствием.

Из графика функции выживаемости (рис. 71-73), согласно критерию Гехана-Вилкоксона, следует, что уровень выживаемости больных в группе с рТСи с наличием ИМ в анамнезе не отличал, от больных без ИМ и с патологическим ТС. Это различие статистически незначимо ( $p=0,84174$ ).

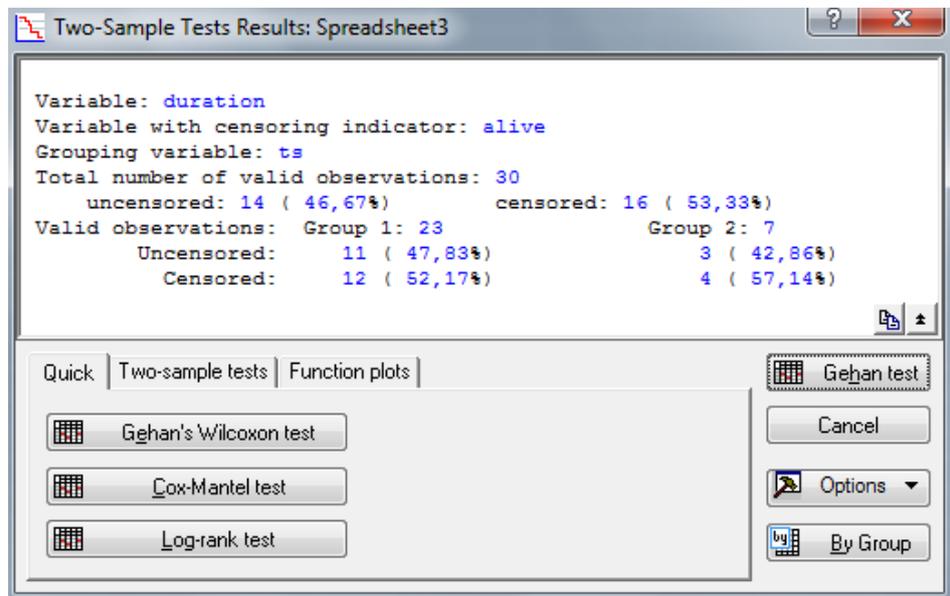


Рисунок 71 - Расчёт риска смертельного исхода у пациентов с инфарктом миокарда.

Gehan's Wilcoxon Test (Spreadsheet3)				
WW = 8,0000 Sum = 7624,0 Var = 1410,9				
Test statistic = ,1996717 p = ,84174				
Survival Time	Group	R1	R2	
12,000	0,0000	1,00000	29,00000	
12,000	1,0000	1,00000	29,00000	
20,000	1,0000	3,00000	28,00000	
23,000	1,0000	4,00000	26,00000	
23,000	1,0000	4,00000	26,00000	
26,000	0,0000	6,00000	25,00000	
30,000	0,0000	7,00000	24,00000	
32,000	1,0000	8,00000	23,00000	
35,000	1,0000	9,00000	22,00000	
49,000	1,0000	10,00000	21,00000	
50,000	1,0000	11,00000	20,00000	
54,000	1,0000	12,00000	19,00000	
59,000	1,0000	13,00000	17,00000	
59,000	1,0000	13,00000	17,00000	
60,000+	1,0000	15,00000	1,00000	

Рисунок 72 - Расчёт достоверности кривой Каплана-Майера по критерию Гехана-Вилкоксона. По вертикали – месяцы после обследования.

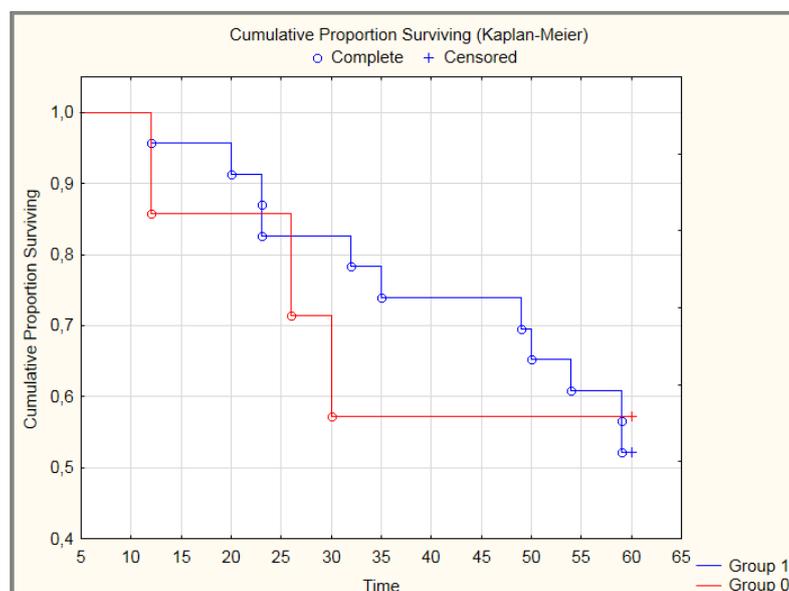


Рисунок 73 - Кривая Каплана-Майера больных с рТС и ПИКС (верхний график) и с рТС и отсутствием ИМ в анамнезе (нижний график).

Таким образом, при создании кривых выживаемости Каплана-Майера показана достоверность повышения риска смерти при наличии рТС по сравнению с пТС как при отсутствии ПИКС ( $p=0,00026$ ), так и при ПИКС ( $p=0,00318$ ).

#### 4.4. Математическое моделирование сердечно-сосудистой смертности

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. Более подробно данные о причинах и количестве таких смертельных исходов по годам наблюдения представлены в главе 3.

Вначале анализ был проведён в общей группе у больных с ЖЭ, у которых было возможно определение ТСР. На рисунке 74 представлена итоговая таблица оценок параметров модели пропорциональных рисков смерти Кокса и их стандартные ошибки. В качестве дополнительного значимого атрибутивного фактора в формулу был введён возраст больного. На рисунке 75 представлен график выживаемости Каплана-Майера при сравнении больных с наличием nTS/pTS.

Dependent Variable: duration (Spreadsheet1)											
Censoring var.: cens											
Chi = 6,88281 df = 2 p = ,03203											
N=180	Beta	Standard Error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald Statist.	p	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper	
TSD	0,437667	0,193905	0,057621	0,817713	2,257126	5,094619	0,024007	1,549089	1,059314	2,265314	
AGE	0,012507	0,008010	-0,003193	0,028206	1,561370	2,437877	0,118446	1,012585	0,996812	1,028607	

Рисунок 74 - Таблица расчёта параметров модели пропорциональных рисков смерти Кокса и их стандартные ошибки у больных с рTS.

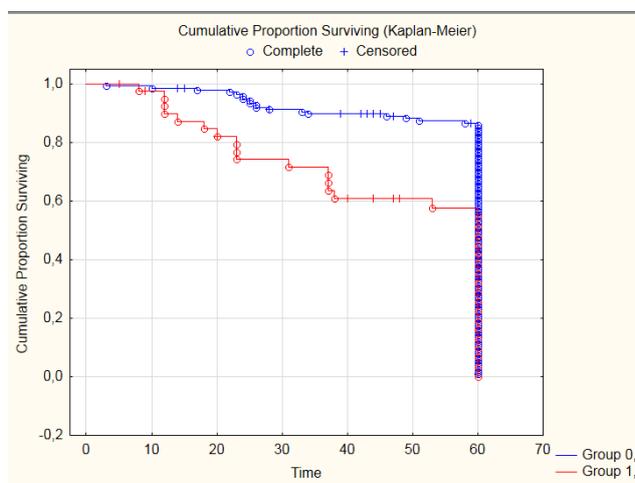


Рисунок 75 - График выживаемости Каплана-Майера для всех больных с ИБС с nTS (график внизу) и рTS (график сверху) за 5 лет.

В итоге после проведенной оценки была получена модель:

$$\lambda_i(t|x_i) = \lambda_0(t) * e^{0,438*TS\_D+age*0,0125}$$

$x_{i1}$  –наклон кривой турбулентности

где,  $TS\_d = \begin{cases} 0, & \text{если } ts > 2,5 \\ 1, & \text{если } ts \leq 2,5 \end{cases}$

$x_{i2}$  – возраст больного.

Тестирование модели показало, что она в целом значима: расчетное значение  $\chi^2$  - статистики было 6,883, что превышает табличное значение 4,6, определенное при степенях свободы 2 и уровне значимости 0,1. Параметры модели Кокса являются статистически значимыми ( $p=0,024$ ). Таким образом, на основании построенной модели получили следующие результаты: наличие у больных рTS увеличивало риск СС смерти в пятилетний срок в 1,549 раз (ДИ 1,059 до 2,265).

Также была рассмотрена модель влияния ТО на риск сердечно-сосудистой смерти в 5-летнем периоде (рис. 76). Тестирование модели показало, что модель в целом значима: расчетное значение  $\chi^2$  - статистики 4,56, что превышает табличное значение 2,77259 определенное при степенях свободы 3 и уровне значимости 0,2. Параметры модели Кокса являются статистически значимыми: наличие у больного рTS+рТО оказывало влияние на риск смерти в пятилетний период.

Dependent Variable: duration (Spreadsheet1)										
Censoring var.: cens										
Chi = 4,55668 df = 2 p = ,10247										
N=179	Beta	Standard Error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald Statist.	p	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
TO_D	0,098343	0,179126	-0,252739	0,449424	0,549013	0,301416	0,583000	1,103341	0,776671	1,567410
TS_d	0,393596	0,198366	0,004805	0,782387	1,984186	3,936994	0,047244	1,482301	1,004816	2,186685

Рисунок 76 - Расчёт риска сердечно-сосудистой смертности за 5 лет при наличии рТО (верхняя строчка) и рTS (нижняя строчка).

У пациентов с ИБС рТО увеличивает СС смертность за 5 лет в 1,1 раза (ДИ 0,78-1,57). При этом модель не показала достоверности ( $p=0,58$ , рис. 77).

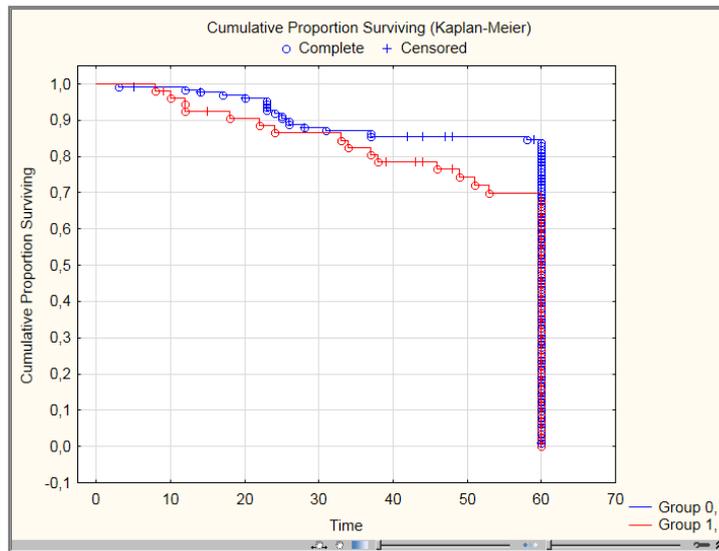


Рисунок 77 - Выживаемость больных в группах, в соответствии с наличием пТО (график внизу) и рТО (график сверху).

При сочетании рТО и рТС риск СС смертности увеличивается в 1,551 раза (ДИ 0,87-2,756,  $p=0,048$ , рис. 78).

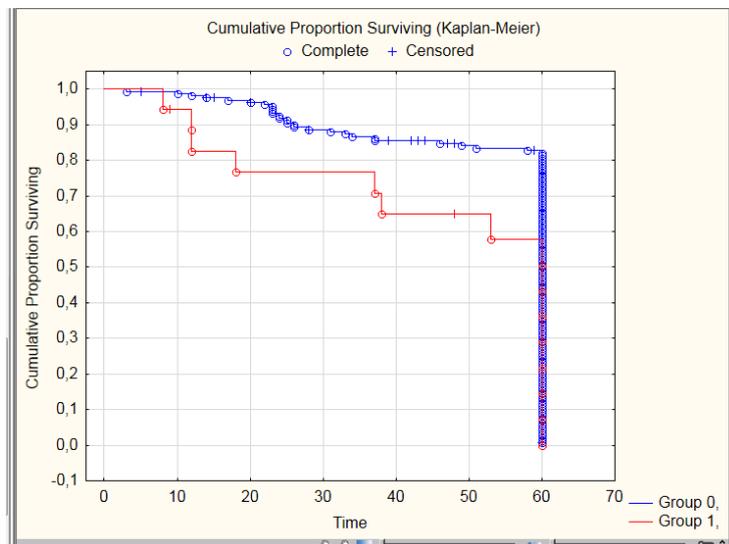


Рисунок 78 - Выживаемость в группах с наличием рТО+рТС/пТО+пТС (графики сверху и снизу соответственно).

### *Анализ сердечно-сосудистой смертности с инфарктом миокарда в анамнезе*

Для анализа сердечно-сосудистой смертности были доступны данные о 133 больных с ПИКС. Также рассчитывался риск сердечно-сосудистой смерти в 5-летнем периоде (рис. 79).

Dependent Variable: duration (Spreadsheet17)										
Dependent Variable: duration (Spreadsheet17)										
Censoring var.: cens										
Chi = 7,09328 df = 2 p = ,02883										
	Beta	Standard Error	Beta 95% lower	Beta 95% upper	t-value	Wald Statist.	p	Risk ratio	Risk ratio 95% lower	Risk ratio 95% upper
N=139										
tsd	0,509906	0,214994	0,088525	0,931287	2,371720	5,625053	0,017711	1,665134	1,092562	2,537772
age	0,012067	0,008929	-0,005435	0,029568	1,351309	1,826035	0,176606	1,012140	0,994580	1,030010

Рисунок 79 - Расчёт риска смерти у пациентов с наличием инфаркта миокарда в анамнезе.

В итоге после проведенной оценки была получена модель:

$$\lambda_i(t|x_i) = \lambda_0(t) * e^{0,51*TS\_D+age*0,012}$$

$x_{i1}$  –наклон кривой турбулентности

$$\text{где, } TS\_d = \begin{cases} 0, & \text{если } ts > 2,4 \\ 1, & \text{если } ts \leq 2,4 \end{cases}$$

$x_{i2}$  – возраст больного.

Применение теста показало, что модель в целом значима: расчетное значение  $\chi^2$  - статистики 7,09, что превышает табличное значение 4,605, определенное при степенях свободы 2 и уровне значимости 0,1. Параметры модели Кокса являются статистически значимыми ( $p=0,018$ ). На основе полученной модели были сделаны следующие выводы: наличие рTS по сравнению с nTS сокращает сроки дожития пациентов с ПИКС за 5 лет в 1,67 раз (ДИ 1,09-2,54).

### ***Анализ сердечно-сосудистой смертности у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе***

Выборка пациентов с отсутствием ИМ в анамнезе включала 40 человек. Вследствие невысокого количества смертельных исходов модель оказалась недостоверной ( $p=0,14$ ), т.е. возможность оценить риск сердечно-сосудистой смерти в данной подгруппе в зависимости от nTS/pTS отсутствовала.

Таким образом, математическое моделирование общей и сердечно-сосудистой смертности и выживаемости показало следующие результаты. Смертность у пациентов с ИБС и желудочковой экстрасистолией с нормальными показателями параметра TS (nTS) при сравнении с

патологическим TS (pTS) различалась недостоверно через 1 и 2 года наблюдения и достоверно – через 3-5 лет наблюдения. Вероятность смерти при наличии pTS по сравнению с nTS увеличилась через 3 года в 11,6 раз (ДИ 3,14-42,9), 4 – в 4,53 (1,75-11,75) и 5 лет – в 4,994 (2,37-10,51). Динамика выживаемости в 5-летнем периоде от момента обследования в зависимости от nTS/pTS различалась: у пациентов с nTS риск смерти до 15 мес наблюдения был минимален и резко возрастал в период 30-45 мес; с pTS – минимален в течение 15 мес, умеренно возрастал в 30-45 и максимальные значения определялись в период 45-60 мес. При наличии инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с pTS по сравнению с nTS было показано высокая достоверность различий кривых выживаемости Каплана-Майера ( $p=0,00026$ ); в отсутствии - кривые также различались с меньшей достоверностью ( $p=0,00318$ ). Наличие pTS увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности в 1,549 раз (ДИ 95%, 1,058-2,263) и у больных с инфарктом миокарда в анамнезе - в 1,67 раз (ДИ 1,09-2,54).

## 5. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИВАБРАДИНА НА ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОТКРЫТОМ КОНТРОЛИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ С ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

### 5.1 Характеристика контингента исследования

В открытом контролируемом исследовании с острой фармакологической пробой было проведена оценка влияния f-ингибитора ивабрадина на ТСР у больных стабильной стенокардией с желудочковой экстрасистолией.

В таблице 21 представлена характеристика пациентов в группе исследования и параметры ТСР при первичном обследовании.

Таблица 21 - Базовые витальные параметры пациентов группы исследования

<b>Параметры</b>	<b>Показатель</b>
<b>n</b>	23
Возраст, лет	65,06±0,86
Пол (м/ж), чел	11/12
Рост, см	169,5±1,2
Вес, кг	78,9±3,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4±0,86
Коронарография/аорто-/маммарокоронарное шунтирование/стентирование, чел.	2
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	11
Артериальная гипертензия, чел.	11
ОНМК, чел.	2
Сахарный диабет	4
ТО исходный, %	-0,36842±1,24

TS исходный, мс/RR	6,82103±1,14
Кол-во ЖЭ исходно/сут	188,9±36
ЧСС средняя исходно, уд/мин	67,5±1,5

В группу вошли 12 женщин и 11 мужчин с ИБС и ЖЭ, из них 11 пациентов с ПИКС, у 2-х было проведено ЧКВ, 11 пациентов страдали АГ, 4 – СД, двое перенесли ОНМК. Средний вес - 78,9±3,0 кг, а средний рост пациентов составил 169,5±1,2 см. ИМТ в среднем составил 27,4±0,86. По первичным данным ХМ, средняя ЧСС у пациентов составила 67,5±1,5 уд/мин, среднесуточное количество ЖЭ - 188,9±36, средний ТО составил - 0,48±2,55%, средний TS - 6,82±1,14 мс/RR.

С выжившими пациентами группы наблюдения проводилась беседа, были объяснены цель, задачи, риск и особенности проведения исследования. После подписания информированного согласия начинался отмывочный период – производилась отмена бета-блокаторов (которые принимали 100% пациентов) на период не менее двух с половиной дней. Данный период был связан с тем, что период полувыведения использованных ивабрадина составляет 12 часов, а в большинстве клинических исследований требуется не менее 2,5 периодов полувыведения до начала новой терапии. Прием всех других препаратов (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину и т.д.) не прекращался.

Соответственно через 2 дня начиналось исследование (рис. 80). При обследовании всем пациентам производилось физикальное обследование: измерение роста и веса, подсчет ЧСС, измерение АД. Затем пациентам проводилось исследование ТСР с помощью аппарата 24-часового ЭКГ мониторинга «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)». Через 3 часа после начала регистрации ХМ ЭКГ пациент принимал исследуемый препарат: ивабрадин («Кораксан», Сервье, Франция) 7,5 мг per os.

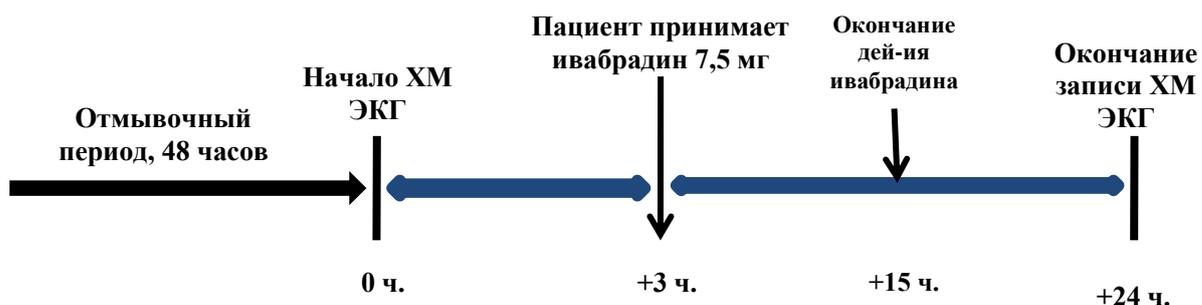


Рисунок 80 - Последовательность проведения исследования.

Через 12 часов заканчивалось действие ивабрадина, и при дальнейшей оценке ЭКГ анализ заканчивался на временном промежутке 15 часов от начала записи ХМ ЭКГ. Побочных эффектов использования препарата (выраженная брадикардия, синусовая тахикардия, нарушения ритма, коллапсы и т.п.) в процессе исследования отмечено не было.

## 5.2. Изменение параметров ЖЭ и ТСР при приёме ивабрадина

В ходе исследования выявлено, что средний показатель ТО у пациентов до приема ивабрадина составил -1,25 %. После приёма ивабрадина он снизился до -2,84 %. Отсюда следует, что, хотя значение показателя ТО в среднем изначально являлось нормальным, под действием препарата он «улучшился». Патологическое ТО определялось у 6 пациентов до получения ивабрадина, после приема – у 4 пациентов, то есть доля пациентов с патологическим ТО составила 33,3% до приема ивабрадина, а после снизилось до 22,2% (рис.81).

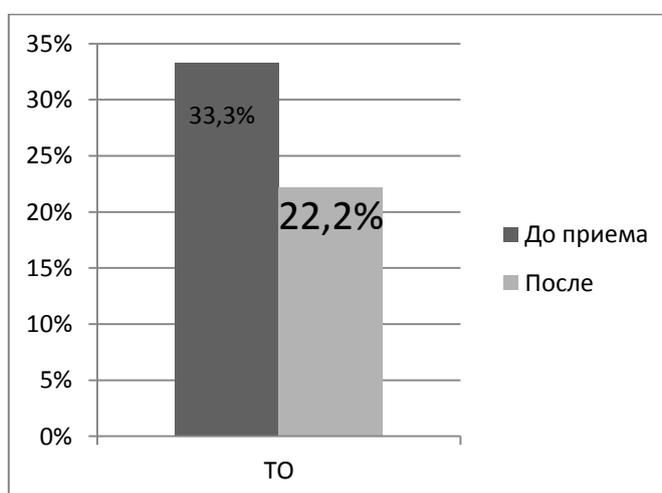


Рисунок 81 - Динамика доли патологических ТО у пациентов до и после приема ивабрадина.

Средний показатель TS до приема ивабрадина составил 12,21 мс/RR, под действием препарата он «улучшился» в среднем до 15,64 мс/RR. Таким образом, хотя показатель TS в данной группе пациентов не являлся патологическим, однако наблюдался тренд к его изменению в «положительную» сторону в течение суток на 27,9% (рис. 82).

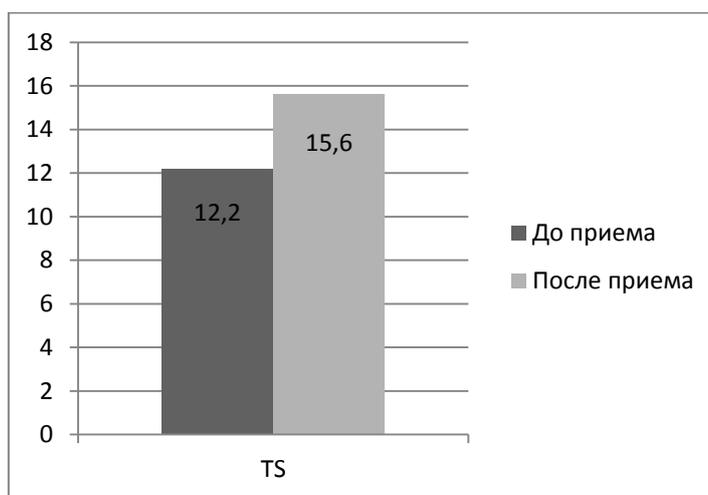


Рисунок 82 - Динамика показателя TS у пациентов до и после приема ивабрадина.

Количество ЖЭ имело тенденцию к снижению (рис. 83).

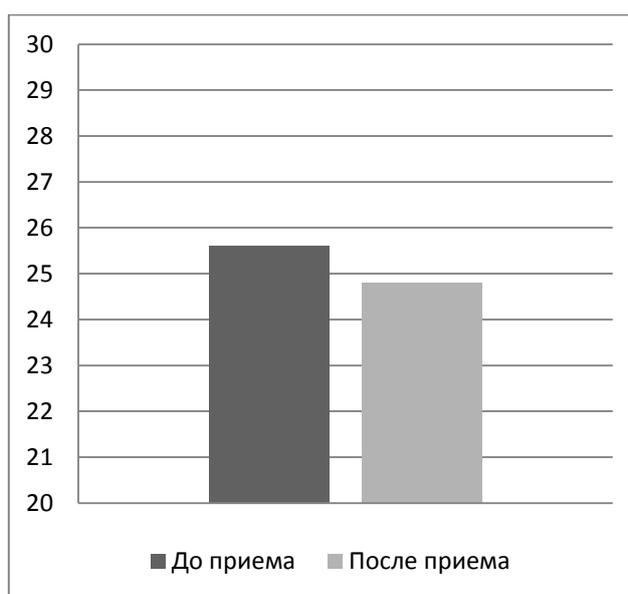


Рисунок 83 - Динамика количества ЖЭ/час.

Таблица 22 - Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме приема ивабрадина.

<b>Параметры</b>	<b>До приема ивабрадина</b>	<b>После</b>	<b>p</b>
ТО, %	-1,3±0,4	-2,8±0,8	0,049
TS, мс/RR	12,2±2,8	15,6±4,0	-0,45
ЖЭ, п/час	25,6±7,3	24,8±13,2	0,13

Таким образом, в остром фармакологическом тесте у больных с ИБС и с желудочковой экстрасистолией ивабрадин 7,5 мг у больных ИБС не изменил количество экстрасистол, но улучшил показатели турбулентности ритма сердца – уменьшил долю пациентов с рТО на 11% (p=0,049).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

Желудочковая экстрасистолия является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [105,107,119]. Ее распространенность значительно возрастает при наличии органических заболеваний сердца, особенно сопровождающихся поражением миокарда желудочков и коррелирует с выраженностью дисфункции миокарда [106,121]. Независимо от наличия или отсутствия патологии сердечно-сосудистой системы частота ЖЭ увеличивается с возрастом. В течение многих лет кардиологи широко использовали предложенную Lown В., Wolf М., классификацию, подразделяющую ЖЭ на пять градаций у больных с ИМ. М. Ryan в 1975 предложил модифицированный вариант градации ЖЭ у пациентов без ИМ, которая использовалась в данном исследовании в программе обработки ХМ ЭКГ. В течение длительного времени значимость ЖЭ как фактора риска внезапной смерти остается спорной. Повышенный риск внезапной смерти у пациентов с ЖЭ и неустойчивой ЖТ выявлен в основном в раннем постинфарктном периоде. Наблюдательные исследования 1970-80гг. показали взаимосвязь между желудочковым автоматизмом и смертностью пациентов с ПИКС: риск внезапной смерти возрастал с учащением и полиморфизмом ЖЭ или наличием нестабильной ЖТ [45].

Известно, что возрастание градаций желудочковых аритмий у больных с органической патологией сердца и снижением его насосной функции сопряжено с увеличением риска внезапной аритмической смерти [70,102,150]. В связи с этим Т. Bigger [46] предложил различать доброкачественные, потенциально злокачественные и злокачественные ЖЭ.

Как было указано ранее, за ЖЭ следуют короткие колебания продолжительности синусового цикла (RR интервалов). Этот феномен впервые был описан G. Schmidt et al. [88] в 1999 году, что послужило основой понятия «турбулентность сердечного ритма». Этот термин применяется для

описания краткосрочных колебаний в продолжительности синусового цикла, которые следуют после ЖЭ. Обычно сразу после ЖЭ синусовый ритм учащается, а затем замедляется, приходя к исходным значениям. Как правило ТСР оценивается при стандартном 24-часовом ХМ ЭКГ и описывается двумя параметрами: начало турбулентности (Turbulence onset, TO) и наклон кривой турбулентности (Turbulence slope, TS).  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5 \text{ мс/RR}$  интервала считаются показателями в норме. Считается, что у больных с ИБС патологические показатели ТСР коррелируют с сердечно-сосудистой смертностью после перенесённого инфаркта миокарда. Однако данные о влиянии патологической ТСР у пациентов без ИМ в анамнезе являются малоисследованными.

Так как со временем частая или полиморфная ЖЭ может переходить в стойкую ЖТ, фибрилляцию предсердий или фибрилляцию желудочков, эти нарушения ритма часто являются причиной внезапной смерти. Подавляющее большинство число этих смертей можно предотвратить с помощью имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов (ИКВД). Многоцентровые рандомизированные исследования показали, что имплантация ИКВД у пациентов с высоким риском смерти в постинфарктном периоде может привести к уменьшению смертности на 20-54% [91]. Последние клинические рекомендации рекомендуют проводить имплантацию ИКВД у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ 30-35%), что является золотым стандартом для прогнозирования риска внезапной смерти [36]. Между тем, клинические исследования показали, что такой маркер как снижение ФВ ЛЖ не является достаточно чувствительным и/или специфичным [70].

Целью настоящего исследования было улучшение диагностики ИБС путём исследования прогностической способности ТСР у больных с ИБС как кардиоваскулярного фактора риска и исследования влияния на него f-ингибитора ивабрадина. Нами было проведено ретроспективное исследование 3020 результатов исследований 24ч ЭКГ мониторинга у

пациентов с ИБС в ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфа, проходивших лечение в отделении кардиологии в 2010-2011 годы. В исследование включались пациенты ИБС с функциональным классом (ФК) I-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. По результатам анализа в 2010-2011 гг. были сформированы 2 группы: наблюдения (205 человек) и контрольная (200 человек). Из 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 телефонного контакта и анализа баз данных.

В группе наблюдения у пациентов определялись ЖЭ с частотой  $176,9 \pm 18,8$  в сутки, с возможностью определения параметра ТСР. Группа наблюдения разделена на 2 части в зависимости от перенесённого в анамнезе ИМ. В контрольной группе у пациентов с ИБС ЖЭ отсутствовали. Сравнение группы наблюдения и контрольной группы выявило сопоставимость их между собой по основным витальным параметрам (табл. 13). 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 группах.

В группе наблюдения в 87% случаев ЖЭ были полиморфными. Moulton et al. выявили корреляцию между полиморфными ЖЭ и структурными изменениями в сердце при помощи регистрации стандартной ЭКГ у пациентов, готовящихся к коронароангиографии [108]. Полиморфные ЖЭ коррелируют с дисфункцией левого желудочка и общей смертностью [69,100]. Еще Wolf and Lawn описали полиморфные ЖЭ у больных в раннем

пост-ИМ периоде как фактор риска внезапной сердечно-сосудистой смерти [102]. У здоровых лиц частые или полиморфные ЖЭ также значительно повышают риск внезапной смерти при наблюдении в течение 6,5 лет [130]. В нашем исследовании в группе наблюдения как 5-летняя общая смертность была значительно выше, чем в контрольной (26,6% против 21,4%), так и сердечно-сосудистая (19,1% против 13,3%) (рис. 84).

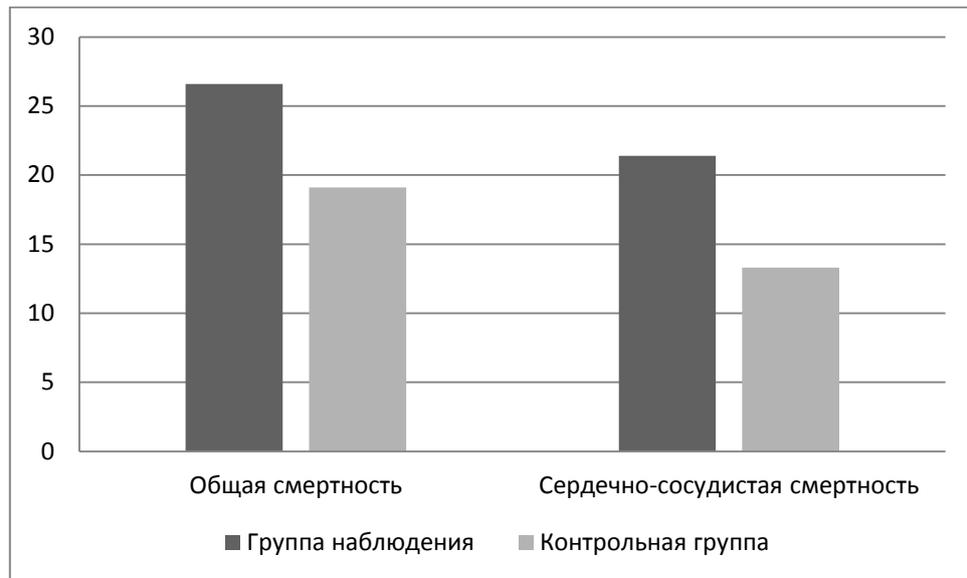


Рисунок 84 - Уровни общей и сердечно-сосудистой смертности в обеих группах на 5-ом году наблюдения.

Субклинические формы ИБС могут вызывать гетерогенность миокарда во время возбудимости и рефрактерности, что, возможно, и вызывает полиморфную ЖЭ и повышает риск внезапной смерти [147]. Таким образом, можно заключить, что 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 [148], снижения ФВ ЛЖ [65], частотой госпитализаций как у пациентов с ИБС и ПИКС, так и у пациентов без ИМ в анамнезе [117,118]. Поэтому коррекция ЖЭ как фактора риска сердечно-сосудистой недостаточности, внезапной и общей смертности медикаментозно или с помощью абляции, может представлять большой потенциал [35,65,126,132] в плане их профилактики.

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 23.

Таблица 23 - Общая смертность в 5-летнем периоде наблюдения

<b>Модели</b>	<b>n, чел.</b>	<b>12 мес</b>	<b>24 мес</b>	<b>36 мес</b>	<b>48 мес</b>	<b>60 мес</b>
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 (рис. 13, 14). Аналогичные данные были получены для постинфарктных больных еще в 1999г. Schmidt et al. в 22-месячном обследовании у 557 пациентов ИБС и ПИКС выявили, что pTS увеличивала риск общей смертности в 3,2 раз [81]. Дальнейшие исследования подтвердили роль pTS как фактора риска внезапной смерти: в 33-месячном исследовании FINGER (FINland and GERmany Post-infarction) pTS увеличивал общую смертность в 3,2 раз у пациентов с сохранной ФВ>35% [115].

Создание математических моделей выживаемости спустя 1, 2, 3, 4 и 5 лет после первичного определения ТСР показало отсутствие различий между моделями nTS/pTS через 1 и 2 года наблюдения (табл. 24), но достоверно

модели стали различаться через 3-5 лет наблюдения (увеличение риска смерти в 5-11,5 раз). 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.

Таблица 24 - Итоговая таблица повышения риска общей смертности при наличии рTS в сравнении с nTSy больных с ИБС

Интервалы выживаемости	p	Изменение риска смертности, разы (доверительный интервал)
12 мес	>0,05	-
24 мес	>0,05	-
36 мес	0,000238	↑11,59 (3,13-42,9)
48 мес	0,0019	↑4,53 (1,75-11,75)
60 мес	0,000023	↑4,994 (2,37-10,51)

Моделирование динамики смертности в 5-летнем периоде показало различную динамику выживаемости в 5-летнем периоде от момента обследования в зависимости от nTS/pTS. В частности, у пациентов с nTS риск смерти в течение 15 мес минимален, резко возрастал в период 30-45 мес, а с рTS – минимален в течение 15, умеренно возрастает в 30-45, и максимальные значения определялись после 45 мес. Кривые выживаемости расходятся после 2-го года наблюдения.

В большинстве крупных исследованиях период наблюдения длился от 12 до 47 месяцев. В нашем исследовании рTS достоверно повышал риск внезапной смерти в 11,59 раз, начиная с 36 месяцев наблюдения. В 33-месячном исследовании FINGER рTS увеличивал общую смертность лишь в 3,2 раз у пациентов с ПИКС [115], а в исследовании ISAR-HRT (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk by HRT) наличие TCP 2 класса, куда входит и

pTS, в 5,9 раз повышал к 22 месяцу наблюдения общую смертность у пациентов с ПИКС [135].

Как описано ранее (см. глава 1), ТСР мало изучен у больных без перенесенного ИМ в анамнезе. В нашем исследовании у больных без ПИКС было рассмотрено влияние pTS на общую смертность.

На рисунках 85-88 приведены графики выживаемости и смертности при разделении на группы с nTS и pTS в зависимости от наличия ПИКС.

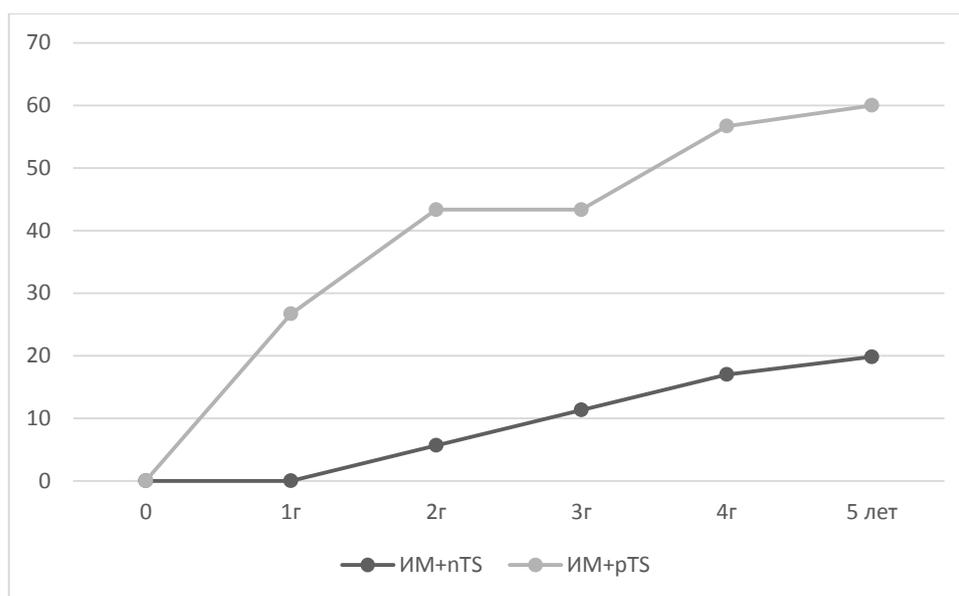


Рисунок 85 - Пятилетняя общая смертность у больных с ПИКС и с pTS и nTS, %.

Общая смертность у больных с ПИКС и pTS была достоверно выше, чем в больных с nTS уже с первого года наблюдения. В исследованиях MIP, EMIAT и ISAR-HRT кривые смертности также достоверно расходились уже с первого месяца наблюдения в зависимости от категории ТСР [99,135].

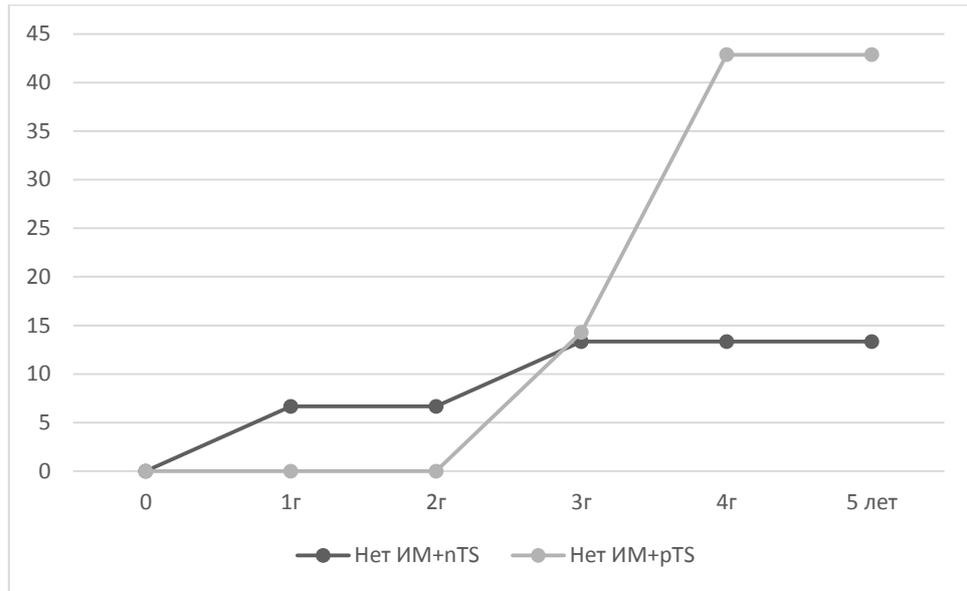


Рисунок 86 - Пятилетняя общая смертность у больных без ПИКС и с рTS и nTS, %.

Общая же смертность в группе больных без ПИКС достоверно расходилась с 3 года наблюдения.

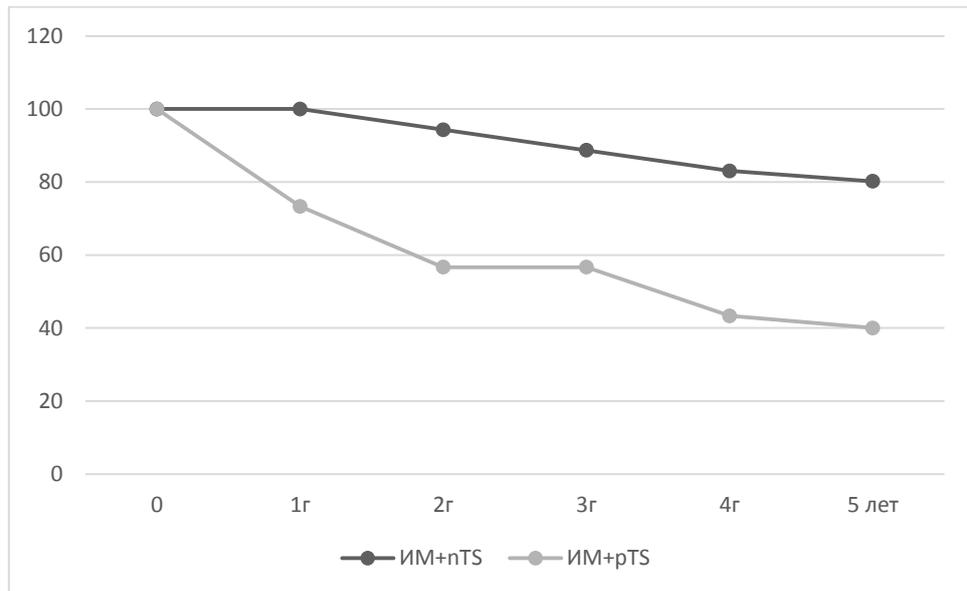


Рисунок 87 - Выживаемость за 5 лет у больных с ПИКС с рTS и nTS.

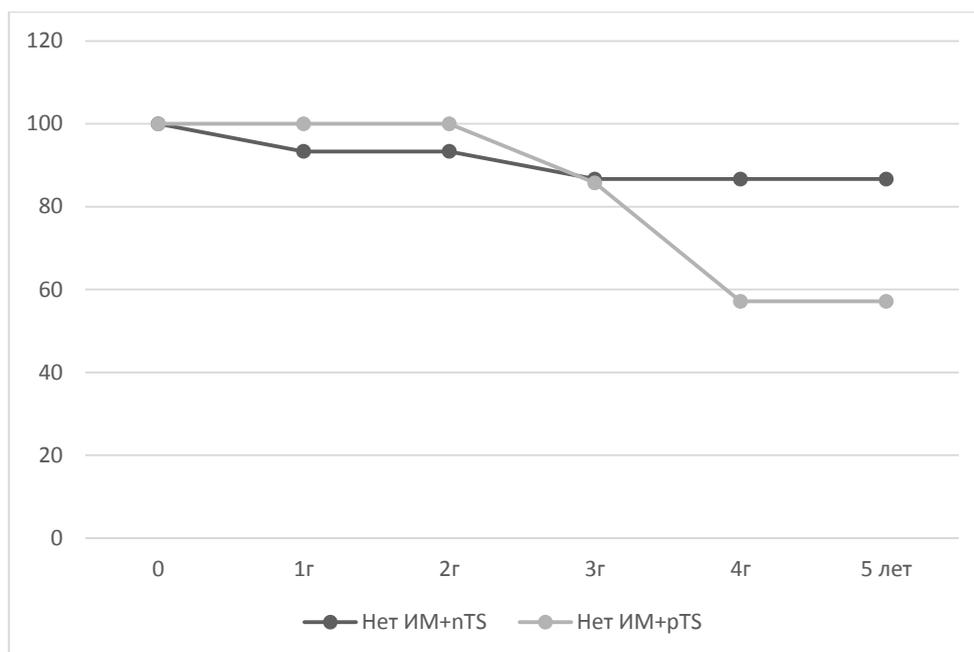


Рисунок 88 - Выживаемость за 5 лет у больных без ПИКС и pTS и nTS.

Согласно полученным нами данным, наличие pTS вне зависимости от наличия/отсутствия ИМ в анамнезе, увеличивает риск общей смертности, кривые расходятся 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 (Muerte Subitaen Insufficiencia Cardiaca) pTS увеличивал риск внезапной смерти [82], аналогичные данные были получены и в GISSI-HF (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico Heart Failure) [43]. Однако в доступных литературных источниках влияния pTS на общую смертность не было найдено. Возможно, что подобная динамика смертности у пациентов с ИБС, но без ПИКС, связана также с высоким уровнем СС смертности в России [6].

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 в 5-летнем периоде (рис. 76). При этом достоверность различий в паре nТО/pТО получена не была ( $p=0,58$ ). При оценке влияния рTS на СС смертность выявлено, что наличие рTS увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 1,547 раза (ДИ 95%, 1,058-2,263); у больных с инфарктом миокарда в анамнезе - в 1,67 раз (ДИ 0,856-1,84) (рис. 75, табл. 25).

Аналогичные данные были получены для постинфарктных больных еще в 1999г: Schmidt et al. в 22-месячном обследовании у 557 пациентов ИБС и ПИКС выявили, что рTS увеличивал риск общей смертности в 3,2 раз [99]. Дальнейшие исследования подтвердили роль рTS как фактора риска внезапной смерти: в 33-месячном исследовании FINGER (рTS увеличивал риск ВС в 2,9 раз у пациентов с ФВ>35% [60].

Таблица 25 - Риск и достоверность моделей сердечно-сосудистой смертности сравнения групп рTS/nTS

<b>Модели</b>	<b>СС смертность</b>	<b>ПИКС</b>	<b>ИБС</b>
<b>n</b>	173	133	40
<b>Риск</b>	1,547	1,67	-
<b>ДИ</b>	1,058-2,263	1,09-2,54	-
<b>p</b>	0,024	0,018	0,14

На следующем этапе был рассчитан риск СС смерти при сочетании рTS+рТО против nTS+nTO (рис. 77). При этом риск смерти оказался выше, чем при рTS и тем более рТО в отдельности. Наличие рTS и рТО вместе увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 1,551 раз (ДИ 0,87-2,756).

В 33-месячном исследовании FINGER рTS увеличивал риск внезапной смерти у пациентов с ПИКС лишь в 2,9 раз [60,115], а в исследовании REFINE (Risk Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation) наличие

ТСР 2 категории, куда входят и рТС, и рТО, в 2,9 раз повышал риск ВС к 47 месяцу наблюдения [110].

На основании полученной математической модели оценки риска смерти на основе ТСР было создано программное обеспечение расчета риска внезапной смерти на основании показателей турбулентности сердечного ритма. Программа позволяет стратифицировать риск смерти у больных с ИБС с ЖЭ на основе анализа ТСР и может использоваться кардиологами и терапевтами на приемах в поликлинических условиях, а также в условиях стационара. Она обладает интуитивно-понятным интерфейсом. При запуске мы видим следующее окно (рис. 89).

	Фамилия	Имя	Отчество	Возраст	Пол	Дата
▶	Жидков	Анатолий	Петрович	60	Мужской	2016-06-01
	Киров	Семен	Михайлович	50	Мужской	2016-06-01
	Зайцев	Николай	Иванович	65	Мужской	2016-06-01
	Валеев	Рамиль	Радикович	52	Мужской	2015-12-31
	Ефимов	Николай	Александрович	85	Мужской	2015-12-31
	Аюпов	Фуарис	Идрисович	63	Мужской	2015-12-31
	Гарифов	Сабирьян	Шарипович	85	Мужской	2015-12-31
	Садыхов	Гафур	Хаматнурович	72	Мужской	2015-12-31
	Каримов	Фанур	Фаткуллович	62	Мужской	2015-12-31

Найти и показать

Фамилия:

Имя:

Отчество:

Возраст:

Пол:  м  ж

Выполнить

Очистить

Добавить Пациента

Обновить таблицу

Выход

Рисунок 89. Окно запуска программы

Имеются следующие кнопки:

*Добавить пациента* – Открывает новую форму для добавления пациента,

*Обновить таблицу* – Обновляет таблицу,

*Выполнить* – Выполняет поиск пациентов по заданным параметрам,

*Очистить* – Очищает поля поиска пациента,

*Выход* – закрывает программу.

Для добавления новой записи, нужно нажать кнопку «Добавить пациента». В новом окне откроется пустая форма для добавления записи. По завершению редактирования нужно нажать кнопку «Рассчитать и показать рекомендации», после чего в новом окне откроется график функции выживаемости для обновленных данных и в форме «Данные о пациенте» (рис. 90) появится кнопка «Добавить», после нажатия на которую новая запись будет внесена в базу.

Данные о пациенте

Пациент

Фамилия

Имя

Отчество

Возраст

Пол  м  ж

Анамнез

TO  (Начало турбулентности)

TS  (Угол турбулентности)

PIKS  (Количество инфарктов)

ONMK  (Наличие инсульта в анамнезе, Да/Нет)

SD  (Наличие сахарного диабета, Да/Нет)

FV

Период для расчета риска смерти (от 3 до 5 лет)

Дата

Рассчитать и показать рекомендации

Рисунок 90. Страница «Данные о пациенте».

Поле для ввода даты инфаркта (при наличии такового в анамнезе) появляется/скрывается в зависимости от того, что выбрано в поле «PIKS». Чекбокс «Рассчитывать риск с учетом наличия инфаркта в анамнезе» появляется/скрывается также в зависимости от значения «PIKS». Поля обязательные для заполнения: «Фамилия», «Имя», «Возраст», «Пол», «ТО»,

«TS», «PIKS» и период для расчета. Поле «Дата» также является обязательным, но заполняется автоматически, что упрощает использование программы.

Чтобы редактировать запись нужного вам пациента, нужно выбрать его двойным нажатием левой кнопки мыши. Все изменения записи производятся в специальных полях, которые откроются в новом окне (рис. 91).

Рисунок 91. Редактирование данных о пациенте

По завершению редактирования нужно нажать кнопку «Рассчитать и показать рекомендации», после чего в новом окне откроется график функции выживаемости для обновленных данных и в форме «Данные о пациенте» появится кнопка «Изменить», после нажатия на которую изменения будут внесены в базу.

После нажатия на кнопку «Рассчитать и показать рекомендации» появляется следующее окно с графиком и текстовой расшифровкой результатов расчетов на интересующий нас период (рис. 92).

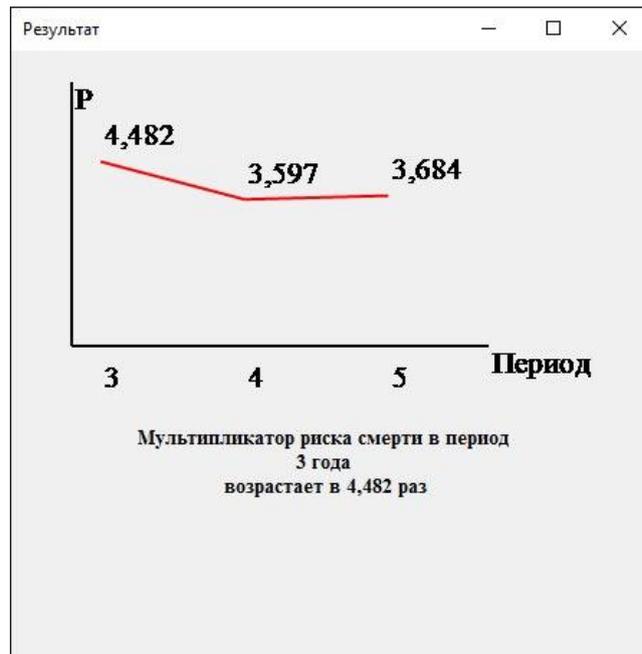


Рисунок 92. Результаты расчета риска смерти.

Если список пациентов большой, и вы затрудняетесь в поиске конкретного больного, то можно воспользоваться полями для поиска (рис. 93). Есть 4 поля поиска больного из базы (По Фамилии, Имени, Отчеству, Возрасту и Полу).

Найти и показать

Фамилия:

Имя:

Отчество:

Возраст:

Пол:  м  ж

Выполнить

Очистить

Рисунок 93. Страница поиска пациентов в базе данных.

Условия для выполнения программы:

1. Минимальные требования к аппаратной части:
  - процессор семейства x86 с тактовой частотой 2 ГГц
  - объем оперативной памяти 2 Гб
  - 4500 Мб свободного дискового пространства

## 2. Требование к программной части:

- операционная система семейства Windows NT (Windows XP, Windows Vista, Windows Server 2008, Windows 7)
- компонент .NET Framework 4.0
- SQL Server 2008 R2

Было получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ (рис. 94).



Рис. 94. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016662908 от 25.11.2016г

Поскольку была показана высокая предикторная эффективность параметра  $rTS_{\text{в}}$  общей смертности, а  $rTS$  и  $rTS_{\text{с}}$  - сердечно-сосудистой смертности, то возникает вопрос о возможностях использования лекарственных средств для влияния на ТСР с целью снижения СС и общей смертности.

Вопрос о применении антиаритмических препаратов для лечения ЖЭ у больных с органическими заболеваниями сердца весьма сложен и имеет много противоречивых аспектов. Наибольшее распространение получило

изучение результатов использования антиаритмических препаратов, основанное на классификации E.M. Vaughan Williams в модификации J.C. Harrison [73], хотя известно, что многие из них обладают свойствами не одного, а нескольких классов, и отнесение их по преимущественному действию к одной из групп весьма условно. Наиболее изучены результаты применения антиаритмических средств у больных, перенесших ИМ. Широко известные исследования CAST-I и CAST-II показали, что подавление ЖЭ с помощью препаратов IC класса энкаинида, флекаинида и морицизина приводило к значительному повышению риска внезапной и общей смертности [149]. Негативное влияние на жизненный прогноз постинфарктных больных было также отмечено при использовании препаратов класса IA и IB [144]. Следует заметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние антиаритмических препаратов I класса на жизненный прогноз, препараты давались длительно, непрерывно и в больших дозах. Однако при ретроспективном анализе результатов исследований CAST было отмечено, что «легкое» подавление ЖЭ малыми дозами препаратов может способствовать снижению риска внезапной смерти. Значительную роль в лечении желудочковых аритмий могут играть блокаторы адренергических  $\beta$ -рецепторов. Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали, что  $\beta$ -адреноблокаторы, не обладающие собственной симпатомиметической активностью, в том числе кардиоселективные, могут существенно снижать смертность у постинфарктных больных, в частности, частоту внезапной смерти [109,144]. При этом отмечено, что снижение летальности далеко не всегда совпадает с устранением желудочковых аритмий и может быть обусловлено не столько антиаритмическим, сколько антиадренергическим, антиангинальным и другими эффектами.

На сегодняшний день описано несколько медикаментозных и инвазивных методов коррекции ТСР. Исследований влияния ивабрадина на ТСР в доступной литературе не найдено.

На втором этапе исследования в остром фармакологическом тесте был изучен эффект f-ингибитора ивабрадина 7,5 мг per os на ТСР у 23 больных группы контроля. 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 ТСР с помощью аппарата 24-часовго ЭКГ мониторинга «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 в остром фармакологическом тесте влияния ивабрадина на ТСР было показано, что он достоверно не изменил число ЖЭ, и 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. 26).

Таблица 26 - Динамика показателей ТО, TS и частоты ЖЭ у пациентов при приеме ивабрадина

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

Выявлено, что средний показатель ТО до приема ивабрадина составил  $1,25 \pm 0,4\%$ , после приема препарата он снизился до  $-2,84 \pm 0,8\%$  ( $p=0,049$ ).

Доля пациентов с патологическим ТО составила 33,3% до приема ивабрадина, а после снизилось до 22,2%. Таким образом, ивабрадин 7,5 мг per os достоверно улучшал показатель ТО - частота встречаемости р ТО уменьшилась на 11% ( $p=0,049$ ).

Вероятно, положительное влияние ивабрадина на ТО объясняется тем, что этот параметр связан неполным восстановлением ионных каналов кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения, что приводит к укорочению ПД [31]. 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 [40,58], в период которой происходит снабжение миокарда кислородом.

Существуют литературные данные о том, что пейсмекерный канал в определённых концентрациях находится в миокарде желудочков [8]. Кроме того, при его регуляции данный канал способен вызывать эктопическую пейсмекерную активность, которая может выражаться в виде желудочковой экстрасистолии или желудочковой тахикардии [13]. Такая активность может увеличиваться при некоторых патологических состояниях, например, при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и синусовой тахикардии.

Выявлены отдельные данные об умеренном уменьшении частоты ЖЭ под действием ивабрадина [26], однако в нашем исследовании их частота достоверно не уменьшилась, что, скорее всего, связано с недостаточным количеством пациентов в выборке. В исследовании Ertugrul Kurtoglu et al. [98] были опубликованы данные о положительном влиянии ивабрадина на вариабельность ритма сердца, однако, как известно, наличие частой ЖЭ является препятствием для достоверной оценки ВРС [4]. Поэтому нами использована модель острого фармакологического теста для оценки возможного влияния ивабрадина на параметры ТСР. Ивабрадин в дозе 7,5 мг

показал тенденцию к улучшению TS и достоверно улучшил показатель ТО после его приёма. Определение положительного влияния ивабрадина на показатели TSP при длительном приёме 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 одиночными полиморфными 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 с ИБС и тем более 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 пролить свет на выживаемость больных с желудочковой экстрасистолией, прогностическую значимость показателей турбулентности ритма сердца в долгосрочном периоде и возможности влияния на неё f-ингибитора ивабрадина.

### Итоги выполненного исследования (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 сердечного ритма 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

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

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Авдеева, М.В. Комплексная оценка факторов кардиоваскулярного риска с использованием ресурса центров здоровья / М.В. Авдеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 47-52.
2. Авксентьева, М.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении / М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2010. - №1. - С. 52-58.
3. Алейникова, Т.В. Турбулентность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией с желудочковыми аритмиями / Т.В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. - 2013. - № 1 (35). - С. 58-63.
4. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма [Электронный ресурс] / И.В. Бабунц, Э.М. Миradжанян, Ю.А. Машаех. 2011. [http://медпортал.com/kardiologiya\\_729/azbuka-analiza-variabelnosti-serdechnogo.html](http://медпортал.com/kardiologiya_729/azbuka-analiza-variabelnosti-serdechnogo.html)
5. Бадейникова, К.К. Основные положения европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (обзор литературы) / К.К. Бадейникова, М.Н. Мамедов // Профилактическая медицина. - 2014. - Т. 17, № 4. - С. 25-32.
6. Беленков, Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.В. Оганов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
7. Белоусов, Ю.Б. Ивабрадин – первый If – избирательного и специфического действия, новый препарат для лечения стабильной стенокардии / Ю.Б. Белоусов, С.Б. Ерофеева, О.А. Манешина // Кардиология. – 2006. - № 8. – С. 36.
8. Возможности применения If-ингибитора ивабрадина при синусовых тахикардиях / Н. Загидуллин, Е. Травникова, Р. Зулкарнеев, Ш. Загидуллин // Врач. - 2011. - № 7. - С. 40-43.

9. Гареев, Е.М. Краткий обзор базовых методов математико-статистической обработки медико-биологической информации / Е.М. Гареев. – Уфа, 2009. – 334 с.
10. Гареева, Д.Ф. Турбулентность сердечного ритма как предиктор риска сердечно-сосудистой смерти / Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, И.А. Нагаев // Практическая медицина. – 2012. - № 6. - С. 39-43.
11. Григоренко, Е.А. Современные концепции стратификации кардиоваскулярного риска / Е.А. Григоренко, Н.П. Митьковская, Е.А. Лазарь // Медицинский журнал. - 2013. - № 2 (44). - С. 16-19.
12. Дюжева, Е.Н. Показатели турбулентности сердечного ритма и их взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми нарушениями ритма у больных, направленных на коронарное шунтирование [Электронный ресурс] / Е.Н. Дюжева, Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. <http://lekarius.ru/magazines/81078/84572/98606>
13. Загидуллин, Н.Ш. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин // Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 5 (103). – С. 61-65.
14. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование) / А.И. Олесин, А.В. Козий, Е.В. Семенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2010. - № 1 (81). - С. 5-12.
15. Комолятова, В.Н. Турбулентность сердечного ритма - новый метод стратификации риска внезапной сердечной смерти / В.Н. Комолятова, Л.М. Макаров // Функциональная диагностика. - 2010. - № 3. - С. 23-24.
16. Либов, А. Место  $\beta$ -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности / А. Либов, А.И. Немировская // Лечащий врач. – 2004. - № 2.

17. Нарушения ритма и проводимости сердца / З.И. Янушкевичус, Ю.Ю. Бредикис, А.И. Лукошявичюте, П.В. Забела. - М.: Медицина, 1984. - 287 с.
18. Окишева, Е.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтер-нации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда / Е.А. Окишева, Д.А. Царегородцев, В.А. Сулимов // Вестник аритмологии. – 2010. - № 12. – С. 26–31.
19. Олейников, В.Э. Предикторы внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, определяемые при холтеровском мониторировании ЭКГ / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, Е.В. Душина // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 3 (119). - С. 108-116.
20. Ослопова, Ю.В. Эффективность пропафенона в лечении экстрасистолии / Ю.В. Ослопова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 2.
21. Показатели эхокардиографии и состояние регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с желудочковой экстрасистолией различного происхождения / В.В. Макухин, В.М. Покровский, В.Г. Трегубов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 6. - С. 84-87.
22. Поспелова, Т.И. Взаимосвязь турбулентности сердечного ритма с клиническими, функциональными и морфометрическими показателями у больных артериальной гипертонией / Т.И. Поспелова, С.Г. Кишкурно, Ю.А. Николаев // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2013. - № 2. - С. 63-66.
23. Протасов, К.В. Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином / К.В. Протасов // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, № 5. - С. 94-99.
24. Спектральные показатели variability сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, турбулентность сердечного ритма как маркеры течения коронарной перфузии при STEMI / В.Э. Олейников, Е.А.

- Шиготарова, Е.В. Душина, А.В. Кулюцин // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 10 (126). - С. 86-91.
25. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 229 от 22 ноября 2004г.
26. Суровцева, М.В. Динамика вариабельности сердечного ритма сердца и желудочковой эктопической активности у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне терапии ибаврадином / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 6. – С. 60-66.
27. Тарабукина, Л.В. Проявление турбулентности сердечного ритма при холтеровском мониторировании ЭКГ / Л.В. Тарабукина, Т.А. Романова, С.Г. Абросимова // Якутский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 61-62.
28. Терещенко, С.Н. Ивабрадин при остром инфаркте миокарда / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, И.В. Косицына // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 3. - С. 78-81.
29. Тихоненко, В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования: пособие для врачей / В.М. Тихоненко. – СПб., 2000.
30. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Э.Р. Бернгардт, Е.В. Пармон, А.А. Цветникова // Вестник аритмологии. – 2005. - № 38.
31. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты / А.А. Цветникова [и др.]. – СПб.: ИНКАРТ, 2008. - 32 с.
32. Фрид, С.А. Клиническая оценка антиангинальной эффективности и безопасности ивабрадина у пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца / С.А. Фрид, Э.Г. Муталова, А.А. Садыкова // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12, № 1. - С. 11-13.

- 33.Фуштей, И.М. Перспективы оценки турбулентности сердечного ритма как предиктора фатальных аритмий у пациентов после острого инфаркта миокарда / И.М. Фуштей, Ф. Мохамед, Е.В. Сидь // Кардиология в Беларуси. - 2016. - № 2 (45). - С. 237-243.
- 34.Эктопическая активность и турбулентность сердечного ритма как предикторы трансформации высокого нормального артериального давления в артериальную гипертонию / Д.В. Ковалев, А.Н. Курзанов, В.В. Скибицкий, А.И. Пономарева // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-2. - С. 284-289.
- 35.Эффективность и безопасность аллапинина при краткосрочном и длительном лечении больных с доброкачественной желудочковой экстрасистолией / С.Ф. Соколов, С.А. Бакалов, Н.А. Миронова [и др.] // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 1. - С. 20-26.
- 36.ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) / G. Gregoratos, J. Abrams, A. Epstein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1703-19.
- 37.Ambulatory ECG-based T-wave alternans and heart rate turbulence can predict cardiac mortality in patients with myocardial infarction with or without diabetes mellitus/ R. Li-na, F. Xin-hui, R. Li-dong [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2012. – № 11. – P. 104.
- 38.Arrhythmia risk assessment using heart rate variability parameters in patients with frequent ventricular ectopic beats without structural heart disease / A. Barutcu, A. Temiz, A. Bekler [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 1448-54.
- 39.Assessment of the relationship between non-dipping phenomenon and heart rate turbulence / L. Sahiner, S. Okutucu, U.N. Karakulak [et al.] // Cardiol. J. – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 140-5.

40. Association between frequency of atrial and ventricular ectopic beats and biventricular pacing percentage and outcomes in patients with cardiac resynchronization therapy / W. Zareba, M.H. Ruwald, S. Mittal [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 10. – P. 971-81.
41. Association of Holter-based measures including T-wave alternans with risk of sudden cardiac death in the community-dwelling elderly: the Cardiovascular Health Study / P.K. Stein, D. Sanghavi, N. Sotoodehnia [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 43. – P. 251-259.
42. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events / H.V. Huikuri, D.V. Exner, K.M. Kavanagh [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 229-35.
43. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial / M.T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 12. – P. 1410-9.
44. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators / M.T. La Rovere, J.T. Bigger Jr., F.I. Marcus [et al.] // *Lancet.* – 1998. - № 351. – P. 478–484.
45. Bastiaenen, R. Ventricular automaticity as a predictor of sudden death in ischaemic heart disease / R. Bastiaenen, V. Batchvarov, M.M. Gallagher // *Europace.* – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 795-803.
46. Bigger Jr., J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J.T. Bigger Jr. // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54, № 9. – P. 3D-8D.
47. Boersma, E. News update on withdrawal of Kyoto Heart Study research paper / E. Boersma // *Eur. Heart J.* - 2013. – Vol. 34, № 19. – P. 1387.
48. Boersma, E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of

- 9461 patients. The PURSUIT Investigators / E. Boersma, K.S. Pieper, E.W. Steyerberg // *Circulation*. - 2000. – Vol. 101. – P. 2557–2567.
49. Brown, H.F. How does adrenaline accelerate the heart? / H.F. Brown, D. Di Francesco, S.J. Noble // *Nature*. – 1979. – № 280 (5719). – P. 235-6.10.
50. Cardiac autonomic nervous dysfunction detected by both heart rate variability and heart rate turbulence in prediabetic patients with isolated impaired fasting glucose / A.S. Balcıoğlu, S. Akıncı, D. Çiçek [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2016. - doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6654.
51. CARISMA study group Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction / H.V. Huikuri, M.J.P. Raatikainen, R. Moerch-Joergensen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 689–98.
52. Catheter ablation of electrical storm triggered by monomorphic ventricular ectopic beats after myocardial infarction / E.E. Ozcan, G. Szeplaki, I. Osztheimer [et al.] // *Anadolu Kardiyol. Dergisi*. – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 595-7.
53. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death / A.P. Hallstrom, P.K. Stein, R. Schneider [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 37–45.
54. Chen, H.Y. Circadian variation of heart rate turbulence and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapsed / H.Y. Chen // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 141, № 1. – P. 99-101.
55. Churg–Strauss presenting as acute coronary syndrome: sometimes it's zebras / N. Kakouros, R. Bastiaenen, A. Kourliouros, L. Anderson // *BMJ Case Rep.* - 2011. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3703.
56. Clarenbach, C.F. Is COPD a Cardiovascular Risk Factor? / C.F. Clarenbach, M. Kohler // *Praxis*. – 2011. – Vol. 100, № 2. – P. 85-90.
57. Clinical and haemodynamic correlates of heart rate turbulence as a non-invasive index of baroreflex sensitivity in chronic heart failure / M.T. La Rovere, R.

- Maestri, G.D. Pinna [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 279-84.
58. Colin, P. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise / P. Colin, B. Ghaleh, X. Monnet // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2003. – Vol. 284, № 2. – P. H676-82
59. Correia, L.C. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L.C. Correia, B.B. Andrade, V.M. Borges // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411, № 7–8. – P. 540–5.
60. Cygankiewicz, I. Heart rate turbulence / I. Cygankiewicz // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 160-71.
61. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study / A. Bauer, J.W. Kantelhardt, P. Barthel [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 1674-1681
62. D'Este, D. When and how to treat ventricular ectopic beats / D. D'Este, M.D. Sorbo // *G. Ital. Cardiol.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 21S-26S.
63. Detection performance and risk stratification using a model-based shape index characterizing heart rate turbulence / J.P. Martinez, I. Cygankiewicz, D. Smith [et al.] // *Annal. Biomed. Engineer.* – 2010. – Vol. 38, № 10. – P. 3173-84.
64. Di Francesco, D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents / D. Di Francesco // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21, № 7. – P. 1115-22.
65. Dukes, J.W. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death / J.W. Dukes, T.A. Dewland, E.J. Vittinghoff // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 101-9.
66. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients with dilated cardiomyopathy / J.H. Zhong, X.P. Chen, C.F. Zeng, [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 612-616.
67. Effects of combined therapy of Xuezhikang Capsule and Valsartan on hypertensive left ventricular hypertrophy and heart rate turbulence / C. Gong,

- S.L. Huang, J.F. Huang [et al.] // *Chine J. Integr. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 114-8.
68. Effects of postectopic heart rate turbulence on measures of heart rate variability in patients after an acute myocardial infarction / M.A. Peltola, P.E. Thomsen, R.M. Joergensen, H.V. Huikuri // *Annal. Noninvasive Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 123-30.
69. Electrocardiographic markers of structural heart disease and predictors of death in 2332 unselected patients undergoing outpatient Holter recording / M.M. Gallagher, M. Padula, M. Sgueglia [et al.] // *Europace.* – 2007. – № 9. – P. 1203–1208.
70. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk / R.J. Myerburg, A. Interian Jr., R.M. Mitrani [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80, № 5B. – P. 10F-19F.
71. Functional class and type of pulmonary hypertension determinate severity of cardiac autonomic dysfunction assessed by heart rate variability and turbulence / P. Bienias, M. Ciurzynski, M. Kostrubiec [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 286-96.
72. Goldstein, S. Sudden cardiac death / S. Goldstein, A. Bayes–de–Luna, J. Guindo–Soldevila. – Armonk: Futura, 1994. – P. 13–26.
73. Harrison, D.C. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications / D.C. Harrison // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 56. – P. 185–187.
74. Heart rate turbulence analysis based on photoplethysmography / E. Gil, P. Laguna, J.P. Martinez [et al.] // *IEEE Transact. Biomed. Engineer.* – 2013. – Vol. 60, № 11. – P. 3149-55.
75. Heart rate turbulence and T-wave alternans as markers of risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / D.A. Tsaregorodtsev, I.R. Bukiia, V.A. Sulimov [et al.] // *Kardiologiya.* – 2013. – Vol. 53, № 9. – P. 40-6.

76. Heart rate turbulence as risk factor of sudden cardiac death in patients with unstable angina and left ventricular dysfunction / D. Malidze, O. Sychov, E. Romanova [et al.] // *Europace*. – 2003. – № 4. – P. 2-21.
77. Heart rate turbulence can predict cardiac mortality following myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / Y. Miwa, M. Miyakoshi, K. Hoshida [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, № 10. – P. 1135-40.
78. Heart rate turbulence for prediction of heart transplantation and mortality in chronic heart failure / B. Sredniawa, S. Cebula, J. Kowalczyk [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 230-7.
79. Heart rate turbulence in patients with stable coronary artery disease and its relationship with the severity of the disease / O. Baydar, V. Oktay, U.Y. Sinan [et al.] // *Turk. Kardiyol. Dernegi Arsivi*. – 2015. – Vol. 43, № 7. – P. 594-8.
80. Heart rate turbulence in postinfarction patients with history of malignant ventricular arrhythmias / K. Szydlo, W. Orszulak, M. Trusz-Gluza [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 142-7.
81. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off  $\beta$ -blockers / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel [et al.] // *PACE*. - 2000. - Vol.23, Part II. - P. 619.
82. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients / I. Cygankiewicz, W. Zareba, R. Vazquez [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2008. – № 5. – P. 1095–102.
83. Heart rate turbulence predicts ICD-resistant mortality in ischaemic heart disease / T. Marynissen, V. Flore, H. Heidebuchel [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 1069-77.
84. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1353-1365.

85. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy) / A. Ghuran, F. Reid, M.T. La Rovere [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 184–190.
86. Heart rate variability and turbulence to determine true coronary artery disease in patients with ST segment depression without angina during exercise stress testing / A. Celik, A. Ozturk, K. Ozbek [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. E349.
87. Heart rate turbulence in patients with stable coronary artery disease and its relationship with the severity of the disease / O. Baydar, V. Oktay, Ü.Y. Sinan [et al.] // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2015. – Vol. 43, № 7. – P. 594-8.
88. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel [et al.] // *Lancet.* – 1999. – № 353. – P. 1390–1396.
89. Impact of age on prognostic significance of heart rate turbulence (abstract) / P. Barthel, A. Bauer, R. Schneider, G. Schmidt // *Circulation (Suppl.)*. – 2005. – Vol. 112. - U456.
90. Improved stratification of auto-nomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk) / A. Bauer, P. Barthel, R. Schneider [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 576-583.
91. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators / A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1933–1940.
92. Independent and complementary utility of ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans and heart rate turbulence for predicting major cardiac events in patients after myocardial infarction—reply / K. Hoshida, Y. Miwa, M. Miyakoshi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 1086.

93. In-hospital heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans abnormalities for prediction of early life-threatening ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction / M.M. Arisha, N. Girerd, S. Chauveau [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2013. – Vol. 18, № 6. – P. 530-7.
94. Ivabradine, a novel heart rate slower: is it a sword of double blades in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy? / M. Rayan, M. Tawfik, A. Alabd, A. Gamal // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 402-6.
95. Jadhav, A. Ventricular ectopic beats: an overview of management considerations / A. Jadhav, A. Ingole, A. Chockalingam // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 343, № 2. – P. 150-4.
96. Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a 2 year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – № 20. – P. 457–464.
97. Kudrynski, K. Computer software tool for heart rate variability (HRV), T-wave alternans (TWA) and heart rate turbulence (HRT) analysis from ECGs / K. Kudrynski, P. Strumillo, J. Ruta // *Med. Sci. Monitor.* – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. MT63-71.
98. Kurtoglu, E. Ivabradine improves heart rate variability in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Kurtoglu, S. Balta, Y. Karakus // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 103, № 4. – P. 308-14.
99. Left ventricular and coronary angiographic anatomy. Relationship to ventricular irritability in the late hospital phase of acute myocardial infarction / R.A. Schulze Jr., J.O. Humphries, L.S. Griffith [et al.] // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55, № 6. – P. 839-43.
100. Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart / C.Y. Lin, S.L. Chang, Y.J. Lin [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 180. – P. 80-5.
101. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy / M. Ozdemir, U. Arslan, S. Türkoğlu [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13. – P. 812-817.

102. Lown, B. Approaches to sudden death from coronary heart disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – P. 130–142.
103. Madias, J.E. Heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction / J.E. Madias // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 152.
104. Martinez, A. Detection and removal of ventricular ectopic beats in atrial fibrillation recordings via principal component analysis / A. Martinez, R. Alcaraz, J.J. Rieta // *Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society*. – 2011. – P. 4693-6.
105. Messineo, F.C. Ventricular ectopic activity: prevalence and risk / F.C. Messineo // *Am. J. Cardiol.* - 1989. – Vol. 64. – P. 53J–56J.
106. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations / F. Ataklte, S. Erqou, J. Laukkanen, S. Kaptoge // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – P. 1263–1270.
107. Moss, A.J. Prognostic significance of ventricular premature beats / A.J. Moss, T. Akiyama // *Cardiovasc. Clin.* – 1974. – № 6. – P. 273–298.
108. Moulton, K.P. Premature ventricular complex morphology. A marker for left ventricular structure and function / K.P. Moulton, T. Medcalf, R. Lazzara // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1245–1251.
109. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction / H.M. Krumholz, M.J. Radford, Y. Wang [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280. – P. 623–629.
110. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study / D.V. Exner, K.M. Kavanagh, M.P. Slawnych [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2275–2284.
111. Outpatient evaluation and management of patients with ventricular premature beats or non-sustained ventricular tachycardia / J.H. Svendsen, A. Goette, D. Dobreanu [et al.] // *Europace*. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 294-6.

112. Peel, A.A. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction / A.A. Peel, T. Semple, I. Wang // *Br. Heart. J.* – 1962. – Vol. 24, № 6. – P. 745–760.
113. Phase-rectified signal aver-aging detects quasiperiodicities in non-stationary data / A. Bauer, J.W. Kantelhardt, A. Bunde [et al.] // *Physica A.* – 2006. – № 364. – P. 423-434.
114. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / A. Voss, V. Baier, A. Schumann [et al.] // *J. Physiol.* - 2002. - Vol. 538. - P. 271-278.
115. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era / T.H. Makikallio, P. Barthel, R. Schneider [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 762–769.
116. Preliminary study of prospective ECG-gated 320-detector CT coronary angiography in patients with ventricular premature beats / T. Zhang, J. Bai, W. Wang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. e38430.
117. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke / U. Ofoma, F. He, M.L. Shaffer [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – № 1. – P. e002519.
118. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition / G.K. Lee, K.W. Klarich, M. Grogan, Y.M. Cha // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – № 5. – P. 229–236.
119. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Athero / R.J. Simpson Jr., W.E. Cascio, P.J. Schreiner [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. e535e540.
120. Prognostic significance of heart rate turbulence parameters in patients with chronic heart failure / D.C. Yin, Z.J. Wang, S. Guo [et al.] // *BMC Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 50.
121. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute / J.B. Kostis, R. Byington, L.M. Fredman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1987. – № 10. – P. e231e242.

122. Prognostic value of heart rate turbulence for risk assessment in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction / P.R. Harris, P.K. Stein, G.L. Fung, B.J. Drew // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2013. – № 9. – P. 465-73.
123. QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularisation era / A. Bauer, M. Watanabe, P. Barthel [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 427–433.
124. Quality of life after RF ablation of reentrant supraventricular tachycardias and ventricular ectopic beats in own observation / J. Lelakowski, M. Kuniewicz, A. Rydlewska, M. Kafara // *Pol. Merk. Lek.* – 2010. – № 28 (168). – P. 438-43.
125. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study / Z. Ling, Z. Liu, L. Su [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 237-43.
126. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease / M. Takemoto, H. Yoshimura, Y. Ohba [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1259–65.
127. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators / D.G. Julian, A.J. Camm, G. Frangin [et al.] // *Lancet.* - 1997. - № 349. - P. 667-674.
128. Ranolazine--treatment of ventricular tachycardia and symptomatic ventricular premature beats in ischemic cardiomyopathy / S. Nanda, V. Levin, M.W. Martinez, R. Freudenberger // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - Vol. 33, № 12. – P. e119-20.
129. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction / P. Barthel, A. Bauer, A. Muller [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1833–1837.

130. Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men / I.S. Abdalla, R.J. Prineas, J.D. Neaton [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1036–1042.
131. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) / P. Cheriyaath, F. He, I. Peters [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107. – P. e151e155.
132. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function / T.S. Baman, D.C. Lange, K.J. Ilg [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – № 7. – P. 865–9.
133. Reproducibility of heart rate turbulence indexes in heart failure patients / G. D'Addio, M. Cesarelli, G. Corbi [et al.] // *Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society.* – 2010. – P. 2573-6.
134. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials / A. Bauer, P. Barthel, A. Muller [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2009. – Vol. 42. – P. 597–601.
135. Risk stratification after acute my-ocardial infarctionby heart rate turbulence / P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1221-1226.
136. Risk stratification for serious arrhythmic events using nonsustained ventricular tachycardia and heart rate turbulence detected by 24-hour holter electrocardiograms in patients with left ventricular dysfunction / Y. Miwa, H. Yoshino, K. Hoshida [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 260-7.
137. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording / A. Berkowitsch, W. Zareba, T. Neumann [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 270-9.

138. Scirica, B.M. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / B.M. Scirica, M.S. Sabatine, P. Jarolim // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 697–705.
139. Short-term variability of heart rate turbulence in chronic heart failure / S. Manzano-Fernandez, F.J. Pastor-Perez, O. Barquero-Perez [et al.] // *J. Cardiac Failure.* – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 735-41.
140. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction / K. Hoshida, Y. Miwa, M. Miyakoshi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 432-8.
141. Stein, P.K. Relationship of abnormal heart rate turbulence and elevated CRP to cardiac mortality in low, intermediate, and high-risk older adults / P.K. Stein, J.I. Barzilay // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 122-7.
142. Stepwise transition of 2:1 atrio-ventricular block to 1:1 conduction induced by ventricular premature beats in a patient with atypical AVNRT / A. Sorgente, G.B. Chierchia, C. De Asmundis [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. e20-3.
143. Sulimov, V. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction / V. Sulimov, E. Okisheva, D. Tsaregorodtsev // *Europace.* – 2012. – Vol. 14, № 12. – P. 1786-92.
144. Teo, K.K. Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction / K.K. Teo, S. Yusuf, C.D. Furberg // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 1589–1595.
145. The role of HCN channels in ventricular repolarization / S. Fenske, S. Krause, M. Biel, C. Wahl-Schott // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2011. – Vol. 21, № 8. – P. 216-20.

146. The significance of heart rate turbulence in predicting major cardiovascular events in patients after myocardial infarction treated invasively / S. Cebula, B. Sredniawa, J. Kowalczyk [et al.] // *Annal. Noninvasive Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 230-40.
147. T-wave alternans and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction- reply / K. Hoshida, Y. Miwa, M. Miyakoshi [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 3. – P. 830.
148. Various morphological types of fragmented ventricular premature beats on 12 lead Holter ECG had positive relationship with LV fibrotic volume on CMR in HCM subjects / K. Ozawa, N. Funabashi, H. Takaoka [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 5. – P. 5015-22.
149. Verrier, R.L. Independent and complementary utility of ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans and heart rate turbulence for predicting major cardiac events in patients after myocardial infarction / R.L. Verrier, G. Schmidt // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 1084-5.
150. Vismara, L.A. Relation of ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction to sudden death after hospital discharge / L.A. Vismara, B.A. Amsterdam, D.T. Mason // *Am. J. Med.* – 1975. – № 5. – P. 6–12.
151. Which number of morphological types of ventricular premature beats predicts poor prognosis in subjects with various cardiomyopathies without obstructed coronary arteries? / K. Ozawa, N. Funabashi, H. Takaoka [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 1. – P. 243-7.
152. Willems, J.L. Early risk stratification using clinical findings in patients with acutemyocardial infarction / J.L. Willems, J. Pardaens, H. De Geest // *Eur. Heart J.* – 1984. – Vol. 5, № 2. – P. 130–9.
153. Yildiz, C. Heart Rate Turbulence Analysis in Subclinical Hypothroidism / C. Yildiz, A. Yildiz, F. Tekiner // *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi.* – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 444-8.