

Д.В. Рябенко

Институт кардиологии, Киев

# ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ОЦЕНКА РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПО ДАННЫМ 10-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

## Ключевые слова:

дилатационная кардиомиопатия, выживаемость, риск смерти.

**Резюме.** Проведено исследование выживаемости и риска смерти 177 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на основании результатов 10-летнего проспективного наблюдения. Выявлено, что выживаемость и риск смерти различаются в группах больных с различными вариантами ДКМП.

## ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является заболеванием мышцы сердца, которое характеризуется расширением полости и снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) или обоих желудочков сердца (Richardson P. et al., 1996; Амосова Е.Н., 1999). ДКМП распространена во всех странах мира (Manolio T.A. et al., 1992). В настоящее время доказано, что ДКМП является полиэтиологичным заболеванием (Амосова Е.Н., 1994; Hufnagel G., 1995; Рябенко Д.В., 1997). Выделяют несколько вариантов ДКМП: воспалительная, токсическая, идиопатическая, наследственная и т.д. (Richardson P. et al., 1996; Амосова Е.Н., 1999). Клинически ДКМП проявляется симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Hufnagel G., 1995). Лечение пациентов с ДКМП представляет значительные трудности ввиду прогрессирующего течения ХСН, требует больших экономических затрат и является не только медицинской, но и социальной проблемой (Амосова Е.Н., 1999).

Несмотря на определенные успехи, которые были достигнуты за последние годы в лечении ХСН, прогноз для пациентов при ДКМП остается неблагоприятным (Di Lenarda A. et al., 1994; Воронков Л.Г. и соавт., 2000). Важную роль в решении проблемы увеличения продолжительности жизни играет изучение особенностей течения различных форм ДКМП, что позволит совершенствовать диспансеризацию таких пациентов и их дифференцированное лечение современными фармакологическими препаратами.

Целью исследования явилось изучение выживаемости и риска смерти у больных с различными вариантами ДКМП на основании 10-летнего проспективного наблюдения.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 177 пациентов с ДКМП II–III функционального класса (ФК) (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца) в возрасте от 17 до 66 лет (средний возраст  $41,91 \pm 0,85$  года). Всем больным проводили обследование и лечение в отделении сердечной недостаточности Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины с 1990 по 2000 год. Диагноз ДКМП устанавливали на основе клинических признаков, электрокардиограммы, рентгенологического, эхокардиографического и лабораторных методов обследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1985). Все пациенты на протяжении исследования получали комплексное лечение диуретиком (фуросемид) в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл или фозиноприл) и/или кардиоселективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов (метопролол или бисопролол). 72% больных получали дигоксин: пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий в дозе от 0,250 до 0,500 мг/сут, а больные с синусовым ритмом — в дозе от 0,125 до 0,375 мг/сут. Для профилактики тромбоэмболических осложнений все больные получали ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 0,125 мг.

Изучение анамнеза и медицинской документации позволило выделить группы больных с различными вариантами ДКМП:

1. 1-ю группу составили 28 пациентов, у которых кардиомегалия и симптомы ХСН были диагностированы в течение 6 мес–1 года после развития различных нарушений сердечного ритма (у 94,5% больных фибрилляция предсердий).

2. Во 2-ю группу вошли больные (51 человек), у которых развитие кардиомегалии и симптомов ХСН происходило в сроки от 4 мес до 1 года после перенесенного заболевания с симптомами ОРВИ,

часто ускладнюючогося острым бронхитом или пневмонией.

3. 3-я группа — 43 пациента с ДКМП, у которых в анамнезе выявлен длительный контакт с различными токсическими веществами, гербицидами, тяжелыми металлами и т.д.

4. 4-ю группу составили 28 больных, у которых нам не удалось выявить каких-либо этиологических факторов ДКМП.

Группы больных с различными вариантами ДКМП были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и по основным исходным клинико-функциональным показателям: недельной дозе фуросемида (ФУР), ФК, размеру левого предсердия (ЛП), конечно-систолическому (КСО) и конечно-диастолическому объемам (КДО) ЛЖ, его фракции выброса (ФВ), исходной частоте сердечных сокращений (ЧСС), уровню артериального давления (АД), объему выполненной нагрузки (W) и времени ее выполнения (t) при проведении велоэргометрического теста (табл. 1).

В исследование не включались больные с величиной ФВ ЛЖ более 50%, III стадией ХСН, хроническими заболеваниями печени или почек с сопутствующей печеночной или почечной недостаточностью, онкологическими, эндокринными и инфекционными заболеваниями.

Методология исследования включала получение документированных сведений о состоянии здоровья пациентов путем анкетирования и/или повторных госпитализаций. Для оценки времени выживания использовали методы Каплан–Майера (Kaplan–Meier) и таблиц жизни (Life Tables). Сравнение времени выживания проводили с использованием F-критерия Кокса и по логарифмическому ранговому критерию. Риск смерти изучали с помощью модели Weibull и определения показателя риска смерти HR. Для сравнения риска смерти рассчитывался показатель RR — соотношение значений HR в различных группах больных в один и тот же интервал времени. Все используемые программы взяты из статистического пакета STATISTICA/v5.0 (StatSoft, Inc., США). Значения  $p < 0,05$  рассматривали как уровень достоверности.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты анализа выживаемости больных с различными вариантами ДКМП с помощью метода Каплан–Майера представлены на рис. 1.

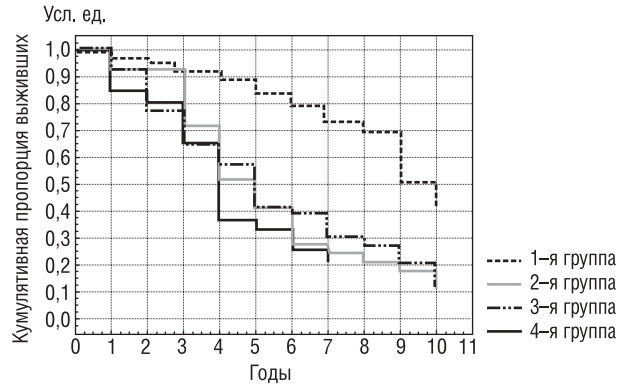


Рис. 1. Кумулятивные кривые выживаемости по методу Каплан–Майера в группах больных с различными вариантами ДКМП

Анализ полученных результатов выявил достоверные различия выживаемости пациентов в зависимости от особенностей ДКМП. Наиболее благоприятный прогноз наблюдался у больных 1-й группы. Выживаемость этих пациентов была достоверно выше, чем в остальных группах больных с ДКМП ( $\chi^2=18,109$ ;  $p=0,0004$ ), а достоверные различия выявлялись уже к 3-му году исследования ( $\chi^2=16,987$ ;  $p=0,0007$ ). Расчеты показали, что средняя продолжительность жизни больных 1-й группы составляет  $7,68 \pm 1,69$  года и достоверно выше, чем больных 2-й ( $4,55 \pm 2,52$  года;  $Z=3,808$ ;  $p=0,0001$ ), 3-й ( $4,79 \pm 2,85$  года;  $Z=3,186$ ;  $p=0,0014$ ) и 4-й групп ( $3,32 \pm 2,69$  года;  $Z=3,690$ ;  $p=0,0002$ ). Выживаемость и средняя продолжительность жизни больных 2–4-й групп достоверно не отличались, хотя были несколько ниже у больных 4-й группы.

Выявленные различия выживаемости больных с различными вариантами ДКМП подтвердили результаты изучения выживаемости с помощью таблиц жизни (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что выживаемость больных 1-й группы достоверно выше, чем у остальных пациентов начиная с 3-го года исследования и вплоть до окончания 10-летнего периода наблюдения. При этом в 1-й группе выживаемость превысила 5-летний период у значительной части больных, в то время как во 2-й и 3-й группах к данному сроку выживает меньше 1/2 пациентов. Исследования с помощью данного метода также подтверждают, что наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у больных 4-й группы. 5-летний период в данной

Таблица 1

Исходные клинико-инструментальные показатели в группах больных с различными вариантами ДКМП (M±m)

Показатель	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Возраст, лет	45,75±1,42	42,57±1,51	45,39±1,45	40,36±2,25
Длительность, мес	23,81±4,86	24,98±4,35	16,44±2,42	22,67±4,72
ФУР, мг в нед	280,00±44,59	287,63±35,72	265,29±35,88	194,76±40,69
ФК, усл. ед.	2,79±0,15	2,83±0,14	2,97±0,12	2,91±0,12
ЛП, мм	44,81±1,43	42,94±0,90	44,55±0,95	43,20±2,15
КСО, мл	195,52±9,38	199,77±8,28	196,39±7,36	187,28±13,13
КДО, мм	286,69±10,18	299,41±9,62	295,45±9,55	280,08±18,54
ФВ, %	32,23±1,46	33,85±1,08	33,71±1,13	31,80±1,92
t, мин	12,53±1,17	14,12±1,90	10,28±1,03	8,39±1,14
W, Вт	55,84±4,76	55,75±5,41	53,33±4,13	42,78±4,41
ЧСС, в мин	92,15±4,65	88,85±2,99	88,37±2,90	95,11±3,89
АД, мм рт. ст.	117,89±3,91	115,89±2,94	114,19±2,85	108,16±2,89

Таблиця 2

Кумулятивна виживаемость по методу таблиц жизни (модель Weibull) в группах больных с разными вариантами ДКМП (M±m)

Год	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
0	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00
1	0,97±0,04	0,93±0,05	0,97±0,03	0,85±0,10
2	0,95±0,05	0,92±0,05	0,77±0,08	0,81±0,11
3	0,92±0,06	0,72±0,08*	0,65±0,09*	0,66±0,13*
4	0,89±0,07	0,52±0,09*	0,58±0,09*	0,37±0,13*
5	0,84±0,08	0,42±0,09*	0,42±0,09*	0,33±0,13*
6	0,79±0,09	0,28±0,08*	0,40±0,09*	0,26±0,12*
7	0,73±0,10	0,25±0,08*	0,31±0,09*	0,21±0,11*
8	0,69±0,11	0,21±0,08*	0,28±0,09*	0,14±0,10*
9	0,51±0,14	0,18±0,08*	0,21±0,09*	—
10	0,41±0,17	0,11±0,07*	0,17±0,09*	—

\* Достоверность отличий (p<0,05) по сравнению с 1-й группой.

группе переживает лишь 1/3 пациентов, а к 8-му году остается в живых всего 14% больных.

Изучение риска смерти в исследуемых группах больных ДКМП проводили на основании изучения абсолютных (HRa) и аппроксимированных (т.е. для теоретического распределения) (HRt)-показатель риска смерти (рис. 2).

Результаты анализа свидетельствуют, что риск смерти даже в прогностически более благоприятной 1-й группе по истечении времени повышается фактически в 10 раз. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее опасными для больных 1-й группы являются 8-й и 9-й годы. Риск смерти во 2–4-й группах уже в начале исследования значительно выше, чем у больных 1-й группы (RR=7,0; 7,0 и 10,0 усл. ед.). Однако к концу исследования значения HRt у больных 1–3-й групп уже практически не различаются (RR=0,28; 0,38 и 0,28 усл. ед.). Наиболее высокие значения HRt отмечаются у больных с ДКМП 4-й группы (рис. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что более благоприятный прогноз отмечается у больных с ДКМП 1-й

группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что выживаемость пациентов данной группы выше уже к 3-му году исследования, а продолжительность их жизни в среднем достоверно больше, чем у других больных с ДКМП. В результате

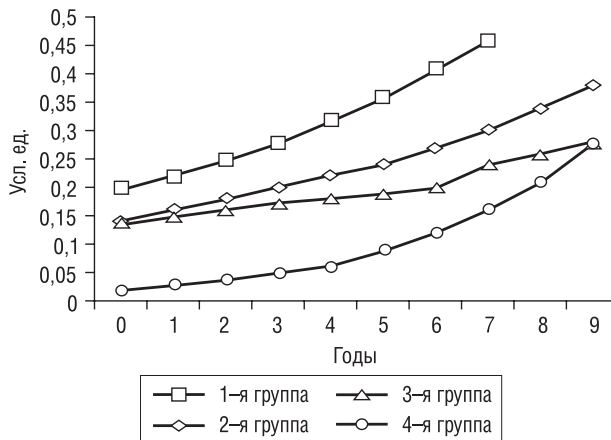


Рис. 3. Графики риска смерти в зависимости от времени соответствующего теоретического распределения (HRt) в группах больных с различными вариантами ДКМП (по модели Weibull)

проведенного анализа также установлено, что выживаемость и средняя продолжительность жизни больных 2–4-й групп достоверно не различались. При этом значения данных показателей были несколько ниже у пациентов 4-й группы. Анализ риска смерти выявил, что в нашем исследовании наиболее прогностически «опасными» годами являются для больных 1-й группы — 8-й, 2-й группы — 5-й, 3-й группы — 4-й и 9-й, а 4-й группы — 3-й годы от начала заболевания. Расчеты также показали, что риск смерти у больных 1-й группы в начале исследования достоверно ниже, чем у остальных пациентов с ДКМП. Данные отличия постепенно уменьшались, и к 9-му году исследования аппроксимированный риск смерти в

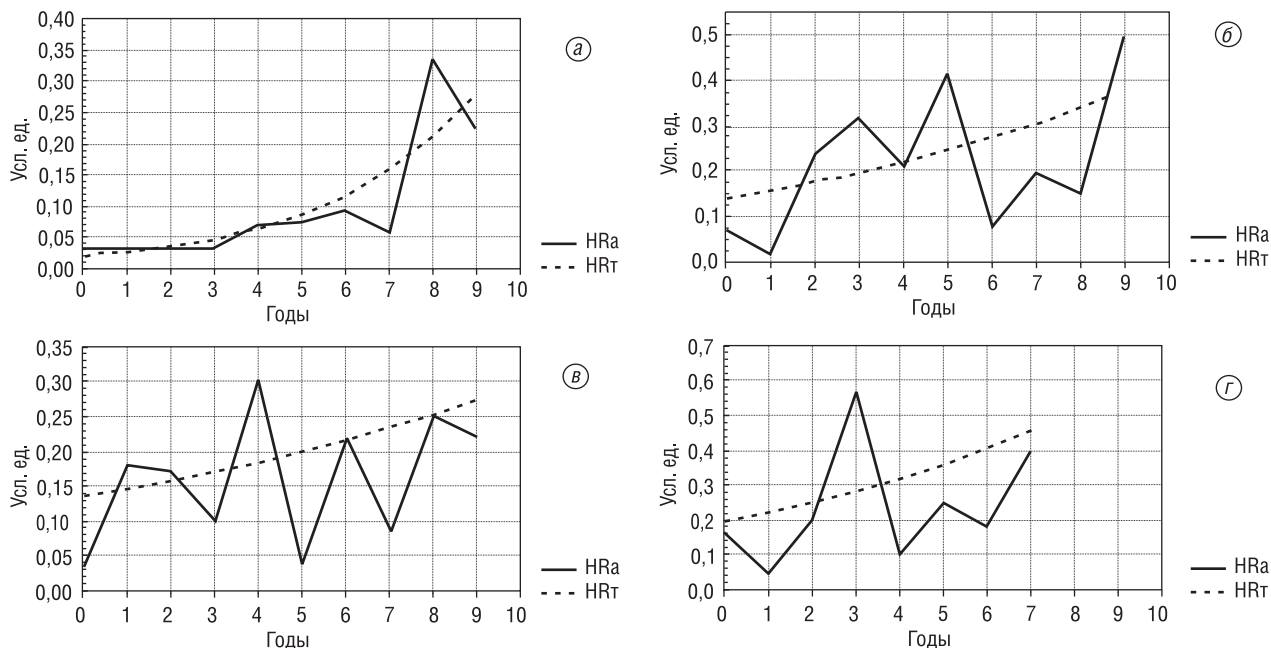


Рис. 2. Графики риска смерти в зависимости от времени (по модели Weibull) для полученных абсолютных данных (HRa) и соответствующего теоретического распределения (HRt) больных с ДКМП: а — 1-я группа; б — 2-я группа; в — 3-я группа; г — 4-я группа

групах больных с различными вариантами ДКМП уже достоверно не различался.

Таким образом, полученные результаты показывают, что выживаемость и риск смерти различаются в зависимости от варианта ДКМП. Более благоприятный прогноз в нашем исследовании отмечался у больных, у которых кардиомегалия и симптомы ХСН развились в течение 1 года на фоне фибрилляции предсердий. По всей видимости, эти пациенты требуют дальнейшего, более детального обследования для выяснения возможных особенностей развития и прогрессирования данного варианта ДКМП.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н.** (1994) Дилатационная кардиомиопатия как полиэтиологическое заболевание. Укр. кардіол. журн., 1: 17–20.
- Амосова Е.Н.** (ред.) (1999) Кардиомиопатии. Руководство. Книга плюс, Киев, 425 с.
- Воронков Л.Г., Яновський Г.В., Рябенко Д.В., Семененко О.І.** (2000) Показник виживання і оцінка ризику смерті хворих із застійною серцевою недостатністю неішемічного та ішемічного походження (за даними 5-річного проспективного дослідження). Укр. кардіол. журн., 5–6: 60–62.
- Рябенко Д.В.** (1997) Дилатационная кардиомиопатия. 1. Эпидемиология, прогноз, некоторые вопросы этиологии. Укр. кардіол. журн., 5–6: 106–109.
- Di Lenarda A., Secoli G., Perkan A.** (1994) Changing mortality in dilated cardiomyopathy. Br. Heart J., 72(Suppl.): S46–S51.
- Hufnagel G.** (1995) Symptoms, diagnosis and treatment of myocarditis and dilated cardiomyopathy (DCM). Eur. Heart J., 16(Suppl.0): 100.
- Manolio T.A., Vaughan K.L., Rodeheffer R.** (1992) Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). Am. J. Cardiol., 69: 1458–1466.
- Report of 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies** (1996) Circulation, 93: 841–842.
- Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyarsas I., Martin I., Nordet P.** (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation, 93(5): 841–842.

### ВИЖИВАНІСТЬ І ОЦІНКА РИЗИКУ СМЕРТІ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ДИЛАТАЦІЙНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ 10-ЛІТНЬОГО ПРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Д.В. Рябенко**

**Резюме.** Проведено дослідження виживаності та ризику смерті 177 хворих з дилатативною кардіоміопатією (ДКМП) на основі результатів 10-літнього проспективного спостереження. Виявлено, що виживаність і ризик смерті відрізняються у групах хворих з різними варіантами ДКМП.

**Ключові слова:** дилатативна кардіоміопатія, виживаність, ризик смерті.

### SURVIVAL RATE AND EVALUATION OF HAZARD OF DEATH IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF DILATED CARDIOMYOPATHY ON THE DATA OF 10-YEAR'S PROSPECTIVE OBSERVATION

**D.V. Ryabenko**

**Summary.** The examination of survival and evaluation of hazard of death in 177 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) on the results of 10-year's prospective study was carried out. It was revealed that survival rate and hazard of death differs in groups of patients with various DCM variants.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, survival, hazard of death.

#### Адрес для переписки:

Рябенко Дмитрий Васильевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Артериит сосудов среднего калибра, «маскируемый» клинической картиной тяжелого сепсиса у больного ревматоидным артритом после лечения этанерцептом и миноциклином с летальным исходом

**Berthelot J.M., Glemarec J., Maugars Y., Prost A.** (2002) Lethal medium-vessel panarteritis mimicking deep sepsis following etanercept and minocycline therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 41(6): 703–705.

Цель исследования — изучить особенности начала артериита сосудов среднего калибра с тяжелым течением, «маскируемого» клинической картиной тяжелого сепсиса у больного ревматоидным артритом (РА) с летальным исходом спустя 3 нед после отмены этанерцепта и лечения миноциклином. Пациент с РА в возрасте 50 лет (7/7 критериев Американского колледжа ревматологов — ACR) принимал базисные препараты и глюкокортикостероиды в низких дозах в течение 12 лет без положительных результатов. В сентябре 1999 г. больному назначили этанерцепт (25 мг 2 раза в неделю в течение 4 мес), однако эффект лече-

ния был незначительным. Несмотря на отсутствие побочных реакций, пациент отказался от приема препарата. Был назначен миноциклин коротким курсом. Спустя 10 дней состояние больного ухудшилось: отмечены лихорадка (температура тела — 38–39 °С), лейкоцитоз ( $24 \cdot 10^9/\text{л}$ ), гипоальбуминемия (17,2 г/л), боль в эпигастральной области, уровень С-реактивного белка в плазме крови — 295 мг/л, спутанность сознания, выпот в плевральную полость. Тест на антинуклеарные антитела и антифосфолипидные антитела — отрицательный, титр антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител — незначительно повышен (1/20). Уровень ревматоидного фактора в 40 раз превышал норму. Септический очаг не был выявлен. Высокий уровень миоглобина свидетельствовал о наличии антихимерических антител. В марте 2000 г. через 3 мес после отмены этанерцепта больной умер. Вскрытие подтвердило наличие тяжелого плеривисцерального васкулита, типичного для гранулематоза, некротизирующего панартериита преимущественно сосудов среднего калибра в сердце, мышцах и желчном пузыре.