



**Д.Ф. ГАРЕЕВА, Б.И. ЗАГИДУЛЛИН, И.А. НАГАЕВ,
Р.Х. ЗУЛЬКАРНЕЕВ, Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН, Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
Больница скорой медицинской помощи, г. Набережные Челны
Республиканский кардиологический диспансер, г. Уфа

УДК 616-005.8:612.172.2

Турбулентность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой смерти

Гареева Диана Фирдавиевна

клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии ИПО
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. (347) 237-71-14, e-mail: gareevadf@gmail.ru

Турбулентность ритма сердца (ТРС) — барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) после спонтанных желудочковых экстрасистол, ускорение ЧСС с последующим постепенным замедлением. У пациентов группы высокого риска после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) ТРС менее выражена или вообще отсутствует. В обзоре рассматриваются эффективность и перспективы оценки ТРС как предиктора риска смерти после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: турбулентность сердечного ритма, инфаркт миокарда, риск.

D.F. GAREEVA, B.I. ZAGIDULLIN, I.A. NAGAEV, R.C. ZULKARNEEV, N.S. ZAGIDULLIN, S.Z. ZAGIDULLIN

Bashkir State Medical University, Ufa
Emergency Hospital, Naberezhnye Chelny
Republican cardiological dispensary, Ufa

Heart rate turbulence as a risk-predictor of cardiovascular death

Heart rate turbulence (HRT) — baroreflex-mediated short-term fluctuations in heart rate (HR) after a spontaneous ventricular extrasystoles, acceleration of heart rate with followed gradual slowing. In high-risk patients after myocardial infarction (MI) TCP is less pronounced or absent. The review examined the effectiveness and prospects for evaluation of TCP as a predictor of risk of death after myocardial infarction.

Keywords: heart rate turbulence, myocardial infarction, sudden death.

Несмотря на значительные достижения в области интервенционной и лекарственной терапии, смертность в долгосрочном периоде после инфаркта миокарда (ИМ) остается по-прежнему высокой. Значительное число этих смертей имеют внезапный характер и их можно предотвратить с помощью имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов (ИКВД). Рандомизированные многоцентровые исследования показали, что их имплантация у пациентов с высоким риском смерти в постинфарктном периоде может уменьшить смертность на 20-54% [1]. Современные рекомендации предлагают проводить имплантацию ИКВД у пациентов с низкой фракцией выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ 30-35%), которая является золотым стандартом для прогнозирования риска внезапной смерти [2]. Однако клинические исследования показали, что такой маркер как снижение ФВ ЛЖ не является в достаточной степени чувствительным и/или специфичным из-за недостаточной чувствительности и специфичности [3, 4].

Тринадцать лет назад был описан электрокардиографический феномен, позже названный «турбулентность сердечного ритма (ТРС)» (heart rate turbulence) [5]. Было показано, что у здоровых людей желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) сопровождается характерными краткосрочными колебаниями ЧСС.

Эти колебания выражаются в краткосрочном учащении ритма с последующим урежением ЧСС и его восстановлением до прежних величин. Дальнейшие исследования позволили установить, что у пациентов после ИМ определяется другой постэкстрасистолический паттерн, а у лиц с высоким риском смерти TCP уменьшена или даже отсутствует. В течение последнего десятилетия было показано, что TCP является одним из самых значимых предикторов смерти в постинфарктном периоде.

Измерение турбулентности сердечного ритма

Турбулентность сердечного ритма можно определить при стандартном 24-часовом Холтеровском мониторинге. Для этого в отличие от других методов, таких как анализ альтернации Т-волны, не требуется никаких специальных электродов или другого оборудования. RR интервалы до и после ЖЭ усредняются для получения так называемых тахограмм, отражающих паттерн синусовых интервалов RR до и после ЖЭ (рисунок 1). Для вычисления TCP необходимо собрать определенные условия, касающиеся экстрасистола и компенсаторной паузы. TCP описывается двумя параметрами: начало турбулентности (НТ) и наклон кривой турбулентности (НКТ). НТ рассчитывается по следующей формуле: $НТ = (RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1}) (RR_{-2} + RR_{-1}) \times 100 [\%]$, где RR_{-2} и RR_{-1} — интервалы перед ЖЭ, RR_1 и RR_2 — два RR интервала, следующие сразу за компенсаторной паузой. НКТ определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR интервалов после ЖЭ. В норме происходит ускорение синусового ритма после ЖЭ, что находит свое отражение в отрицательном значении НТ с последующим замедлением сердечного ритма с положительным НКТ. $НТ < 0\%$ и $НКТ > 2,5$ мс/RR интервала считаются показателями нормы [6]. Для стратификации риска в различных группах пациентов TCP, как правило, делится на три категории: категория 0 означает нормальные показатели НТ и НКТ; категория 1 — либо НТ, либо НКТ является патологическим; категория 2 характеризуется патологическим НТ и НКТ. Если у пациента имеется синусовый ритм и отсутствует достаточное число ЖЭ для измерения TCP, то его относят к категории 0, так как было показано, что у пациентов в обеих группах одинаково хороший прогноз [7]. Для пациентов в постинфарктном периоде такой подход обоснован, если не определена другая кардиальная патология (например, сердечная недостаточность).

Патофизиология TCP

Конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе TCP, были в значительной степени неизвестны [5]. В последующем было установлено, что механизм развития TCP является достаточно сложным и включает в себя обе ветви вегетативной нервной системы. ЖЭ вызывают транзиторное падение артериального давления (АД), что приводит к активации барорецепторов. Активность блуждающего нерва резко снижается, что немедленно проявляется в виде укорочения длины RR интервалов (отражается на параметре НТ). Однако потом повышается симпатическая активность с постепенным увеличением сосудистого сопротивления и систолического АД [9]. В результате активность блуждающего нерва восстанавливается и длина цикла увеличивается, что приводит к изменению НКТ. Важно отметить, что TCP является результатом взаимодействия как вегетативной, так и симпатической нервной систем, и изменения в одной из них может вызвать патологическую TCP [10].

Изучение TCP в популяции

Данные о TCP как о маркере риска у больных, перенесших ИМ, основано на пяти ретроспективных и пяти перспективных

исследованиях, включающих в общей сложности более 10000 пациентов. TCP была первоначально разработана на небольшом количестве пациентов, состоящем из 100 пациентов с ИБС (исследования MPIP — Multicenter Post-Infarction Project, n = 577 и EMIAT — European Myocardial Infarct Amiodarone Trial, n=614) [5]. Ghuran A. et al. (2002) изучали предсказательную силу TCP в исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, n=1212), которое первоначально планировалось для оценки прогностической силы барорефлекторной чувствительности. Еще через 3 года прогностическая сила TCP была также протестирована в исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trail, n=744 [12]). Исследование FINGER (включающее постинфарктных больных из Финляндии и Германии) было специально направлено на изучение вопроса, может ли TCP прогнозировать внезапную смерть [13].

В 2003 году были опубликованы результаты первого проспективного исследования ISAR-HRT (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk by HRT, n=1455), в котором изучено прогностическое значение TCP на большой когорте больных после ИМ, получающих адекватное лечение [7]. В исследовании REFINE (Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation, n=322) ставилась цель определить прогностическую ценность сочетания нескольких предикторов риска внезапной смерти, включая TCP, а также оптимальное время ее оценки после острого ИМ [14]. В 2009 году были опубликованы результаты крупнейшего проспективного исследования по TCP. В ISAR-RISK (Innovative Stratification of Risk Prediction in Post-Infarction Patients with Preserved Left Ventricular Function) изучена прогностическая значимость сочетания TCP и снижение «мощности» сердца (deceleration capacity), являющегося интегральным показателем функционирования сердца, определенным по Холтер-ЭКГ, у больных, перенесших ИМ, с сохраненной ФВ ЛЖ [15]. Снижение мощности является комбинированным маркером изменения ритма сердца, в основном оценки тонуса вагуса и 24-часовом мониторинге ЭКГ. В ISAR-SWEET (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Thrombotic Risk in Diabetics) также тестировались комбинация патологического TCP и снижения мощности у пациентов с сахарным диабетом [16].

Оценка предсказательной силы TCP у больных, перенесших ИМ

Во всех группах населения патологическая TCP показала себя сильным и независимым предиктором неблагоприятных событий с относительным риском смерти 2,8-11,4 при однофакторном и 3,1-5,9 — при многофакторном анализе. TCP, как правило, являлась очень сильным предиктором смерти во всех исследованиях, в которых использовались общая смертность как первичная конечная точка (MPIP, EMIAT, CAST, ISAR-HRT, ISAR— RISK, ISAR-SWEET). TCP имела высокое прогностическое значение в исследовании ATRAMI, в котором использовалась комбинированная конечная точка: сердечная смертность +фатальная+нефатальная остановка сердца. В то время как в FINGER смерть определялась анамнестически или по медицинским записям, в CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification in Patients with Low Ejection Fraction after Acute Myocardial Infarction) был уникальный дизайн исследования — всем пациентам имплантировали устройство, которое позволяло записывать ритм сердца, в том числе и во время смерти. В FINGER TCP была сильным предиктором внезапной смерти, а в CARISMA прогностическая способность оказалась меньшей, оставаясь, тем не менее, достоверной ($p = 0,038$). Время оценки TCP после ИМ также является важным вопросом. В большинстве исследований TCP после ИМ оценивалась в течение первых 4 недель (MPIP, EMIAT, ATRAMI, FINGER,

ISAR-HRT, ISAR-RISK и ISAR-SWEET), показав себя сильным предиктором. В двух исследованиях, а именно REFINE и CARISMA, оценка рисков была проведена в двух различных временных интервалах. В REFINE оценка рисков была проведена между 2-й и 4-й, а также 10-й и 14-й неделями после ИМ. В CARISMA оценка риска была проведена в течение первой и шестой недель после перенесенного ИМ. В обоих исследованиях оценка риска через 6 недель после ИМ была точнее, чем в более раннем периоде. Поэтому можно заключить, что отдаленная оценка риска внезапной смерти после ИМ может быть более эффективной, чем в ранний период заболевания. Эти результаты соответствуют наблюдениям, что, с одной стороны, вегетативная дисфункция в ранние сроки после ИМ может восстановиться, а с другой, — пациенты с персистирующей вегетативной дисфункцией имеют худший прогноз [17]. При этом ни различные варианты лечения ИМ (консервативное, тромболизис, чрезкожная ангиопластика), ни терапия, включающая бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, не влияли на прогностическую силу ТСП.

Точность и чувствительность патологической ТСП при прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий сильно зависит от исследуемой популяции и конечных точек. В ISAR-RISK из 2343 обследованных пациентов с ТСП 2-й категории определена группа высокого риска из 193 пациентов (8%), из них 56 умерли; 2150 пациентов (92%) имели ТСП категорий 0 и 1, из которых умерли 125. Вероятность смерти в течение 5 лет наблюдения за пациентами с патологической ТСП (категория 2) составила 34%. В то же время 1652 пациента (71%) с «нормальной» ТСП (категория 0) имели 5-летнюю смертность 6%.

Комбинация с другими факторами риска

Во всех исследованиях прогностическая ценность ТСП не зависела от других предикторов риска: возраста, пола, наличия сахарного диабета, почечной недостаточности [16], маркеры электрической нестабильности (аритмии, альтернация Т-волны) [14], поздние потенциалы [18], длительность QRS [19], маркеры структурных повреждений миокарда (например, ФВ ЛЖ), а также другие показатели вегетативной дисфункции (частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма и также снижение мощности сердца [15, 20]). В целях повышения предсказательной силы ТСП может быть объединена с другими предикторами риска. В ISAR-RISK и ISAR-SWEET изучали сочетание аномальных ТСП (ТСП категории 2) с умеренно измененным снижением мощности при стандартном 24-часовом Холтеровском мониторинге ($\leq 4,5$ мсек), что в основном является показателем состояния вегетативного статуса и базируется на обработке интервалов RR математическими алгоритмами [21]. Для сочетания патологической ТСП и снижения мощности введен термин «тяжелая вегетативная недостаточность» (ТВН). В исследованиях ISAR-RISK и ISAR-SWEET, в которых были включены 2343 и 481 пациент, соответственно, ТВН оказался сильным предиктором смерти. Эти данные были также подтверждены результатами недавнего мета-анализа, в котором анализировались результаты исследований MPIP, EMIAT и MRFAT [n=2594, 22]. Стратификация риска по ТСП являлась дополнением к оценке риска по ФВ ЛЖ. Лишь небольшая доля пациентов с патологической ТСП (категория 2) имела ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Таким образом, сила ТСП заключается в идентификации пациентов с высоким риском смерти среди пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($>30\%$). Больные имели плохой прогноз либо с патологической ТСП (n=153; 6,5% исследуемой популяции), либо с нарушением ФВ ЛЖ (n=80; 3,4% исследуемой популяции). Незначительная часть пациентов с патологической ТСП и сниженной ФВ ЛЖ

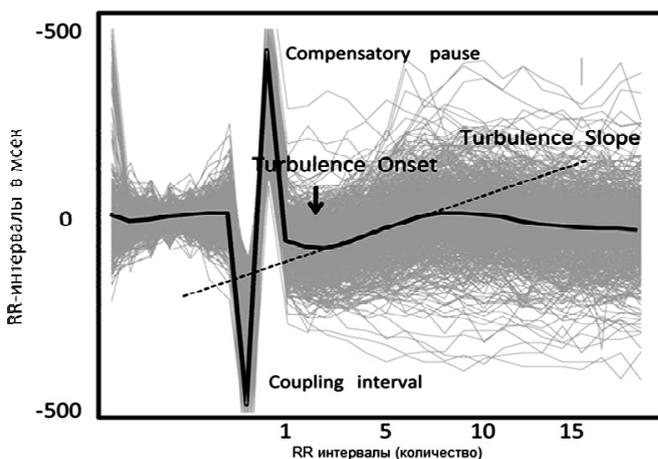
(n=40; 1,7% исследуемой популяции) имела худший прогноз. Наоборот, пациенты с нормальной ТСП (категория 0 или 1) и ФВ ЛЖ $>30\%$ (n=2070; 88,3% исследуемой популяции) имели хороший прогноз выживаемости. Как уже упоминалось выше, стратификация риска внезапной смерти может быть улучшена путем комбинации патологической ТСП с показателем снижения мощности [15].

Ограничения использования оценки турбулентности сердечного ритма

Существуют некоторые ограничения использования ТСП как предиктора риска смерти. Во-первых, оценка ТСП требует наличия синусового ритма. Пациенты с отсутствием синусового ритма, например, при фибрилляции предсердий, были исключены из исследований, хотя известно, что ФП значительно увеличивает риск смерти. Кроме того, в большинстве исследований по ТСП пожилые пациенты (возрасте >75 лет) исключались. Как известно из исследования ATRAMI, вегетативная система теряет часть своей прогностической ценности с возрастом [23]. Аналогичные наблюдения были сделаны и для ТСП в исследовании ISAR-HRT [24]. ТСП оказалась значимым предиктором внезапной смерти у лиц в возрасте только ≥ 65 лет [25]. Оценка ТСП также подразумевает наличие ЖЭ и в большинстве исследований, пациенты без ЖЭ были исключены из анализа (например, MPIP, EMIAT, ATRAMI).

Рисунок 1.

Оценка турбулентности сердечного ритма при записи 24-часового ХМ: Сглаженная кривая ТСП после усреднения сигнала от одиночных тахограмм. Стрелкой указаны начало турбулентности (Turbulence Onset) и наклон кривой турбулентности (Turbulence slope) [8]



Заключение

Турбулентность сердечного ритма измеряется при рутинном 24-часовом суточном мониторинге ЭКГ. Во всех исследованиях ТСП в постинфарктном периоде была сильным и независимым предиктором неблагоприятных событий, включая смерть от любой причины, сердечной смерти и внезапной смерти. Во всех постинфарктных исследованиях прогностическая ценность ТСП не зависела от других исследованных факторов риска. Для определения высокого риска у пациентов, которые могут получить пользу при профилактической имплантации ИКВД, ТСП должна быть объединена с другими независимыми прогностическими факторами. Среди потенциальных кандидатов следует отметить снижение ФВ ЛЖ, снижение мощности,

и/или альтернацию Т-волны. Сочетание патологических ТСР и снижения мощности, изученное в исследовании ISAR-RISK, имеет большое прогностическое значение у пациентов в постинфарктном периоде с сохраненной функцией ЛЖ. Тем не менее только будущие исследования помогут выявить у больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий, определенных на основе оценки турбулентности сердечного ритма, эффективность профилактических мероприятий, в том числе имплантации кардиовертер-дефибрилляторов.

Научное исследование было выполнено при поддержке Госконтракта Федерального Агентства по Образованию в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" по теме "Комплексный подход к оптимизации диагностики и лечения наиболее важных социально значимых заболеваний внутренних органов и нервной систем» и в рамках научно-исследовательского проекта РГНФ «Частота сердечных сокращений как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучение аритмогенеза для улучшения благополучия человека и снижения сердечно-сосудистой смертности», проект № 12-36-01303.

ЛИТЕРАТУРА

- Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. et al. (1996). Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 335, 1933-1940.
- Gregoratos G., Abrams J., Epstein, A. et al. (2002) ACC/AHA/NASPE 2002 guideline up date 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). J. Am. Coll. Cardiol. 40, 1531-1540.
- Myerburg R.J., Interian A.Jr., Mitrani R.M. et al. (1997). Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. Am. J. Cardiol. 80, 10F-19F.
- Camm J., Klein H., and Nisam S. (2007). The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. Eur. Heart J. 28, 392-397.
- Schmidt G., Malik M., Barthel P., et al. (1999). Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 353, 1390-1396.
- Bauer A., Malik M., Schmidt G. et al. (2008). Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J. Am. Coll. Cardiol. 52, 1353-1365
- Barthel P., Schneider R., Bauer A. et al. (2003). Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. Circulation 108, 1221-1226.
- S. Zuern C., Barthel P. and Bauer A. (2011). Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. Frontiers of Phys. 2, 99.
- Segerson N.M., Wasmund S.L., Abedin M. et al. (2007). Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. Heart Rhythm 4, 284-289.
- Wichterle D., Melenovsky V., Simek, J. et al. (2006). Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 17, 286-291.
- Ghurani A., Reid F., La Rovere M.T. et al. (2002). Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). Am. J. Cardiol. 89, 184-190.
- Hallstrom A.P., Stein P.K., Schneider R. (2005). Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. Int. J. Cardiol. 100, 37-45.
- Makikallio T.H., Barthel P., Schneider R. et al. (2005). Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. Eur. Heart J. 26, 762-769.
- Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. (2007). Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINe study. J. Am. Coll. Cardiol. 50, 2275-2284.
- Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. (2009a). Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). Eur. Heart J. 30, 576-583.
- Barthel P., Bauer A., Muller A. (2011). Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. Diabetes Care 34, 1833-1837.
- Huikuri H.V., Exner D.V., Kavanagh K.M. et al. (2010). Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. Heart Rhythm 7, 229-235.
- Bauer A., Guzik P., Barthel P. et al. (2005). Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. Eur. Heart J. 26, 755-761.
- Bauer A., Watanabe M., Barthel P. et al. (2006b). QRS duration and late mortality in unselected post-infarction patients of the revascularization era. Eur. Heart J. 27, 427-433.
- Bauer A., Kantelhardt J.W., Barthel P. et al. (2006a). Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Lancet 367, 1674-1681.
- Bauer A., Kantelhardt J.W., Bunde A. et al. (2006c). Phase-rectified signal averaging detects quasiperiodicities in non-stationary data. Physica A 364, 423-434.
- Bauer A., Barthel P., Muller A., et al. (2009c). Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in post infarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. J. Electrocardiol. 42, 597-601.
- La Rovere M. T., Bigger J. T. Jr., Marcus F. I., et al. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. Lancet 351, 478-484.
- Barthel P., Bauer A., Schneider R. and Schmidt G. (2005). Impact of age on prognostic significance of heart rate turbulence (abstract). Circulation (Suppl.) 112, U456.
- Stein P.K., Sanghavi D., Sotoodehnia N. et al. (2010). Association of Holter-based measures including T-wave alternans with risk of sudden cardiac death in the community-dwelling elderly: the Cardiovascular Health Study. J. Electrocardiol. 43, 251-259.