

Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда

Д.В. АБРАМКИН, И.С. ЯВЕЛОВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Comparison of Various Methods of Assessment of Heart Rate Variability Including Simple Cardiovascular Reflex Tests as Predictors of Sudden Cardiac Death after Myocardial Infarction

D.V. ABRAMKIN, I.S. YAVELOV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya, 1a, 119828 Moscow, Russia

Предпосылки. Низкая вариабельности ритма сердца (ВРС) при суточном мониторинговании ЭКГ является предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) после инфаркта миокарда (ИМ). Значение для прогноза ВСС более простых методов оценки вегетативной регуляции синусового узла, включающих анализ изменений ЧСС при рефлексорных тестах и ВРС на коротких участках ЭКГ, остается малоизученным. **Цель.** Сравнить прогностическое значение ВРС, оцененной за сутки, на коротких участках ЭКГ в покое, и изменений ЧСС во время приема Вальсальвы и контролируемого дыхания у больных, недавно перенесших ИМ. **Материал и методы.** Прием Вальсальвы и тест с контролируемым дыханием на 4—11-е (медиана 8) сутки ИМ выполнили 188 больных без сердечной недостаточности IV ФК по NYHA. Возраст больных 34—75 (средний 60,6±9,8) лет, 68% мужчины, 93,6% получали β-блокаторы. Рассчитывались отношение Вальсальвы (ОВ) и разница максимальной и минимальной ЧСС в течение 1 мин дыхания 6 раз в минуту (ΔЧСС). В день тестов на 15-минутных участках ЭКГ покоя и при суточном мониторинговании ЭКГ оценивался стандартный набор временных и спектральных показателей ВРС. Разделительные значения ОВ, ΔЧСС и параметров ВРС выбрали на основании анализа характеристической кривой. **Результаты.** За время наблюдения в течение 2,1±0,8 лет было 22 сердечных смерти, включая 9 внезапных. При однофакторном анализе в модели логистической регрессии выявлены следующие предикторы ВСС: из показателей, полученных при рефлексорных тестах — ОВ<1,13 (ОШ 7,8; 95% ДИ 1,6—39,0; p=0,012), ΔЧСС<3,36 (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,1—16,9; p=0,034); из показателей ВРС на коротких участках ЭКГ в покое — общая мощность спектра <739 мсек², мощность в диапазоне VLF<294 мсек², мощность в диапазоне LF<197 мсек², отношение мощностей LF/HF<1,5; из показателей ВРС за сутки — мощность в диапазоне LF<491 мсек², отношение мощностей LF/HF<1,4. Независимыми предикторами ВСС оказались низкая мощность в диапазоне LF (<197 мсек²) на коротких участках ЭКГ (ОШ 24,2; 95% ДИ 2,4—245,5; p=0,007), фибриляция желудочков в остром периоде ИМ и наличие ИМ в анамнезе. **Заключение.** У больных без тяжелой сердечной недостаточности, в большинстве получающих бета-блокаторы, низкая ВРС за сутки и на 15-минутных участках ЭКГ покоя, а также характер изменений ЧСС во время пробы Вальсальвы и контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту на 4—11-е сутки ИМ связаны с риском ВСС в последующие 2 года. Среди показателей, характеризующих вегетативную регуляцию деятельности синусового узла, единственным независимым предиктором ВСС оказалась мощность в диапазоне LF<197 мсек², рассчитанная на коротких участках ЭКГ в покое.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогноз; внезапная сердечная смерть, предикторы; вариабельность ритма сердца; симпатическая нервная система; рефлексорные тесты.

Background. Long term heart rate variability is used for prediction of sudden cardiac death (SD). There are simpler methods of assessment of autonomic cardiac control — registration of heart rate response to reflex tests and determination of heart rate variability (HRV) on short ECG recordings. Comparative value for prognosis of SD after myocardial infarction (MI) of these 3 techniques has not been studied yet. **Methods.** Valsalva maneuver with calculation of Valsalva ratio (VR) and deep breath test with calculation of difference between average maximal and minimal HR during first minute of test (HR difference — HRD) were performed in 188 patients on days 4—11 of MI (68.1% men, age 34—75 years, 93.6% on beta-blockers, without heart failure NYHA IV on the day of tests). Time and frequency domain HRV measures were assessed during 15 min at bed rest and at Holter monitoring for median 24 h on the same day as reflex tests. **Results.** During follow up for 2.1±0.8 years there were 9 sudden and 13 non-sudden cardiac deaths. ROC analysis was used to determine cut-off values of VR, HRD and HRV measures for dichotomization of patients into those with low- and high-risk of SD and these values were used in logistic regression analysis. The following parameters were univariate predictors of SD: obtained at reflex tests — VR <1.13 (OR 7.8, 95% CI 1.6—39.0; p=0.012), HRD <3.36 (OR 4.3, 95% CI 1.1—16.9; p=0.034); HRV parameters from 15 min ECG recordings — total frequency power <739 ms², VLF power <294 ms², LF power <197 ms² and LF/HF <1.5; HRV parameters from long term ECG recording — LF power <491 ms², LF/HF <1.4. At multivariate analysis only LF power for 15 min <197 ms² among HRV parameters remained independent predictor of SD (OR 24.2, 95% CI 2.4—245.5; p=0.007). Other predictors were clinical — VF during acute phase of MI (OR 94.7, 95% CI 4.2—2115.2; p=0.004) and history of MI (OR 8.4, 95% CI 1.4—48.5; p=0.017). **Conclusion.** In this population of patients without severe heart failure low LF power on 15 min resting ECG recordings on days 4—11 of MI was more powerful predictor of sudden cardiac death during subsequent 2 years than other HRV parameters including heart rate response to Valsalva maneuver and deep breath test.

Key words: myocardial infarction, prognosis; sudden cardiac death, predictors; heart rate variability; sympathetic nervous system; reflex tests.

Kardiologia 2004;9:34—41

В настоящее время для выявления больных с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) после инфаркта миокарда (ИМ) рекомендуют ис-

пользовать анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) в течение суток и определение чувствительности барорефлекса при помощи теста с фенилэфрином [1]. Однако широкое применение этих методов в клинической практике ограничено в связи со сложностью их выполнения [2—4]. Более простыми и доступными

способами оценки прогноза представляются анализ ВРС на коротких участках ЭКГ [5–7] и изменения ЧСС во время неинвазивных рефлекторных тестов.

Значение изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и дыхание с частотой 6 в минуту для прогноза ВСС после ИМ, их связь с ВРС были описаны ранее [8]. Сопоставление прогностического значения изменений ЧСС при рефлекторных тестах с ВРС при длительном мониторинговании ЭКГ и на коротких участках ЭКГ у подобных больных до настоящего времени не проводилось.

Целью исследования явился сравнительный анализ роли изменений ЧСС при неинвазивных рефлекторных тестах и ВРС в оценке риска ВСС у больных, недавно перенесших ИМ.

Материал и методы

Материал и методы подробно описаны ранее [9].

В исследование включались больные с подтвержденным ИМ моложе 75 лет, с устойчивым синусовым ритмом, без выраженной сердечной недостаточности (IV функциональный класс по *NYHA*) в день проведения тестов и заболеваний, существенно влияющих на прогноз и/или изменяющих ВРС (сахарный диабет, требующий применения инсулина, остаточные явления нарушения мозгового кровообращения и т.д.).

Ход исследования. Тактика ведения больных и методика проведения рефлекторных тестов подробно описаны ранее [8].

Суточное мониторирование ЭКГ и рефлекторные тесты выполнялись на 4–11-е (медиана 8-е) сутки ИМ.

При выполнении приема Вальсальвы рассчитывалось отношение Вальсальвы (*ОВ*): отношение самого длинного интервала $R-R$ в течение 1-й минуты после окончания пробы к самому короткому интервалу $R-R$ во время пробы.

В течение 1-й минуты контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту рассчитывались средние значения для 6 максимальных интервалов $R-R$, соответствующих 6 фазам выдоха, и 6 минимальных интервалов $R-R$, соответствующих 6 фазам вдоха. Затем вычислялась разница между усредненными значениями максимальной и минимальной ЧСС (Δ ЧСС).

Анализ ВРС проводился с помощью программы Astrocard (R) HOLTERSYSTEM-2F (ЗАО “Медитек”, Москва). Особенности оценки ВРС при суточном мониторинговании (в среднем 23,6 ч, включая всю ночь) и на коротких участках ЭКГ (записанных лежа на спине в покое в первые 15 мин до выполнения рефлекторных тестов) представлены в табл. 1.

Наблюдение за больными осуществлялось проспективно в течение как минимум 1 года. Контакт с больными или их родственниками осуществлялся по телефону каждые 3 мес наблюдения. Учитывались случаи смерти от всех причин, а также сердечной смерти, включая ВСС. Внезапной считалась естественная смерть от сердечной причины, наступившая в течение 1-го часа после появления симптомов, которой предшествовала внезапная потеря сознания, у больных, клиническое состояние которых до этого было стабильным.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ SPSS 10.0.5 и STATISTICA 5.5. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность; при сравнении дискретных величин в группах внезапно умерших и не имевших этого неблагоприятного исхода использовался точный тест Фишера. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой t -тест. Сравнению величин с неправильным распределением предшествовала логарифмическая трансформация данных, что позволило применить методы параметрической статистики. Для сравнения непрерывных величин с неправильным распределением применялся непараметрический критерий Манна–Уитни.

Связь возможных факторов риска с ВСС оценивалась в модели логистической регрессии. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошаговым методом. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к

Таблица 1. Методы оценки ВРС

Показатель	Определение
$RRNN$, мс	Средняя длительность интервалов $R-R$
$SDNN$, мс	Стандартное отклонение интервалов $R-R$
$SDANN$, мс*	Стандартное отклонение от средних длительностей интервалов $R-R$, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ
$SDNN$ индекс, мс*	Средняя для стандартных отклонений от средних длительностей интервалов $R-R$, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ
$pNN50$, %	Доля соседних синусовых интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс
$RMSSD$, мс	Среднеквадратичное различие между длительностью соседних интервалов $R-R$
TP , мс ²	Общая мощность спектра (0,003–0,40 Гц)
ULF , мс ² *	Мощность в диапазоне сверхнизких частот (<0,003 Гц)
VLF , мс ²	Мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц)
LF , мс ²	Мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц)
HF , мс ²	Мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц)
LF/HF	Отношение значений мощностей в абсолютных значениях

Примечание. * — показатели ВРС, не включенные в анализ коротких участков ЭКГ.

уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$.

Выбор разделительных значений непрерывных величин осуществлялся с помощью характеристической кривой, отражавшей взаимосвязь чувствительности и специфичности в отношении ВСС при разных значениях показателя. Для уточнения оптимальных отрезных точек использовался однофакторный регрессионный анализ, при котором отбирались значения переменной с наибольшим χ^2 . Разделительные значения для ОВ (<1,13) и ДЧСС (<3,36) были найдены ранее [8].

Для исследуемых показателей были построены кривые времени наступления неблагоприятного исхода (Каплана—Мейера). Для анализа достоверности различий использовался тест log-rank.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

При дальнейшей характеристике выделенных факторов риска неблагоприятного исхода рассчитывались чувствительность (доля больных с наличием фактора риска среди умерших внезапно), специфичность (доля больных без фактора риска среди тех, у кого ВСС не было отмечено), предсказующая ценность положительного результата (доля умерших внезапно среди имевших изучаемый фактор риска), предсказующая ценность отрицательного результата (доля больных без ВСС среди не имевших изучаемого фактора риска).

Результаты исследования

В анализ были включены данные 188 больных (подробнее см. работу [8]). Средний возраст больных

составил $60,6 \pm 9,8$ года, среди них было 68% мужчин. Передняя локализация ИМ отмечена в 57% случаев. Тромболитическая терапия была проведена в 43% случаев (наличие подъемов сегментов ST на ЭКГ не являлось обязательным критерием включения в исследование). У 4 больных в первые 24 ч после начала заболевания возникла фибрилляция желудочков (ФЖ). Клинические проявления сердечной недостаточности (СН) в день проведения тестов отмечены у 28% больных. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка не достигала 40% у 39% больных. В день проведения тестов почти все больные (93,1%) продолжали получать β -блокаторы.

При анализе суточных записей ЭКГ эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии выявлены у 6%, частая желудочковая экстрасистолия (более 10 в час) отмечена у 11% больных.

Время наблюдения составило $2,1 \pm 0,8$ (медиана 2,2) года. За этот срок от сердечных причин умерли 22 человека, их них 9 внезапно.

1. ВРС на коротких участках ЭКГ в покое и риск внезапной смерти после перенесенного ИМ

В группе умерших внезапно SDNN, общая мощность спектра, мощности в диапазонах VLF и LF, а также отношение мощностей LF/HF были достоверно ниже, чем у больных, не имевших этого неблагоприятного исхода (табл. 2). По другим показателям ВРС сравнимые группы больных достоверно не различались.

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для SDNN являлись 30 мс, общей мощности спектра — 739 мс^2 , мощности в диапазонах VLF — 294 мс^2 , LF — 197 мс^2 и отношения

Таблица 2. Сравнение средней ЧСС и ВРС у больных, умерших внезапно (ВСС+) и не имевших этого исхода (ВСС–)

Показатель	ВСС– (n=179)	ВСС+ (n=9)	p
Короткие участки ЭКГ, записанные в положении лежа на спине в покое			
RRNN	1035±164,9	1005±84,6	0,6
Ln SDNN	3,7±0,4	3,4±0,4	0,03
Ln RMSSD	3,5±0,4	3,3±0,3	0,2
pNN50*	6,9 (2,2; 15,3)	1,1 (0,4; 7,9)	0,06
Ln TP	7,4±0,8	6,8±0,8	0,03
Ln VLF	6,4±1,0	5,7±0,9	0,04
Ln LF	5,8±1,0	4,8±0,6	0,003
Ln HF	5,3±0,9	4,8±0,7	0,1
LF/HF*	1,8 (1,1; 2,5)	0,8 (0,7; 1,5)	0,02
Суточное мониторирование ЭКГ			
RRNN	1014±148,4	973±81,5	0,4
Ln SDNN	4,5±0,3	4,4±0,4	0,1
Ln SDNNi	3,8±0,4	3,6±0,3	0,1
Ln SDANN	4,4±0,3	4,2±0,4	0,3
Ln RMSSD	3,6±0,4	3,5±0,4	0,5
pNN50*	9,1 (3,7; 16,2)	7,3 (2,7; 9,5)	0,2
Ln TP	9,1±0,7	8,8±0,8	0,2
Ln ULF	8,8±0,8	8,5±0,9	0,3
Ln VLF	7,0±0,8	6,7±0,9	0,3
Ln LF	6,2±0,9	5,6±0,7	0,04
Ln HF	5,4±0,8	5,2±0,8	0,5
LF/HF*	2,4 (1,5; 3,5)	1,3 (0,9; 2,4)	0,02

Примечание. Указаны $m \pm SD$; * — медиана (25-й и 75-й квартили распределения показателя).

мощностей LF/HF — 1,5. Доли умерших внезапно в группах больных с низкими значениями $SDNN$ (30 мс), общей мощности спектра (<739 мс²), мощностей в диапазонах VLF (<294 мс²), LF (<197 мс²) и отношения мощностей LF/HF ($<1,5$) были достоверно большими, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 1—3).

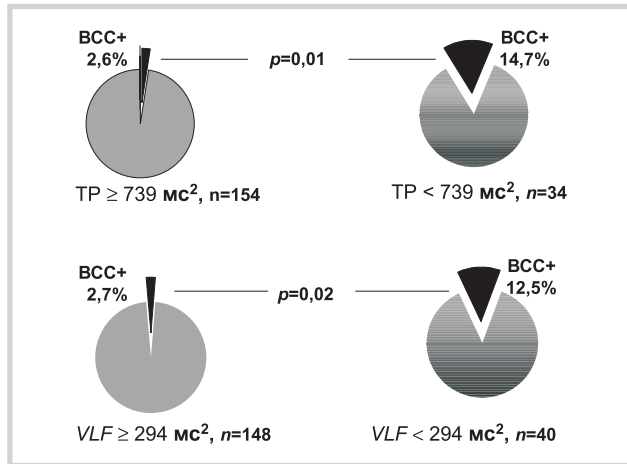


Рис. 1. Доля умерших внезапно (BCC+) среди больных с высокими и низкими значениями общей мощности спектра (TP) и мощности в диапазоне очень низких частот (VLF). (BPC, 15-минутная запись ЭКГ).

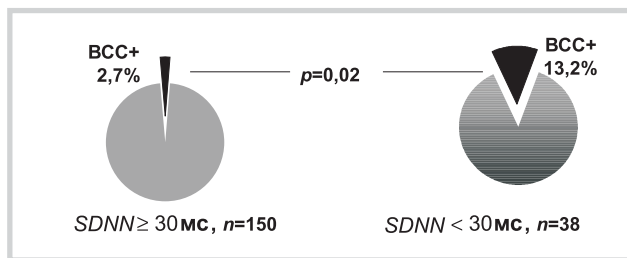


Рис. 2. Доля умерших внезапно (BCC+) среди больных с высокими и низкими значениями стандартного отклонения интервалов R—R (SDNN). (BPC, 15-минутная запись ЭКГ).

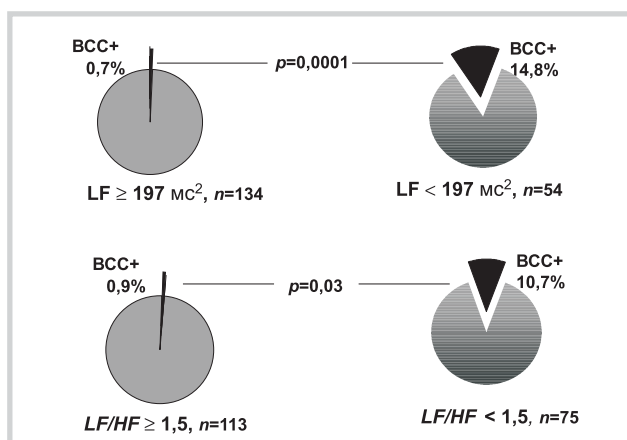


Рис. 3. Доля умерших внезапно (BCC+) среди больных с высокими и низкими значениями мощности в диапазоне низких частот (LF) и отношения LF/HF . (BPC, 15-минутная запись ЭКГ).

При однофакторном регрессионном анализе низкие значения указанных параметров были связаны с повышенным риском ВСС (табл. 3). Максимальный риск этого неблагоприятного исхода отмечен при значении мощности в диапазоне $LF < 197$ мс² (отношение шансов 23,1; 95% границы доверительного интервала 2,8—189,5).

Данные о чувствительности, специфичности, предсказующей ценности положительного и отрицательного результатов для показателей ВРС на коротких участках ЭКГ в покое в отношении ВСС представлены в табл. 4. В целом предсказующая ценность положительного результата составляла не более 15%.

2. ВРС при анализе суточной записи ЭКГ и риск внезапной смерти после перенесенного ИМ

В группе умерших внезапно значения мощности в диапазоне LF -частот и отношение LF/HF были достоверно меньше, чем у больных, не имевших этого неблагоприятного исхода (см. табл. 2). По другим изученным показателям ВРС сравниваемые группы больных достоверно не различались.

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для мощности в диапазоне LF являлись 491 мс², для отношения мощностей LF/HF — 1,4. Доли умерших внезапно в группах больных с низкими значениями (ниже разделительных) LF (<491 мс²) и отношения мощностей LF/HF ($<1,4$) были достоверно больше, чем среди больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 4).

При однофакторном анализе с повышенным риском ВСС после перенесенного ИМ были связаны только низкие значения мощности в диапазоне LF и отношения мощностей LF/HF (см. табл. 3).

Так же, как и для показателей ВРС, оцененных на коротких участках ЭКГ в покое, предсказующая ценность положительного результата для характеристик ВРС, полученных при длительном мониторинге ЭКГ, была низкой и составляла не более 12% (см. табл. 4).

3. ВРС и результаты сердечно-сосудистых рефлекторных тестов: сопоставление значения для прогноза ВСС после перенесенного ИМ

Из трех методов оценки нарушения регуляции деятельности синусового узла (рефлекторные тесты,

Таблица 3. Связь ВРС с риском ВСС после перенесенного ИМ: результаты однофакторного регрессионного анализа

Показатель*	ОШ (95% ДИ)	p
Короткие участки ЭКГ, записанные в положении лежа на спине в покое		
$SDNN < 30$ мс	5,5 (1,4; 21,7)	0,01
$TP < 739$ мс ²	6,5 (1,6—25,5)	0,01
$VLF < 294$ мс ²	5,1 (1,3—20,1)	0,02
$LF < 197$ мс ²	23,1 (2,8—189,5)	0,003
$LF/HF < 1,5$	6,0 (1,2—30,0)	0,03
Суточное мониторирование ЭКГ		
$LF < 491$ мс ²	9,3 (1,1—75,5)	0,03
$LF/HF < 1,4$	4,8 (1,2—18,8)	0,02

Примечание. * — за низкие приняты значения показателей ниже разделительных, полученных при анализе характеристической кривой. Здесь и далее: ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% границы доверительного интервала.

Таблица 4. Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов низких значений ВРС в отношении ВСС после ИМ

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказуемая точность положительного результата, %	Предсказуемая точность отрицательного результата, %
Короткие участки ЭКГ, записанные в положении лежа на спине в покое				
$SDNN < 30$ мс	56	81	13	97
$TP < 739$ мс ²	56	84	15	85
$VLF < 294$ мс ²	56	80	13	88
$LF < 197$ мс ²	89	74	15	85
$LF/HF < 1,5$	89	63	11	89
Суточное мониторирование ЭКГ				
$LF < 491$ мс ²	89	54	9	91
$LF/HF < 1,4$	67	79	12	88

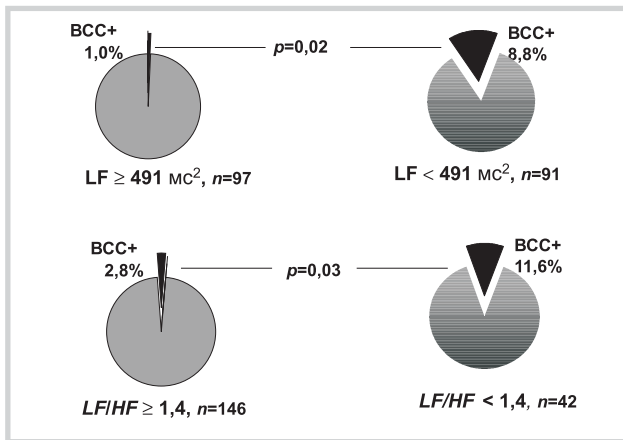


Рис. 4. Доля умерших внезапно (BCC+) среди больных с высокими и низкими значениями мощности в диапазоне низких частот (LF) и отношения LF/HF. (ВРС, суточная запись ЭКГ).

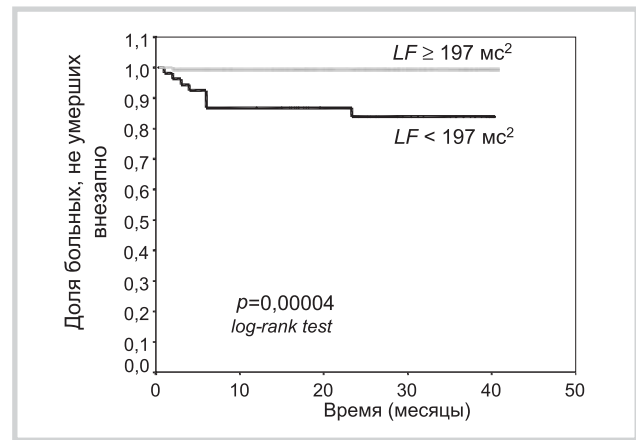


Рис. 5. Кривые времени наступления ВСС после ИМ в течение 2 лет наблюдения у больных с низкими и высокими значениями мощности в диапазоне низких частот (LF) (Кривые Каплана–Мейера).

ВРС за сутки и на коротких участках ЭКГ) при многофакторном регрессионном анализе единственным независимым предиктором ВСС оказалась низкая мощность в диапазоне LF (<197 мс²) на 15-минутной записи ЭКГ в покое (отношение шансов 22,9; 95% границы доверительного интервала 2,8—188,1; $p=0,004$).

Кривые накопления случаев ВСС среди больных со значениями мощности в диапазоне $LF < 197$ мс² и более высокими значениями этого показателя на 15-минутной записи ЭКГ в покое представлены на рис. 5.

Ранее в этой же группе больных была продемонстрирована связь с ВСС после ИМ ряда клинических и инструментальных факторов риска: ИМ и стенокардии в анамнезе, ФЖ в первые 24 ч после начала заболевания, наличия постинфарктной стенокардии, низкой ФВ, признаков СН в день выполнения рефлексорных тестов, “пробежек” неустойчивой желудочковой тахикардии при суточном мониторировании ЭКГ, а также низких значений ОВ (<1,13) и ΔЧСС (<3,36) [8]. При многофакторном регрессионном анализе независимыми предикторами ВСС оказались наличие ИМ в анамнезе, ФЖ в первые 24 ч после возникновения острого ИМ и $LF < 197$ мс² на коротких участках ЭКГ в покое (отношение шансов 24,3; 95%

границы доверительного интервала 2,4—245,5; $p=0,01$) (табл. 5). Для более удобного практического использования в многофакторном анализе был проверен разделительный уровень для LF 200 мс². Результат был идентичен полученному при использовании разделительного значения LF 197 мс².

Обсуждение

К настоящему времени накоплено достаточное количество свидетельств значения ВРС для прогноза неблагоприятных исходов после ИМ, включая ВСС [2, 5—7, 10—19]. При этом лучше всего изучено прогностическое значение ВРС, оцененной при суточном мониторировании ЭКГ [7, 17—19]. Однако этот способ не свободен от недостатков: методика получения и анализа данных достаточно сложна, интерпретация полученного результата затруднительна, условия изучения ВРС не стандартизованы и результат может зависеть от психической и физической активности, циркадных и нейрогуморальных изменений в течение суток [7, 19]. Более простыми методами оценки нарушения вегетативной регуляции деятельности синусового узла представляются анализ ВРС на коротких участках ЭКГ [5—7, 19] и изучение изменений ЧСС при выполнении простых неинвазивных рефлексорных

Таблица 5. Независимые предикторы ВСС на протяжении 2 лет после ИМ: результаты многофакторного регрессионного анализа, включавшего клинические факторы риска, результаты ультразвукового исследования сердца, суточного мониторирования ЭКГ, ВРС, ответ ЧСС на прием Вальсальвы и глубокое дыхание

Показатель	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Короткие участки ЭКГ, записанные в положении лежа на спине в покое:		
$LF < 197 \text{ мс}^2$	24,3 (2,4–245,5)	0,01
$LF < 200 \text{ мс}^2$	24,3 (2,4–245,5)	0,01
ИМ в анамнезе	8,4 (1,5–48,5)	0,02
ФЖ в 1-е сутки ИМ	94,7 (4,2–2115,2)	0,004

тестов [9, 20–25]. Эти способы привлекают большей простотой и возможностью стандартизации условий изучения.

В настоящей работе низкие значения отдельных показателей ВРС, полученных при временном и спектральном анализе коротких участков ЭКГ в конце 1-й недели после ИМ, были связаны с риском ВСС в последующие 2 года. Это относится к *SDNN*, общей мощности спектра, мощности в диапазоне *VLF*. Мощность в диапазоне *LF* и отношение мощностей *LF/HF* также оказались заметно меньшими у больных, впоследствии умерших внезапно.

О значении *SDNN* на коротких участках ЭКГ для прогноза сердечной смерти известно мало. Так, в работе L. Fei и M. Malik [7] среди 700 больных *SDNN* на коротких участках суточной ЭКГ (5, 10, 15 и 20 мин) на 5–8-е сутки ИМ у впоследствии умерших от сердечных причин были достоверно ниже, чем у выживших. Аналогичный результат получен у 729 больных при оценке риска сердечной смерти или развития угрожающих жизни аритмий в течение 2 лет после ИМ [26]. В небольшом исследовании [27] *SDNN* на 5-минутных участках ЭКГ в конце 1-й недели ИМ была достоверно ниже у больных, умерших от сердечных причин или имевших опасные аритмии в последующие 2 года, чем у не имевших этих исходов. Связь низких значений *SDNN* на 2–4-е сутки после ИМ с риском ВСС в последующие 2 года продемонстрирована и при использовании 15–25-минутных участков ЭКГ, записанных в покое у 134 больных (И.С. Явелов и соавт., неопубликованные данные). Выявленная в представленном исследовании связь низких значений ряда спектральных показателей ВРС на участках записей ЭКГ (общей мощности спектра, мощностей в диапазонах *VLF* и *LF*, отношения мощностей *LF/HF*) с риском ВСС отмечалась и ранее. Так, в работе J. Vigger и соавт. [12] низкие значения этих показателей на коротких участках суточной ЭКГ (от 2 до 15 мин) на 2-й неделе ИМ являлись предикторами сердечной смерти на протяжении последующих 2,5 лет [12]. При этом низкие значения спектральных показателей, оцененных за короткое время, лишь немного уступали по прогностической значимости полученным при суточном мониторировании ЭКГ в оценке риска смерти от любой причины, сердечной и внезапной смерти на протяжении последующих 2,5 лет [12]. В работе И.С. Явелова и соавт. низкие спектральные характеристики ВРС, оцененные за короткое время в покое на 2–4-е

сутки после ИМ, также оказались связанными с риском ВСС. Однако в отличие от представленного исследования в указанной работе независимым предиктором ВСС являлась низкая мощность в диапазоне *HF* ($< 100 \text{ мс}^2$). Характерно, что в этом же исследовании на 3-й неделе после ИМ с риском ВСС были связаны низкие значения мощности в диапазонах *VLF* ($< 345 \text{ мс}^2$) и *LF* ($< 146 \text{ мс}^2$), в то время как связь мощности в диапазоне *HF* с этим неблагоприятным исходом отсутствовала (И.С. Явелов и соавт., неопубликованные данные).

При использовании длительного мониторирования ЭКГ в данной работе связь с повышенным риском ВСС была продемонстрирована только для низких значений мощности в диапазоне *LF* и отношения мощностей *LF/HF*. Сходный результат был получен и другими исследователями. Так, в группе из 715 больных низкие значения мощности в диапазоне *LF* и отношения мощностей в диапазонах *LF/HF* при анализе 24-часовых записей ЭКГ на 8–14-е сутки ИМ были предикторами сердечной смерти, включая внезапную аритмическую смерть, за 2,5 года наблюдения [28]. R. Pedretti и соавт. [29] при обследовании 349 больных через 3 нед после ИМ установили, что низкие значения мощности в диапазоне *LF* при суточном мониторировании ЭКГ являлись независимым предиктором угрожающих жизни аритмий на протяжении 24 ± 13 мес. В более поздние сроки заболевания (суточное мониторирование ЭКГ на 20–25-е сутки после ИМ) у 530 больных с повышенным риском ВСС в последующие 2 года было независимо от других факторов связано только отношение мощностей в диапазонах *LF/HF* [30]. Вместе с тем, по данным ряда исследований [2, 28], с неблагоприятным прогнозом после ИМ (включая ВСС) в последующие 1,5–2,5 года наиболее тесно были связаны *SDNN*, а также низкая мощность в диапазонах *ULF* и *VLF* через 1–2 нед после ИМ. Имеются также данные о связи низких значений *RMSSD* (суточное мониторирование ЭКГ на 2–4-й неделе ИМ; наблюдение в среднем 6 мес) [31] и *pNN50* (суточное мониторирование ЭКГ через 3 нед после ИМ; наблюдение в среднем 24 мес) [29, 31] с повышенным риском развития угрожающих жизни аритмий и ВСС. В нашей работе подобных закономерностей не было выявлено.

В целом в разных исследованиях хорошо воспроизводится связь низкой ВРС (включая низкое отношение мощностей *LF/HF*) с неблагоприятным прогнозом после ИМ. Различие показателей ВРС, отобранных в качестве факторов риска неблагоприятного исхода, и разделительных значений может быть связано с особенностями изучаемого контингента больных, проводимого лечения, определения конечных точек, а также сроков и особенностей оценки ВРС. Значение каждого из этих условий нуждается в дальнейшем изучении.

В данной работе подтвердилась связь низкой ВРС, полученной при анализе как коротких, так и суточных записей ЭКГ, с повышенным риском ВСС после ИМ. Для оценки риска сердечной смерти после ИМ, включая внезапную, рекомендуют предпочесть анализ ВРС в течение суток [1, 19]. Этот подход основывается на результатах ряда исследований, продемонст-

рировавших более высокую точность прогноза при использовании ВРС за сутки в сравнении с короткими участками ЭКГ [5, 7]. При сравнении ВРС и изменений ЧСС во время рефлекторных тестов в настоящем исследовании оказалось, что единственным независимым предиктором ВСС после ИМ была низкая мощность в диапазоне *LF* на коротких участках ЭКГ в покое. Это дает основание надеяться, что данный способ оценки ВРС может иметь большее значение, чем представляется в настоящее время.

Ранее нами было показано значение для прогноза после ИМ изменений ЧСС при выполнении простых неинвазивных рефлекторных тестов, таких как прием Вальсальвы и дыхание с частотой 6 в минуту [8]. Низкие значения *OB* (<1,13) и Δ ЧСС (<3,36) оказались связанными с повышенным риском ВСС. Сравнение значения для прогноза ВСС после ИМ изменений ЧСС во время простых неинвазивных рефлекторных тестов и ВРС до настоящего времени не проводилось. В единственном крупном международном многоцентровом исследовании *ATRAMI* (1284 больных) было отмечено независимое значение для прогноза всех случаев смерти, сердечной и ВСС низкой ВРС, полученной при анализе суточных записей ЭКГ ($SDNN < 70$ мс), и теста барорефлекторной чувствительности с использованием фенилэфрина [17, 18]. В настоящем исследовании количественные показатели, характеризующие ответ ЧСС на прием Вальсальвы и глубокое дыхание, не обладали независимой от ВРС прогностической ценностью, а $SDNN$ при суточном мониторинговании ЭКГ не было связано с прогнозом. Причина несовпадения результатов, помимо различий в характере рефлекторных тестов и сроков оценки показателей (5–8-е сутки ИМ в данном исследовании и 5–28-е сутки в исследовании *ATRAMI*), может заключаться в особенностях изученного контингента больных. Так, в нашем исследовании была заметно больше доля больных с ИМ в анамнезе (22 против 7% в исследовании *ATRAMI*), а также женщин (32 против 13% в исследовании *ATRAMI*). Кроме того, в исследовании *ATRAMI* не включались больные с наличием СН во время анализа ВРС, в то время как в нашей работе признаки СН в день выполнения тестов и оценки ВРС были отмечены в 28% случаев. Принципиальным отличием являлась также частота применения β -адреноблокаторов (93 против 20% в исследовании *ATRAMI*) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (95 против 14% в исследовании *ATRAMI*). При этом известно, что все эти факторы способны повлиять как на ВРС, так и на прогноз заболевания.

В комментариях к обсуждению результатов исследования *ATRAMI* высказывалось предположение, что такое редкое назначение β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ могло повлиять на результаты [33].

Предсказуемая ценность положительного результата при изолированном использовании ВРС в данном исследовании оказалась невысокой (не более 15% для низкой ВРС на коротких участках ЭКГ в покое, 12% для суточного мониторингования). Вместе с тем в исследовании L. Fei и M. Malik [7] у 700 больных на 5–8-е сутки ИМ предсказуемая ценность положительного результата в отношении сердечной смерти для показателей суточной ВРС оказалась выше, чем для ВРС, полученной при анализе коротких фрагментов

ЭКГ (27 и 17% соответственно). К возможным причинам такого расхождения результатов можно отнести относительно редкое назначение β -адреноблокаторов (40%), небольшую долю больных (15%) с ИМ в анамнезе, а также неодинаковые условия регистрации коротких участков ЭКГ. Кроме того, в этом и ряде других исследований оценивалось значение ВРС для прогноза сердечной, а не внезапной смерти [5, 6, 34]. О значении последнего фактора свидетельствуют результаты исследования *ATRAMI*, в котором предсказуемая ценность положительного результата в отношении возникновения угрожающих жизни аритмий для низкой ВРС при суточном мониторинговании ЭКГ ($SDNN < 70$ мс) составляла лишь 3,1% и увеличилась до 7% в группе больных с ФВ меньше 35% [18]. Вместе с тем при аналогичном подходе к условиям регистрации коротких участков ЭКГ (в положении лежа на спине в покое) предсказуемая ценность положительного результата в отношении ВСС для низких значений $SDNN$ и спектральных показателей ВРС, оцененных на 2–4-е сутки после ИМ, достигала 25% (И.С. Явелов и соавт., неопубликованные данные). При этом по тяжести проявлений заболевания и сопутствующему лечению выраженных различий между контингентами изученных больных не было. Не исключено, что для точности прогноза ВСС важным является срок оценки ВРС после возникновения ИМ.

Низкую предсказуемую ценность положительного результата при изолированном использовании отдельных факторов риска ВСС связывают с достаточно редким возникновением этого события на фоне современного лечения ИМ (тромболитическая терапия, широкое использование β -блокаторов и ингибиторов АПФ) [35]. Так, в данном исследовании внезапно умерли 9 (4,8%) из 188 больных. Для повышения точности прогноза предлагают искать более информативные показатели и оптимальные сочетания уже известных факторов риска. К сожалению, из-за небольшого числа неблагоприятных исходов в проведенном исследовании эта задача осталась неосуществленной.

По результатам проведенного изучения, проба Вальсальвы и глубокое дыхание не обладают независимой прогностической ценностью и не являются более информативными, чем ВРС: предсказуемая ценность положительного результата для $OB < 1,13$ составляла лишь 11%, Δ ЧСС < 3,36 12%, т.е. была сравнима со значениями этого показателя для ВРС за сутки (9–12%) и несколько уступала ВРС на коротких участках ЭКГ в покое (до 15%) [8]. Тем не менее представляется, что неинвазивные рефлекторные тесты могут иметь практическое значение, поскольку не требуют сложного и дорогостоящего оборудования (достаточно обычного электрокардиографа), безопасны и просты в выполнении. Кроме того, при сочетании низких значений OB и Δ ЧСС предсказуемая ценность положительного результата увеличивается до 22% и превышает таковую для ВРС, оцененной на коротких участках ЭКГ в покое.

Заключение

В изученной группе больных при частом использовании β -адреноблокаторов низкие значения ряда характеристик ВРС, оцененной за короткое время в покое и при суточном мониторинговании ЭКГ в конце

1-й недели после ИМ, были связаны с повышенным риском ВСС на протяжении последующих 2 лет. ВРС превосходила по прогностической ценности изменения ЧСС при выполнении пробы Вальсальвы и дыхания с частотой 6 в минуту.

Из изученных показателей единственным независимым предиктором ВСС после ИМ оказалась низкая мощность в диапазоне низких частот ($<200 \text{ мс}^2$), оцененная на коротких участках ЭКГ, записанных в положении лежа на спине в покое.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Priori S.G., Aliot E. et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
2. *Kleiger R.E. et al.* Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
3. *Malliani A. et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482–492.
4. *Zuanetti G. et al.* Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19:Suppl F:F19–F26.
5. *Bigger J.T., Fleiss J.L. et al.* The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:927–934.
6. *Bigger J.T., Fleiss J.L. et al.* Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729–736.
7. *Fei L., Malik M.* Short-Term and Long-Term Assessment of Heart Rate Variability for Postinfarction Risk Stratification. Eds. M. Malik, A.J. Camm. *Heart Rate Variability*. Armonk (NY): Futura Publishing Company Inc 1995;26:341–346.
8. *Абрамкин Д.В. и др.* Сердечно-сосудистые рефлексорные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания. *Кардиология* 2004;3:37–46.
9. *Абрамкин Д.В., Явелов И.С.* Вегетативные пробы у больных, госпитализированных с острым инфарктом миокарда. Возможности выполнения, переносимость и побочные явления. *Кардиология* 2003;7:12–15.
10. *Wolf M.M., Varigos J.A. et al.* Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52–53.
11. *Farrel T.G., Bashir Y. et al.* Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687–697.
12. *Bigger J.T., Fleiss J.L. et al.* Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
13. *Zuanetti G., Neilson J.M.M. et al.* Prognostic significance of heart rate variability in postmyocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432–436.
14. *Hartikainen J.E.K., Malik M. et al.* Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296–304.
15. *Huikuri H.V., Mäkikallio T., Airaksinen K.E.J. et al.* Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1878–1883.
16. *Odemuyiwa O., Malik M. et al.* Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434–439.
17. *La Rovere M.T., Bigger J.T.* 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* 1998;351:478–484.
18. *La Rovere M.T., Domenico Pinna J. et al.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias. Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001;103:2072–2077.
19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards and Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
20. *Andresen D., Bruggeman B., Kaiser S.* Prognostic value of cardiovascular reflex tests in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;24:378–388.
21. *Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Вариабельность ритма сердца 1988;65–72.
22. *Scharpey-Schafer E.P.* Effects of Valsalva's manoeuvre in normal and failing circulation. *Br Med J* 1955;1:693–695.
23. *Ewing D.J. et al.* Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol* 1980;49:809–814.
24. *Daniel M., Bloomfield M.D. et al.* Passive Head-Up Tilt and Actively Standing Up Produce Similar Overall Changes in Autonomic Balance 1977;134:2:316–321.
25. *Ewing D.J.* Cardiac autonomic neuropathy. In: *Diabetes and Heart Disease*. Ed. R.J. Jarret. Amsterdam: Elsevier 1984;99–132.
26. *Blanke L.M., Goldschlager N.* Risk Stratification of Potential Sudden Death Victims After Myocardial Infarction. *Prim Cardiol* 1995;21:10–15.
27. *Faber T.S., Camm A.J., Malik M.* Improved efficiency of long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:384.
28. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk Stratification After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331–336.
29. *Pedretti R., Braga S.S. et al.* Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction by time and frequency domain measures of heart rate variability. *Eur Heart J* 1994;15:1–82.
30. *Pedretti R., Braga S.S. et al.* Heart rate variability after myocardial infarction: a useful tool for predicting of life-threatening ventricular arrhythmias in the thrombolytic era. *Eur Heart J* 1996;17:29.
31. *Reinhardt R.A. et al.* Combination of beat-to-beat changes of heart rate and time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram for non-invasive risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995;16:431.
32. *Bigger J.T. et al.* Time Course of Recovery of Heart Period Variability After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643–1649.
33. *Barron H.V., Viskin S.* Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:461–462.
34. *Malik M., Camm A.J.* Significance of long term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1990;24:793–803.
35. *Hohnloser S.H., Klingenhoben T., Zabel M.* Identification of patients after myocardial infarction at risk of life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J* 1999;1:(Suppl I):C11–C20.

Поступила 20.04.04