

# Вегетативные тесты в оценке риска внезапной смерти у больных инфарктом миокарда

## Пособие для врачей

### Содержание

1	<b>Аннотация</b>	2
2	<b>Организации – разработчики:</b>	2
3	<b>Авторы:</b>	2
4	<b>Введение</b>	3
5	<b>Описание метода</b>	4
5.1	<b>Методика проведения вегетативных тестов.</b>	4
5.2	<b>Материально-техническое обеспечение метода.</b>	4
5.3	<b>III. Технология использования метода.</b>	4
5.3.1	Способы оценки результатов рефлекторных тестов.	4
5.3.1.1	Анализ изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальва.	4
5.3.1.2	Анализ изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальва и контролируемое дыхание с частотой дыханий 6 в мин.	4
5.3.1.3	Анализ вариабельности ритма сердца.	5
5.4	<b>Показания к применению метода.</b>	5
5.5	<b>Противопоказания к применению метода.</b>	5
6	<b>Эффективность метода</b>	5
6.1	<b>Возможность выполнения вегетативных тестов</b>	6
6.2	<b>Наблюдение за больными</b>	6
6.2.1	Характеристика больных и сравнение умерших внезапно и не имевших этого исхода	7
6.3	<b>ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании и во время вегетативных тестов. Изменения ЧСС во время тестов. Связь с прогнозом ВСС.</b>	7
6.3.1	Изменения ЧСС во время приема Вальсальва (ОВ) и дыхания с частотой дыханий 6 в 1 мин (ΔЧСС).	7
6.4	<b>Вариабельность ритма сердца.</b>	8
6.4.1	ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании.	8
6.4.2	ВРС на коротких участках ЭКГ во время дыхания с частотой дыханий 15 в мин.	8
6.4.3	ВРС на коротких участках ЭКГ во время дыхания с частотой дыханий 6 в мин.	9
6.4.4	ВРС на коротких участках ЭКГ во время “активной” ортостатической пробы.	9
6.5	<b>Сравнение значения для прогноза ВСС после перенесенного инфаркта миокарда различных вегетативных тестов и способов оценки их результатов.</b>	9
7	<b>Заключение.</b>	10
8	<b>Приложение</b>	11

Таблица 1. Методы оценки вариабельности ритма сердца на коротких участках ЭКГ во время рефлекторных тестов. ....	11
Таблица 2. Причины преждевременного прекращения вегетативных проб. ....	11
Таблица 3. Клиническая характеристика больных, основное лечение в день тестов и сравнение больных, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС+) и не имевших такого исхода (ВСС-). ....	12
Таблица 4. ВРС на коротких участках ЭКГ в покое, изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в 1 мин. ....	13
Таблица 5. Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов низких значений показателей вариабельности ритма сердца в покое, во время рефлекторных тестов, отношения Вальсальва и ΔЧСС при дыхании с частотой 6 в 1 мин в отношении ВСС после ИМ. ....	14
Таблица 6. Вариабельность ритма сердца в покое, во время рефлекторных тестов, отношение Вальсальва, ΔЧСС при дыхании с частотой 6 в 1 мин и риск внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда: результаты однофакторного регрессионного анализа. ....	15
Таблица 7. Сравнение средней длительности интервалов R-R и вариабельности ритма сердца во время контролируемого дыхания с частотой 15 и 6 в 1 мин у больных, умерших внезапно (ВСС+), и не имевших этого исхода (ВСС-) после перенесенного инфаркта миокарда. ....	16

Таблица 8. Сравнение средней длительности интервалов R-R и variability ритма сердца во время активной ортостатической пробы у больных, умерших внезапно (ВСС+), и не имевших этого исхода (ВСС-) после перенесенного инфаркта миокарда. ....	17
Таблица 9. Независимые предикторы внезапной сердечной смерти на протяжении 2 лет после инфаркта миокарда среди неинвазивных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов.....	17

## 1 Аннотация

Коронарная болезнь сердца (КБС) является наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). Самым серьезным осложнением КБС является инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на широкое использование тромболитических препаратов, ацетилсалициловой кислоты, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента смертность в течение ближайшего года после перенесенного ИМ остается высокой и может достигать 10% и более. При этом до 40-50% смертельных исходов наступает внезапно. Применение ряда вмешательств, способных предупредить ВСС, связанную с возникновением угрожающих жизни желудочковых аритмий, считается оправданным только у больных высокого риска. Однако до настоящего времени проблема эффективного выявления подобных больных не решена. Так, несмотря на большое количество неинвазивных способов оценки риска ВСС, точность предсказания этого неблагоприятного исхода остается невысокой.

Сравнительно недавно в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что преобладание симпатических влияний на деятельность сердца над парасимпатическими (дисфункция вегетативной нервной системы) предрасполагает к возникновению тяжелых желудочковых аритмий (устойчивая желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) после перенесенного ИМ. Одним из методов, позволяющих оценить степень выраженности вегетативной дисфункции (ВНС) являются сердечно-сосудистые рефлекторные (вегетативные) тесты.

В настоящем пособии описана методика выполнения простых неинвазивных вегетативных тестов у больных, перенесших ИМ. Эта методика апробирована в исследовании, проведенном на базе Городской клинической больницы №29 г. Москвы у больных, перенесших ИМ. В результате установлено, что результаты вегетативных тестов в подостром периоде ИМ позволяют оценить риск ВСС в течение последующих 2-х лет.

Пособие предназначено для врачей – кардиологов.

## 2 Организации – разработчики:

НИИ Физико-химической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория клинической кардиологии

## 3 Авторы:

М.н.с.

К.м.н.

Д.м.н., профессор

Д.В. Абрамкин

И.С. Явелов

Н.А. Грацианский

## 4 Введение

Риск ВСС наиболее высок в течение первых 6-12 мес после ИМ и снижается в следующие 12-24 мес. Причины ВСС у больных, перенесших ИМ – это устойчивые желудочковые тахикардии (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), атриовентрикулярные блокады высоких степеней, асистолия желудочков, электромеханическая диссоциация. Главной и наиболее частой причиной аритмических смертей после ИМ считают устойчивые ЖТ и ФЖ. Около 80-90% случаев внезапных смертей после ИМ возникают из-за устойчивой ЖТ и ФЖ, тогда как тяжелые брадиаритмии являются причинами ВСС в 10-20% случаев. Для выбора оптимальных способов профилактики ВСС необходимо выявлять больных с высоким риском этого неблагоприятного исхода и исключать больных с низким или умеренным риском. И если в первом случае оправдано применение вмешательств, способных предупредить развитие угрожающих жизни аритмий, то у больных с низким или умеренным риском ВСС такое лечение может оказаться неэффективным или даже опасным. К сожалению, прогностическая ценность наиболее известных в настоящее время факторов риска ВСС (фракция выброса левого желудочка, частая желудочковая экстрасистолия и неустойчивая ЖТ при суточном мониторировании ЭКГ, наличие поздних потенциалов, дисперсия интервала QT, устойчивая ЖТ, вызванная при электрофизиологическом исследовании) недостаточно высока даже при наличии их сочетания.

В ряде клинических и экспериментальных исследований выявлена связь между особенностями вегетативных влияний на деятельность синусового узла и сердечной смертью, включая ВСС, у больных, перенесших ИМ. Эту закономерность обычно объясняют преобладанием активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим, что предрасполагает к возникновению угрожающих жизни аритмий. В настоящее время установлено прогностическое значение следующих маркеров вегетативной дисфункции: вариабельность ритма сердца (изменение длительности синусовых интервалов R-R от сокращения к сокращению) при суточном мониторировании ЭКГ и барорефлекторная чувствительность (уменьшение ЧСС в ответ на повышение АД при внутривенном введении адреномиметика фенилэфрина). Однако широкое практическое использование этих методов затруднено, поскольку требует специального оборудования, достаточно длительного сохранения устойчивого синусового ритма (при оценке вариабельности ритма сердца на суточной ЭКГ) и инвазивных манипуляций (в тесте с фенилэфрином). Вместе с тем существуют простые общедоступные методы изучения состояния вегетативной регуляции деятельности синусового узла, которые могут иметь значение для прогноза заболевания. Одним из них является анализ ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании. Есть доказательства существования связи низкой ВРС, оцененной на коротких участках записи ЭКГ в покое при произвольном дыхании с неблагоприятным прогнозом после ИМ, в том числе и с риском ВСС. К сожалению, предсказующая ценность ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании остается невысокой. Другой метод основан на анализе изменений ЧСС и ВРС во время простых неинвазивных рефлекторных тестов (прием Вальсальва, контролируемое дыхание с различной частотой, переход из горизонтального положения в вертикальное и др.). Имеющиеся данные дают основания полагать, что изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в 1 мин, а также анализ ВРС на коротких участках ЭКГ во время контролируемого дыхания и активной ортостатической пробы, могут иметь значение для прогноза неблагоприятных исходов после перенесенного ИМ. Кроме того, не исключено, что анализ ВРС на коротких участках ЭКГ в условиях рефлекторных тестов может способствовать увеличению информативности этого простого и доступного способа оценки риска ВСС.

До настоящего времени возможность использования неинвазивных сердечно-сосудистых рефлекторных (вегетативных) тестов и их значение для оценки риска неблагоприятных исходов, включая ВСС у больных, недавно перенесших ИМ, остается мало изученной.

Материалом для настоящих рекомендаций послужили результаты клинического исследования по оценке прогностического значения результатов простых неинвазивных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов у больных, недавно перенесших ИМ.

## 5 Описание метода

### 5.1 Методика проведения вегетативных тестов.

Вегетативные тесты выполнялись на 4-11-е (медиана 8-е) сутки ИМ в первой половине дня, натощак, после периода покоя в положении лежа на спине в состоянии бодрствования течение 15 мин. Тесты следовали друг за другом с периодами покоя между ними, необходимыми для достижения исходных АД и ЧСС (как минимум 5 мин). АД и ЧСС измерялись каждую минуту и при возникновении каких-либо симптомов. Во время тестов проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру, их начало и окончание отмечалось сигналом регистратора.

**Прием Вальсальва.** Производился выдох в мундштук, соединенный с манометром, таким образом, чтобы создать и поддерживать давление в дыхательных путях на уровне 40 мм рт. ст. в течение 15 сек.

**Тесты с контролируемым дыханием (с частотой 6 и 15 в мин).** В положении лежа на спине осуществлялось дыхание с частотой 6 или 15 в 1 мин по команде “вдох”-“выдох” (длительность вдоха и выдоха по 5 и 2 сек, соответственно). Каждый из тестов продолжался 5 мин.

**“Активная” ортостатическая проба.** После периода покоя в положении лежа на спине больного просили быстро встать; время нахождения в вертикальном положении составляло 10 мин.

### 5.2 Материально-техническое обеспечение метода.

Для выполнения приема Вальсальва применялся манометр для измерения артериального давления, соединенный с мундштуком при помощи резиновой трубки. Для мониторирования ЭКГ по Холтеру использовался регистратор фирмы “ROZZIN” (страна – производитель США). Анализ ВРС проводился с помощью системы “Astrocard (R) HOLTERSYSTEM-2F” (ЗАО “Медитек”, Москва).

### 5.3 III. Технология использования метода.

#### 5.3.1 Способы оценки результатов рефлекторных тестов.

##### 5.3.1.1 Анализ изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальва.

При выполнении приема Вальсальва рассчитывалось отношение Вальсальва (ОВ): отношение самого длинного интервала R-R в течение первой после окончания пробы к самому короткому интервалу R-R во время пробы.

##### 5.3.1.2 Анализ изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальва и контролируемое дыхание с частотой дыханий 6 в мин.

В течение первой минуты контролируемого дыхания с частотой 6 в мин рассчитывались средние значения для 6-ти максимальных интервалов R-R, соответствующих

6 выдохам, и 6-ти минимальных интервалов R-R, соответствующих 6 вдохам. По средним значениям интервалов R-R определялись значения максимальной ЧСС и минимальной ЧСС. Затем вычислялась разница между значениями максимальной ЧСС и минимальной ЧСС ( $\Delta$ ЧСС).

### **5.3.1.3 Анализ variability ритма сердца.**

ВРС оценивалась на коротких участках ЭКГ (лежа на спине в покое при произвольном дыхании в первые 15 мин до выполнения рефлекторных тестов, в течении 5 мин контролируемого дыхания с частотой 6 и 15 в мин, а также в первые 5 мин после вставания во время активной ортостатической пробы). Изучаемые показатели ВРС и их физиологическая интерпретация представлены в табл. 1.

## **5.4 Показания к применению метода.**

Оценка риска внезапной смерти у больных, перенесших ИМ.

## **5.5 Противопоказания к применению метода.**

Общим противопоказанием является отсутствие синусового ритма, частая экстрасистолия, а также синоаурикулярные или атриовентрикулярные блокады высокой степени во время проведения тестов, что делает невозможным анализ результатов.

### **Прием Вальсальва.**

Острый период ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия из-за угрозы возникновения ишемии миокарда и тяжелых желудочковых аритмий (устойчивая ЖТ, ФЖ) нарушения ритма;

Диабетическая пролиферативная ретинопатия из-за возможного кровоизлияния в сетчатку;

При Синоаурикулярные или атриовентрикулярные блокады II-III степени (возможно развитие гемодинамически значимых брадиаритмий вплоть до асистолии желудочков).

Тяжелая сердечная недостаточность (IV ФК по NYHA) и выраженная дыхательная недостаточность (являются ограничением к выполнению теста и затрудняют интерпретацию полученных результатов).

### **“Активная” ортостатическая проба.**

Противопоказаний к выполнению нет. Ограничением к выполнению теста является физическая неспособность больного самостоятельно выполнить тест.

### **Контролируемое дыхание с частотой 6 и 15 в мин.**

Противопоказаний к выполнению нет. Ограничением к выполнению теста является тяжелая сердечная и/или дыхательная недостаточность, затрудняющая его выполнение и интерпретацию полученных результатов.

## **6 Эффективность метода**

Эффективность метода была изучена в ходе исследования, проведенного в лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины МЗ РФ. В него включались больные с подтвержденным ИМ (на основании критериев ВОЗ) 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.).

### **6.1 Возможность выполнения вегетативных тестов**

Вегетативные тесты были предложены к выполнению у 210 больных. Медикаментозное лечение в связи с проводимым изучением не менялось.

Во время активной ортостатической пробы у 4-х больных в первые 5 мин после перехода в вертикальное положение развилась артериальная гипотензия, сопровождающаяся резкой слабостью, головокружением и снижением систолического АД менее 90 мм. рт. ст., в связи с чем проба была прекращена. Один больной через нескольких секунд после вставания на фоне снижения систолического АД до 80 мм рт.ст. потерял сознание. Во всех случаях на ЭКГ зарегистрированы синусовая тахикардия; нарушений ритма и проводимости, смещений сегмента ST не возникло. Симптомы исчезли сразу после возвращения в горизонтальное положение, АД самостоятельно нормализовалось в течение 3-6 мин. Других побочных явлений отмечено не было.

После приема Вальсальва один больной почувствовал небольшое головокружение. Заметных изменений АД, нарушений ритма и проводимости при этом не зарегистрировано. Трое больных не смогли достичь требуемого давления в дыхательных путях.

При выполнении теста с контролируемым дыханием с частотой 6 в мин в течение первой минуты пробы у 2-х больных появилось чувство нехватки воздуха. В последние 4 мин пробы еще у одного больного развился сильный кашель, а у другого возникло чувство нехватки воздуха. У этих больных проба была преждевременно прекращена. После теста трое исследуемых ощущали небольшое головокружение и один тяжесть в голове. Указанные симптомы появились через несколько секунд после прекращения пробы, не сопровождались нарушениями ритма и проводимости и заметным изменением АД, исчезли так же быстро.

Прекращение теста с контролируемым дыханием с частотой 15 в мин было обусловлено появлением сильного кашля у одного больного и загрудинной боли у другого, которые прошли самостоятельно в течение нескольких секунд. В последнем случае ишемических изменений на ЭКГ не было. После пробы у одного больного появилось небольшое головокружение, не сопровождающиеся нарушениями ритма и проводимости и заметным изменением АД. Еще двое больных почувствовали сухость во рту и сонливость.

В целом из 210 больных только 15 (7%) не смогли выполнить вегетативные тесты в подостром периоде ИМ ([Таблица 2](#)). Серьезных осложнений не было.

**Вывод.** Выполнение приема Вальсальва, тестов с контролируемым дыханием и активной ортостатической пробы на 4-11 сут ИМ у больных с синусовым ритмом, не имеющих тяжелой сердечной недостаточности, выраженных нарушений внутрисердечной проводимости и тяжелых сопутствующих заболеваний, продолжающих получать бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ (более 90% испытуемых), в большинстве случаев не представляет затруднений и безопасно.

### **6.2 Наблюдение за больными**

Наблюдение за больными проводилось проспективно как минимум 1 год. Учитывались случаи смерти от всех причин, а также сердечные смерти, включая ВСС. Внезапной считалась естественная смерть от сердечной причины, наступившая в течение первого часа после появления симптомов, которой предшествовала внезапная потеря сознания, у больных, клиническое состояние которых до этого было стабильным.

Время наблюдения составило  $2,1 \pm 0,8$  (медиана 2,2) года. За этот срок от сердечных причин умерло 22 человека, из них внезапно 9. Восемь из 9 ВСС наступили в первые 7 мес после ИМ, одна – через 23 мес. При аутопсии 9 больных, умерших внезапно, в 6 случаях были выявлены рубцовые изменения миокарда, у 2 больных обнаружен острый инфаркт миокарда, в 1 случае – установлен диагноз “острая коронарная недостаточность”.

### **6.2.1 Характеристика больных и сравнение умерших внезапно и не имевших этого исхода**

В окончательный анализ включены данные 188 больных (15 больных не смогли выполнить тесты, у одного в последующем выявили тиреотоксикоз и 7 записей ЭКГ оказались некачественными) ([Таблица 3](#)). Средний возраст составил  $60,6 \pm 9,8$  лет, 68% были мужчинами. 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). У 4-х 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 левого желудочка (ФВ) была менее 40% у 39% больных. В день проведения тестов почти все больные продолжали получать бета-блокаторы ингибиторы АПФ и аспирин.

Умершие внезапно достоверно чаще имели ИМ в анамнезе, ФЖ в первые сутки заболевания и симптомы СН в день проведения вегетативных тестов.

### **6.3 ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании и во время вегетативных тестов. Изменения ЧСС во время тестов. Связь с прогнозом ВСС.**

#### **6.3.1 Изменения ЧСС во время приема Вальсальва (ОВ) и дыхания с частотой дыханий 6 в 1 мин (ДЧСС).**

В целом больные, умершие внезапно, имели достоверно более низкие средние значения ОВ и ДЧСС ([Таблица 4](#) (табл. 4)).

Для выбора значений показателей, которые позволяют разделить больных на лиц с высоким и низким риском ВСС, использовался анализ характеристической кривой. Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением являлись 1,13 для ОВ и 3,36 для ДЧСС. В группе больных с низкими значениями ОВ ( $<1,13$ ) и ДЧСС ( $<3,36$ ) доля умерших внезапно была достоверно выше, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 1). При сочетании низких значений ОВ и ДЧСС (отмечено в 12,2% случаев) частота ВСС составила 21,7% и достоверно превышала частоту ВСС у больных с более высокими значениями обоих показателей или с низким значением только одного из них.

Риск умереть внезапно при  $ОВ < 1,13$  был выше в 7,8 раз,  $ДЧСС < 3,36$  – в 4,7 раза ([Таблица 5](#)).

При дальнейшей характеристике выделенных факторов риска неблагоприятного исхода рассчитывались следующие прогностические характеристики:

чувствительность (доля больных с наличием фактора риска среди умерших внезапно)

специфичность (доля больных с отсутствием фактора риска среди тех, у кого ВСС не 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).

Чувствительность, специфичность, предсказующая ценность положительного и отрицательного результатов для низких значений ОВ, ДЧСС представлены в табл. 6. При изолированном использовании показателей предсказующая ценность положительного результата не достигала 12%. При учете обоих показателей предсказующая ценность положительного результата увеличилась до 21,7% при специфичности 89,9%.

**Вывод.** Изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в мин связаны с риском ВСС. Использование сочетания низких значений отношения Вальсальва ( $<1,13$ ) и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в мин ( $<3,36$ ) позволяет повысить предсказующую ценность положительного результата до 21,7%.

## 6.4 *Вариабельность ритма сердца.*

### 6.4.1 ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании.

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 (Таблица 4).

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для SDNN являлось 30 мс, общей мощности спектра -  $739 \text{ мс}^2$ , мощности в диапазонах VLF –  $294 \text{ мс}^2$ , LF –  $197 \text{ мс}^2$  и отношения мощностей LF/HF – 1,5. Доли умерших внезапно в группах больных с низкими (ниже разделительных) значениями SDNN, общей мощности спектра, мощностей в диапазонах VLF, LF и отношения мощностей LF/HF были достоверно выше, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 2, 3).

Низкие (ниже разделительных) значения указанных показателей были связаны с повышенным риском ВСС (табл. 5). Максимальный риск этого неблагоприятного исхода отмечен при значении мощности в диапазоне LF  $<197 \text{ мс}^2$  (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. 6. В целом предсказующая ценностью положительного результата составляла не более 15%.

**Вывод.** При изучении ВРС на коротких участках ЭКГ в покое в подостром периоде ИМ при частом использовании бета-адреноблокаторов для оценки риска ВСС на протяжении последующих двух лет предпочтительнее оценивать мощность в диапазоне LF. С неблагоприятным прогнозом в отношении ВСС связаны значения  $<197 \text{ мс}^2$ .

### 6.4.2 ВРС на коротких участках ЭКГ во время дыхания с частотой дыханий 15 в мин.

В группе умерших внезапно pNN50, а так же значения мощности в диапазонах LF и HF были достоверно ниже, чем у больных без этого неблагоприятного исхода (табл. 7). Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для pNN50 являлось 2,3, мощности в диапазоне LF –  $129 \text{ мс}^2$ , мощности в диапазоне HF –  $111 \text{ мс}^2$ . Доли умерших внезапно в группах больных с низкими (ниже разделительных) значениями pNN50 ( $<2,3$ ), мощностей в диапазонах LF ( $<129 \text{ мс}^2$ ) и HF ( $<111 \text{ мс}^2$ ) были достоверно выше, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 4).

Низкие значения всех трех показателей были связаны с повышенным риском ВСС (табл. 5). Максимальный риск этого неблагоприятного исхода отмечен для pNN50  $<2,3$  (отношение шансов 10,6; 95% границы доверительного интервала 2,5-44,8).

Данные о чувствительности, специфичности, предсказующей ценности положительного и отрицательного результатов для показателей ВРС на коротких участках ЭКГ во время контролируемого дыхания с частотой 15 в мин в отношении прогноза ВСС представлены в табл. 6. Предсказующая ценность положительного результата низкой ВРС во время этого теста не превышала 18%.



#### **6.4.3 ВРС на коротких участках ЭКГ во время дыхания с частотой дыханий 6 в мин.**

Показатели ВРС в группах умерших внезапно и не имевших такого неблагоприятного исхода достоверно не различались. Табл. 7.

**Вывод.** В изученной группе больных низкая ВРС на коротких участках ЭКГ во время контролируемого дыхания с частотой дыханий 15 в мин в конце первой недели после ИМ связана с повышенным риском ВСС в последующие 2 года. Наиболее информативными показателями являются низкие значения  $pNN50$  (<2,3).

#### **6.4.4 ВРС на коротких участках ЭКГ во время “активной” ортостатической пробы.**

В группе умерших внезапно  $pNN50$ , общая мощность спектра, мощности в диапазонах LF и HF были достоверно ниже, чем у больных, не имевших этого неблагоприятного исхода (Таблица 8). По другим изученным показателям ВРС группы достоверно не различались.

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для  $pNN50$  являлось 2,5, общей мощности спектра –  $1021 \text{ мс}^2$ , мощности в диапазоне LF –  $229 \text{ мс}^2$ , мощности в диапазоне HF –  $65 \text{ мс}^2$ . Доли умерших внезапно в группах больных с низкими (ниже разделительных) значениями  $pNN50$ , общей мощности спектра, мощностей в диапазонах LF и HF были достоверно выше, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 5).

**Низкие значения каждого из указанных показателей ВРС были связаны с повышенным риском ВСС (Таблица 5). При этом наиболее тесно с этим неблагоприятным исходом оказались связаны низкие значения мощности в диапазоне высоких частот (HF <65  $\text{мс}^2$ ): отношение шансов 23,1; 95% границы доверительного интервала 4,9-108,3. Кривые времени наступления ВСС (Каплан-Мейера) для больных с низкими значениями HF <65  $\text{мс}^2$  и более высокими (HF >65  $\text{мс}^2$ ) представлены на рис. 6.**

Предсказуемая ценность положительного результата для низких значений  $pNN50$ , общей мощности спектра и мощности в диапазоне LF была низкой и не превышала 11%. Наибольшее значение этого показателя отмечено для мощности в диапазоне HF <65  $\text{мс}^2$  – 29% (табл. 6).

**Вывод.** В изученной группе больных низкая ВРС на коротких участках ЭКГ во время “активной” ортостатической пробы в конце первой недели после ИМ связана с повышенным риском ВСС в последующие 2 года. Наиболее информативными показателями являются низкие значения мощности в диапазоне HF (<65  $\text{мс}^2$ ).

### **6.5 Сравнение значения для прогноза ВСС после перенесенного инфаркта миокарда различных вегетативных тестов и способов оценки их результатов.**

Среди изученных рефлекторных тестов и способов оценки их результатов показателями, независимо связанными с повышенным риском ВСС оказались низкая мощность в диапазоне HF (<65  $\text{мс}^2$ ) во время “активной” ортостатической пробы (отношение шансов 28,8; 95% границы доверительного интервала 4,1-104,2;  $p=0,0001$ ) и ОВ <1,13 (отношение шансов 6,0; 95% границы доверительного интервала 1,02-34,3;  $p=0,04$ ) (табл. 9). При этом наибольшее прогностическое значение имела низкая мощность в диапазоне HF во время активной ортостатической пробы (максимальное отношение шансов, более высокая предсказуемая ценность положительного результата). Сочетание HF <65  $\text{мс}^2$  во время ортостатической пробы и ОВ <1,13 увеличило предсказуемую ценность положительного результата до 50% и отношение шансов ВСС до

34,9 (95% границы доверительного интервала 6,7-181,6;  $p=0,0001$ ). Кривые времени наступления ВСС (Каплан-Мейера) для больных с различным сочетанием значений этих показателей представлены на рис.7.

Вывод. Среди различных вегетативных тестов и способов оценки их результатов низкая ВРС во время “активной” ортостатической пробы ( $HF < 65 \text{ мс}^2$ ) наиболее тесно связана с риском ВСС после перенесенного ИМ. Сочетание  $HF < 65 \text{ мс}^2$  во время ортостатической пробы и  $ОВ < 1,13$  позволяет существенно увеличить предсказующую ценность положительного результата (до 50%).

## 7 Заключение.

В конце первой недели ИМ у больных без тяжелой сердечной недостаточности, при частом использовании бета-адреноблокаторов среди простых неинвазивных рефлекторных тестов наиболее тесно с риском ВСС в течении 2-х лет после ИМ связаны результаты “активной” ортостатической пробы. Прогностически неблагоприятными являются значения мощности в диапазоне  $HF$  во время пробы  $< 65 \text{ мс}^2$ . Сочетание этого показателя с низким  $ОВ$  во время пробы Вальсальва ( $< 1,13$ ) позволяет увеличить предсказующую ценность положительного результата до 50%.

**Прогностическое значение низкой ВРС на коротких участках ЭКГ во время ортостатической пробы было выше, чем в покое при произвольном дыхании.**

При отсутствии возможности анализа ВРС для прогноза ВСС после ИМ может использоваться сочетание  $ОВ$  и  $\Delta ЧСС$  во время дыхания с частотой 6 в мин. Однако предсказующая ценность положительного результата при таком подходе заметно ниже (21,7%), чем при использовании сочетания низких значений мощности в диапазоне  $HF$  во время “активной” ортостатической пробы с низким  $ОВ$  (50%).

## 8 Приложение

Таблица 1.

**Методы оценки variability ритма сердца на коротких участках ЭКГ во время рефлекторных тестов.**

Показатель	Определение	Интерпретация
RRNN, мс	Средняя длительность интервалов R – R	Средняя частота сокращения сердца.
SDNN, мс	Стандартное отклонение интервалов R-R	Отражают симпатические и парасимпатические влияния на деятельность синусового узла. Характеризуют variability ритма сердца в целом.
pNN50 (%)	Доля соседних синусовых интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс	Характеризуют преимущественно парасимпатическую активность.
RMSSD, мс	Среднеквадратичное различие между длительностью соседних интервалов R-R	
TP, мс <sup>2</sup>	Общая мощность спектра (0,003-0,40 Гц)	Отражают симпатические и парасимпатические влияния на деятельность синусового узла. Характеризует variability ритма сердца в целом.
VLF, мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц)	Физиологическая интерпретация до настоящего времени не ясна
LF, мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц)	Характеризует преимущественно симпатическую активность.
HF, мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,40 Гц)	Отражает парасимпатические влияния на деятельность синусового узла.
LF/HF	Отношение значений мощностей в абсолютных значениях	Оценивает соотношение симпатических и парасимпатических влияний на деятельность синусового узла.

Таблица 2.

**Причины преждевременного прекращения вегетативных проб.**

Вегетативная проба	Причины	Число больных
Активная ортостатическая проба	Симптоматическая ортостатическая гипотензия	5
Прием Вальсальва	Не достигли давления 40 мм.рт.ст.	3
Дыхание 6 в 1 мин	Чувство нехватки воздуха	3
	Кашель	1
Дыхание 15 в 1 мин	Кашель	1
	Загрудинная боль	1

Таблица 3.

**Клиническая характеристика больных, основное лечение в день тестов и сравнение больных, умерших внезапной сердечной смертью (ВСС+) и не имевших такого исхода (ВСС-)**

Показатель	всего, n=188	ВСС-, n=179	ВСС+, n=9	p
Возраст, лет *	60,6±9,8	60,4 ± 9,7	64,9 ± 9,9	нд
Количество мужчин	128 (67,7)	123 (68,7)	5 (55,6)	нд
<b>В анамнезе</b>				
ИМ	42 (22,2)	37 (20,7)	5 (55,6)	0,04
СН	22 (11,7)	20 (11,2)	2 (22,2)	нд
Стенокардия	100 (52,9)	92 (51,4)	8 (88,9)	нд
Сахарный диабет	27 (14,3)	25 (14,0)	2 (22,2)	нд
<b>Течение настоящего ИМ</b>				
Появление пат. зубца Q на ЭКГ	156 (82,5)	148 (82,7)	8 (88,9)	нд
СН в остром периоде	48 (25,4)	45 (25,1)	3 (33,3)	нд
Фибрилляция желудочков	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (22,2)	0,002
ЧСС при поступлении	79,6±18,8	79,4±18,9	83,7±18,3	нд
Постинфарктная стенокардия	38 (20,1)	34 (19,0)	4 (44,4)	нд
Тромболитическая терапия	81 (42,9)	79 (44,1)	2 (22,2)	нд
<b>Состояние в день тестов</b>				
Симптомы СН	53 (28,0)	47 (26,3)	6 (66,7)	0,02
КСР	4,5±0,8	4,5±0,9	4,7±0,6	нд
КДР	5,8±0,7	5,8±0,7	5,9±0,6	нд
ФВЛЖ < 40%	73 (38,6)	67 (37,4)	6 (66,7)	нд
<b>Основное лечение в день тестов</b>				
Аспирин	187 (98,9)	178 (99,4)	9 (100,0)	нд
β-блокаторы	176 (93,1)	167 (93,3)	9 (100,0)	нд
Ингибиторы АПФ	178 (94,7)	169 (94,4)	9 (100,0)	нд

Примечания: указаны число больных, процент от их количества в группе. \* - указана  $m \pm SD$ , нд - различия не достоверны, ИМ- инфаркт миокарда, АПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СН - сердечная недостаточность, КСР - конечный систолический размер, КДР - конечный диастолический размер, ФВЛЖ – общая фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4.

**ВРС на коротких участках ЭКГ в покое, изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в 1 мин.**

Показатели	ВСС-, n=179	ВСС+, n=9	p
<b>Короткие участки ЭКГ лежа на спине в покое</b>			
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
pNN 50%*	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
<b>Изменения ЧСС во время приема Вальсальва и дыхания с частотой 6 в 1 мин.</b>			
Ln ΔЧСС*	1,23 ± 0,17	1,10 ± 0,05	0,0001
OB*	1,73 ± 0,61	1,25 ± 1,00	0,03

Таблица 5.

**Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов низких значений показателей variability ритма сердца в покое, во время рефлекторных тестов, отношения Вальсальва и ΔЧСС при дыхании с частотой 6 в 1 мин в отношении ВСС после ИМ.**

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказуемая ценность положительного результата, %	Предсказуемая ценность отрицательного результата, %
<b>5 мин ЭКГ, дыхание с частотой 15 в 1 мин</b>				
pNN50 <2,3	67	84	18	98
LF <129 мс <sup>2</sup>	78	73	13	99
HF <111 мс <sup>2</sup>	56	86	17	97
<b>5 мин ЭКГ, активная ортостатическая проба</b>				
pNN50 <2,5	88	58	9	99
TP <1021 мс <sup>2</sup>	50	81	11	97
LF <229 мс <sup>2</sup>	75	73	8	99
HF < 65 мс <sup>2</sup>	63	93	29	98
<b>Дыхание с частотой 6 в 1 мин</b>				
ΔЧСС <3,36	56	79	12	97
<b>Прием Вальсальва</b>				
ОВ <1,13	78	69	12	98
<b>Короткие участки ЭКГ лежа на спине в покое</b>				
DNN <30 мс	56	81	13	97
TP <739 мс <sup>2</sup>	56	84	15	85
VLF <294 мс <sup>2</sup>	56	80	13	88
LF <197 мс <sup>2</sup>	89	74	15	85
LF/HF <1,5 мс <sup>2</sup>	89	63	11	89

Примечания. ОВ – отношение Вальсальва, ΔЧСС – разница ЧСС во время различных фаз дыхания с частотой 6 в 1 мин.

Таблица 6.

**Вариабельность ритма сердца в покое, во время рефлекторных тестов, отношение Вальсальва, ΔЧСС при дыхании с частотой 6 в 1 мин и риск внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда: результаты однофакторного регрессионного анализа.**

Показатели ВРС	ОШ (95% ДИ)	P
<b>5 мин ЭКГ, дыхание с частотой 15 в 1 мин</b>		
pNN50 <2,3	10,6 (2,5; 44,8)	0,001
LF <129 мс <sup>2</sup>	9,6 (1,9-47,9)	0,006
HF <111 мс <sup>2</sup>	7,9 (2,0-31,6)	0,003
<b>5 мин ЭКГ, активная ортостатическая проба</b>		
pNN50 <2,5	9,6 (1,2-79,7)	0,04
TP <1021 мс <sup>2</sup>	4,2 (1,01-17,8)	0,049
LF <491 мс <sup>2</sup>	8,1 (1,6-41,6)	0,01
HF <65 мс <sup>2</sup>	23,1 (4,9-108,3)	0,0001
<b>Дыхание с частотой 6 в 1 мин</b>		
ΔЧСС <3,36	4,7 (1,2-18,4)	0,03
<b>Прием Вальсальва</b>		
ОВ <1,13	7,8 (1,6-39,0)	0,01
<b>Короткие участки ЭКГ лежа на спине в покое</b>		
SDNN <30 мс	5,5 (1,4; 21,7)	0,01
TP <739 мс <sup>2</sup>	6,5 (1,6-25,5)	0,01
VLF <294 мс <sup>2</sup>	5,1 (1,3-20,1)	0,02
LF <197 мс <sup>2</sup>	23,1 (2,8-189,5)	0,003
LF/HF <1,5	6,0 (1,2-30,0)	0,03

Примечания: \* за низкие приняты значения показателей ниже разделительных, полученных при анализе характеристической кривой. ОВ – отношение Вальсальва, ΔЧСС – разница ЧСС во время различных фаз дыхания с частотой 6 в 1 мин. ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% границы доверительного интервала.

Таблица 7.

Сравнение средней длительности интервалов R-R и variability ритма сердца во время контролируемого дыхания с частотой 15 и 6 в 1 мин у больных, умерших внезапно (ВСС+), и не имевших этого исхода (ВСС-) после перенесенного инфаркта миокарда.

Показатели ВРС	ВСС-, n=179	ВСС+, n=9	p
<b>Дыхание с частотой 15 в 1 мин.</b>			
RRNN, мс	1072±170,3	1035±84,0	0,5
Ln SDNN	3,6±0,4	3,3±0,3	0,1
Ln RMSSD	3,6±0,5	3,3±0,3	0,06
pNN50*	10,8 (4,0; 21,7)	1,9 (1,2; 9,5)	0,01
Ln TP	7,0±0,9	6,6±0,6	0,2
Ln VLF	5,8±1,1	5,7±0,7	0,8
Ln LF	5,4±1,1	4,7±0,6	0,005
Ln HF	5,7±0,9	5,0±0,7	0,04
LF/HF*	0,8 (0,5; 1,3)	0,7 (0,4; 1,3)	0,7
<b>Дыхание с частотой 6 в 1 мин.</b>			
RRNN, мс	1068±173,1	1022±100,4	0,5
Ln SDNN	3,8±0,5	3,6±0,5	0,3
Ln RMSSD	3,7±0,5	3,5±0,6	0,3
pNN50*	12,7 (3,7; 23,5)	4,9 (0,5; 15,3)	0,1
Ln TP	7,5±1,1	7,2±1,1	0,4
Ln VLF	6,0±1,1	5,7±1,2	0,5
Ln LF	6,7±1,2	6,0±1,4	0,1
Ln HF	5,6±1,0	5,3±1,0	0,5
LF/HF*	3,7 (2,0; 6,0)	2,5 (0,7; 4,5)	0,2

Примечания: указаны m±SD; \* указана медиана (25-й и 75-й квартили распределения показателя).



**Таблица 8.**

**Сравнение средней длительности интервалов R-R и variability ритма сердца во время активной ортостатической пробы у больных, умерших внезапно (BCC+), и не имевших этого исхода (BCC-) после перенесенного инфаркта миокарда.**

Показатели ВРС	BCC-, n=179	BCC+, n=9	p
RRNN, мс	956±170,1	954±91,0	1,0
Ln SDNN	3,8±0,4	3,5±0,4	0,051
Ln RMSSD	3,3±0,5	3,1±0,3	0,3
pNN50*	3,4 (0,9; 10,1)	0,5 (0,3; 2,2)	0,04
Ln TP	7,6±0,9	7,0±0,8	0,045
Ln VLF	7,0±0,9	6,4±0,9	0,1
Ln LF	6,0±1,0	5,3±0,8	0,03
Ln HF	5,1±0,8	4,4±0,7	0,03
LF/HF*	2,8 (1,7; 4,9)	2,4 (1,7; 3,3)	0,4

Примечания: указаны  $m \pm SD$ ; \* указана медиана (25-й и 75-й квартили распределения показателя).

**Таблица 9.**

**Независимые предикторы внезапной сердечной смерти на протяжении 2 лет после инфаркта миокарда среди неинвазивных сердечно-сосудистых рефлексорных тестов.**

Показатели ВРС	ОШ (95% ДИ)	p
5 мин ЭКГ, активная ортостатическая проба		
HF <65 мс <sup>2</sup>	28,8 (4,1-104,2)	0,0001
Прием Вальсальва		
ОВ <1,13	6,0 (1,02-34,3)	0,04

Примечания. ОВ – отношение Вальсальва, ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% границы доверительного интервала.

Рис. 1. Доля умерших внезапно среди больных с низкими (<3,36) и высокими (>3,36) значениями разницы ЧСС при контролируемом дыхании ( $\Delta$ ЧСС) и среди больных с низкими (<1,13) и высокими (>1,13) значениями отношения Вальсальва (ОВ).

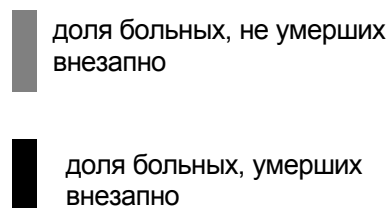
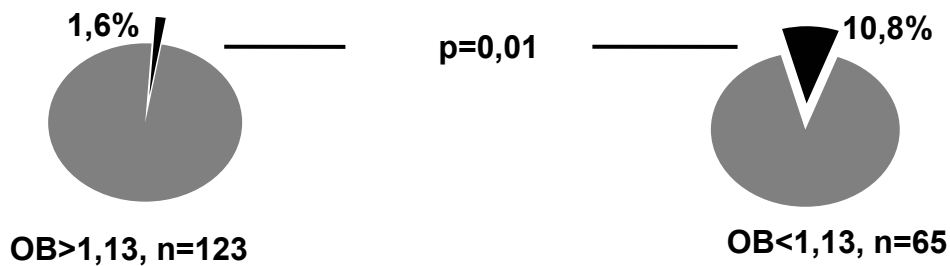
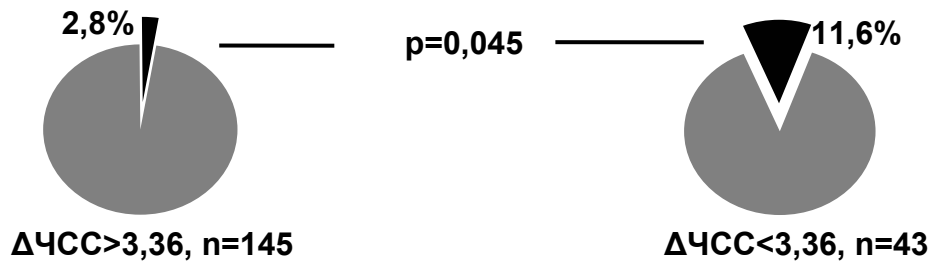
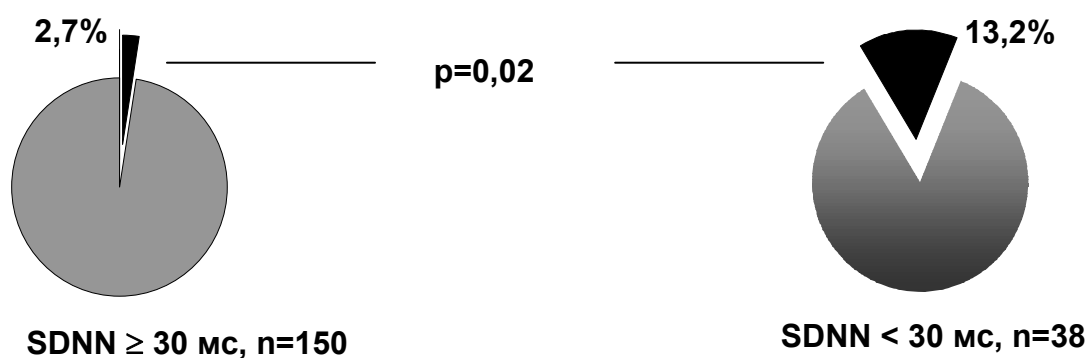
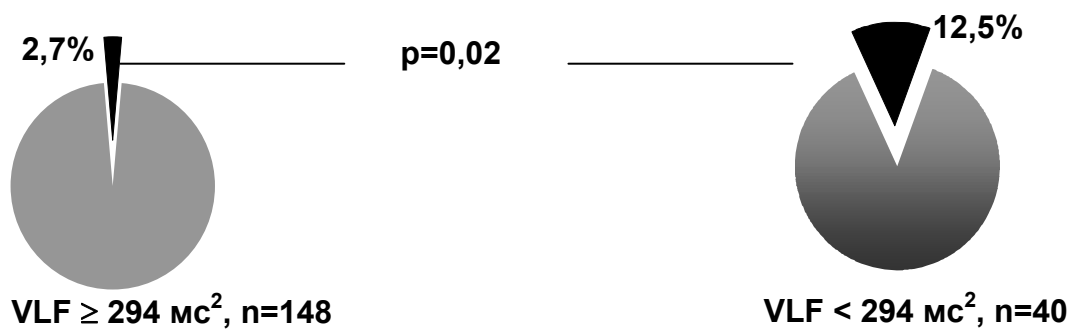
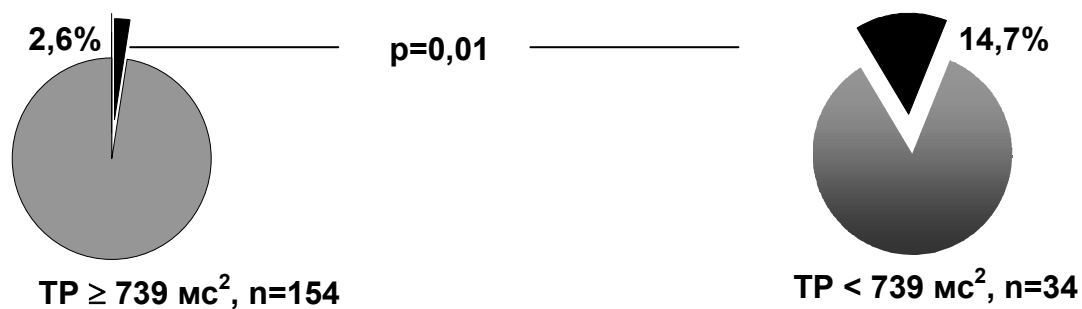


Рис. 2. Доля умерших внезапно среди больных с высокими и низкими значениями общей мощности спектра (TP), мощности в диапазонах очень низких частот (VLF) и SDNN. Оценка ВРС на 15-мин ЭКГ в покое.



■ доля больных, не умерших внезапно

■ доля больных, умерших внезапно

Рис. 3. Доля умерших внезапно (ВСС+) среди больных с высокими и низкими значениями мощности в диапазонах низких частот (LF) и отношения мощностей в диапазонах LF/HF. ЭКГ 15 мин. в покое.

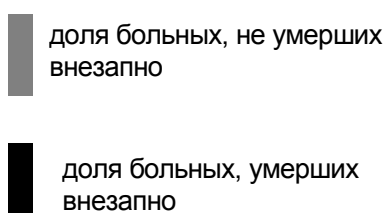
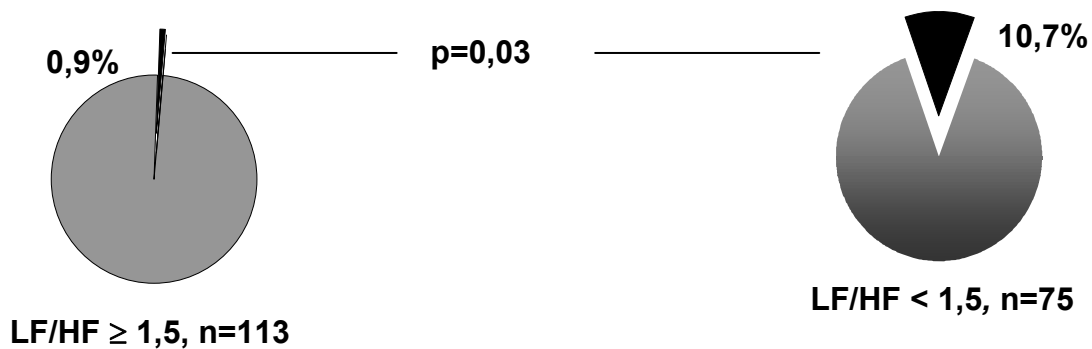
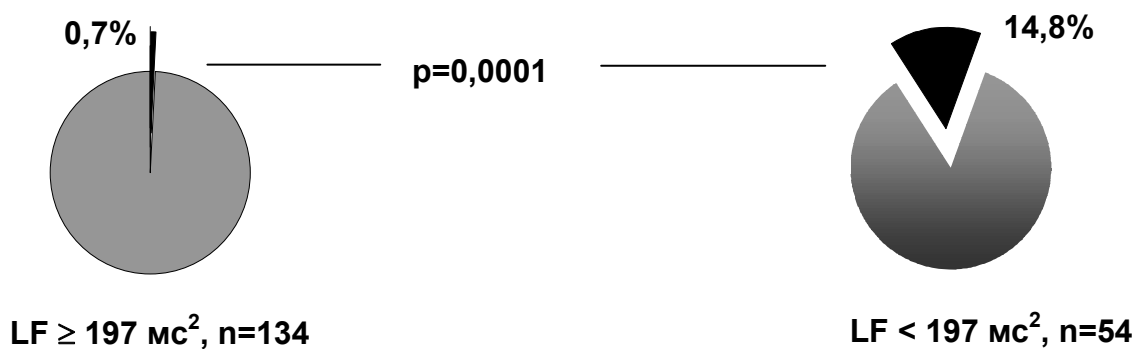


Рис. 4. Доля умерших внезапно (ВСС+) среди больных с высокими и низкими значениями рNN50, мощности в диапазонах низких (LF) и высоких частот (HF). Оценка ВРС на 5-мин ЭКГ при дыхании с частотой дыхания 15 в 1 мин.

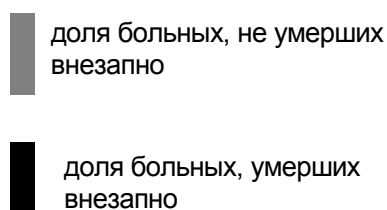
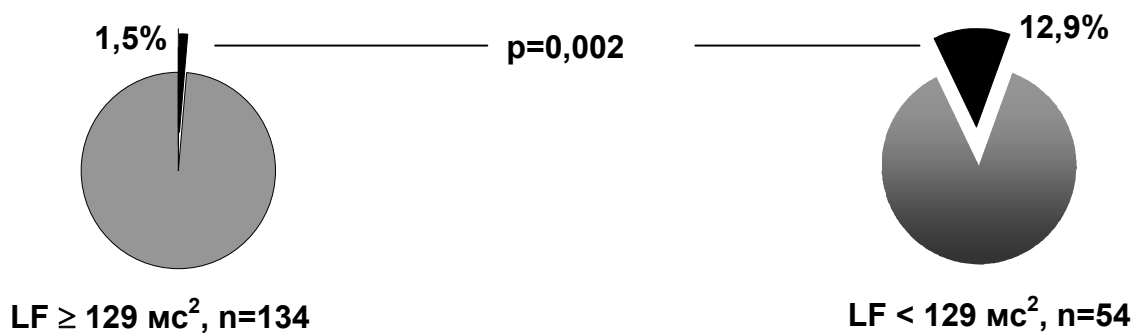
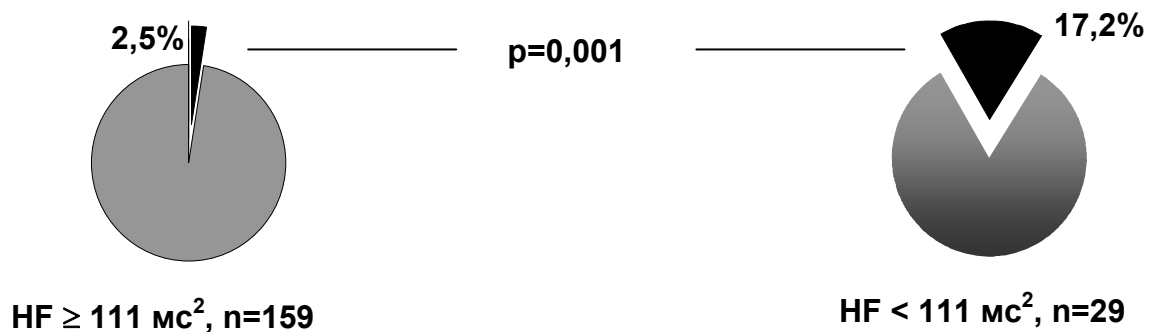
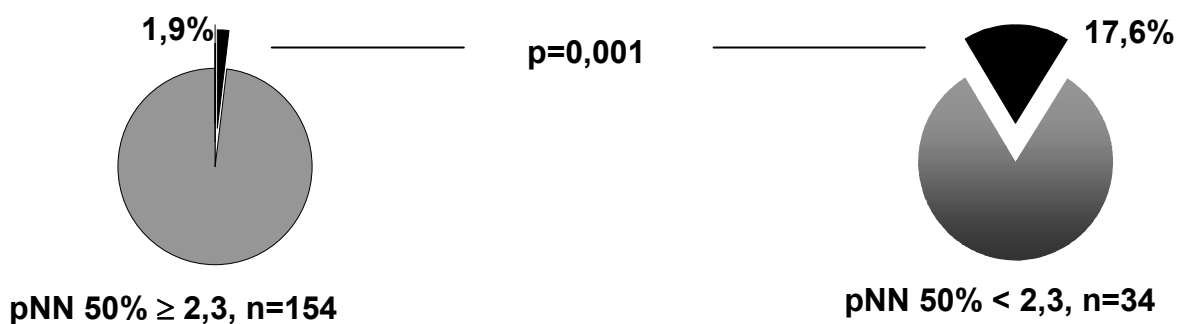


Рис. 5. Доля умерших внезапно среди больных с высокими и низкими значениями рNN50, общей мощности спектра (TP), мощности в диапазонах низких (LF) и высоких частот (HF). Оценка ВРС на 5-мин ЭК во время активной ортостатической пробы.

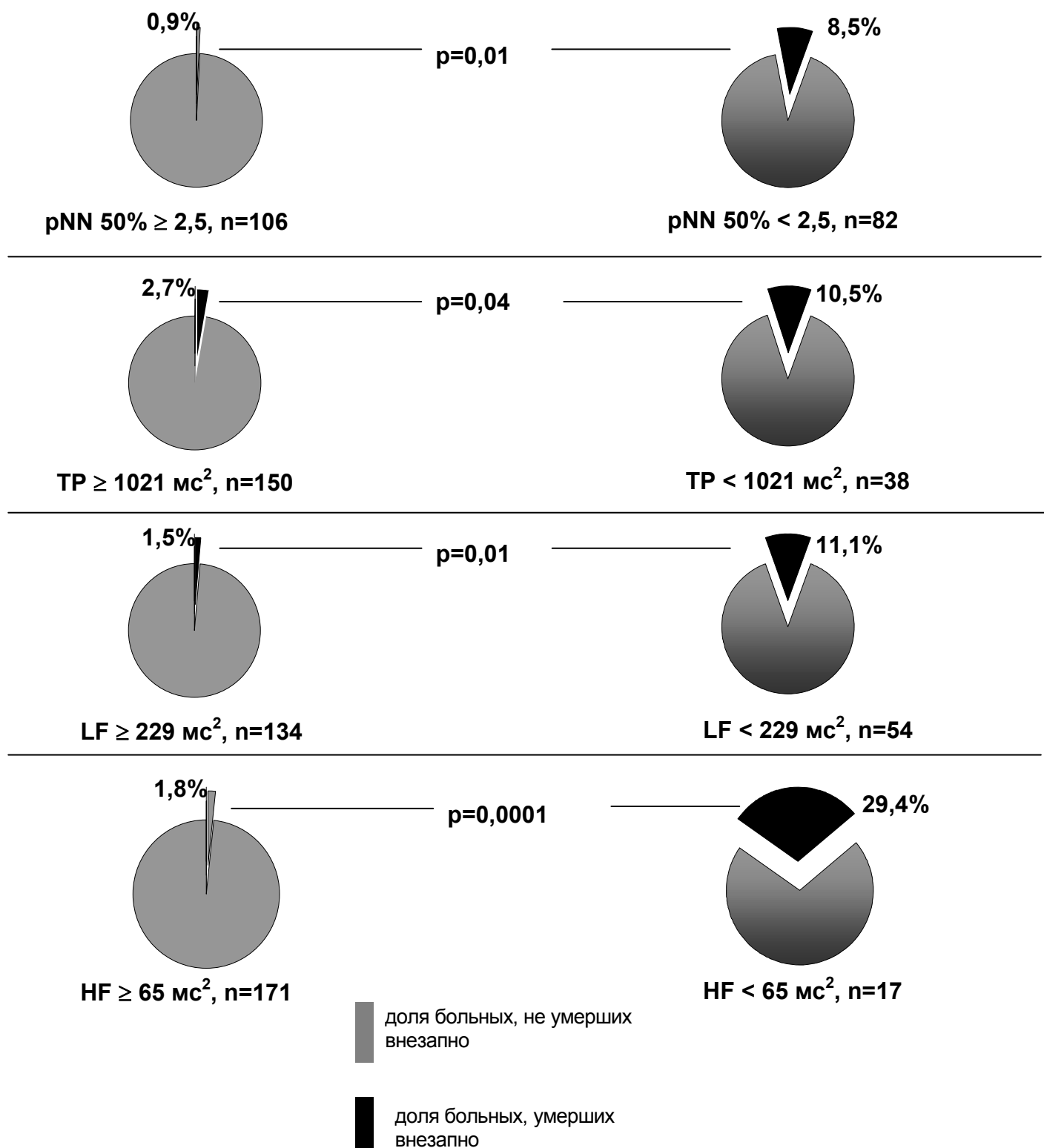
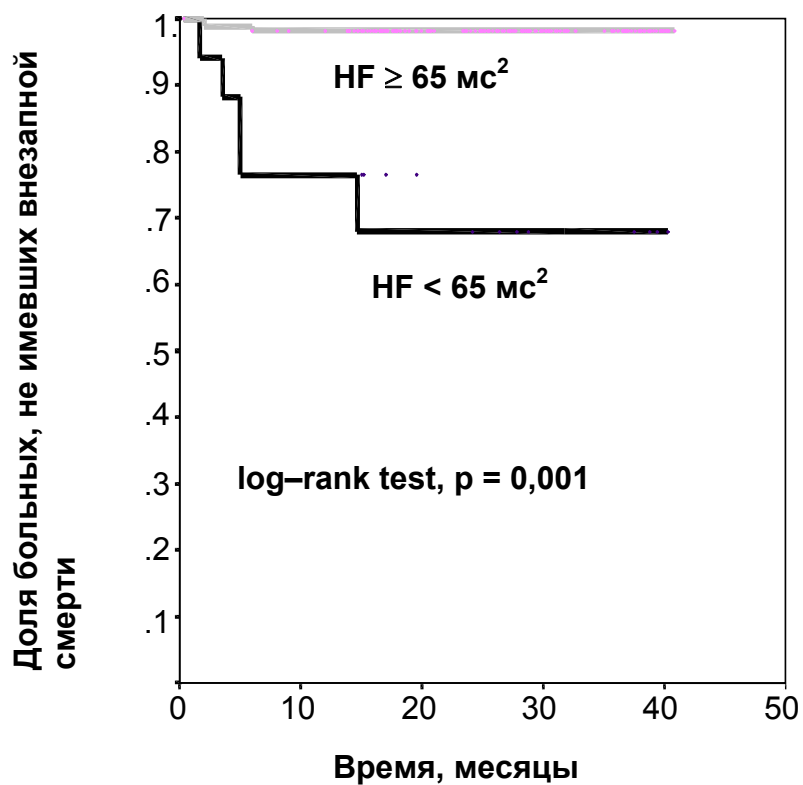


Рис. 6. Кривые времени наступления внезапной сердечной смерти после ИМ в течении 2-х лет наблюдения у больных с низкими и высокими значениями мощности в диапазоне высоких частот (HF) во время ортопробы



**Рис. 7. Кривые времени наступления внезапной сердечной смерти после ИМ в течении 2-х лет наблюдения у больных с низкими значениями обоих показателей HF во время ортопробы и ОВ и низким значением только одного из показателей**

