

Е.В.Шляхто, Э.Р.Бернгардт, Е.В.Пармон, А.А.Цветникова

ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

НИИ Кардиологии им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Рассматриваются современные представления о турбулентности сердечного ритма: механизмах ее формирования, способах оценки, значении при заболеваниях сердца, а также анализируется прогностическая значимость ее патологических параметров как предикторов внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: турбулентность сердечного ритма, начало турбулентности, наклон турбулентности, барорефлекс, риск-предикторы, внезапная сердечная смерть.

The current conceptions of the turbulence of cardiac rhythm, mechanisms of its development, methods of evaluation, and its significance for cardiac diseases are considered as well as its pathologic indices value as predictors of sudden cardiac death was analyzed.

Key words: turbulence of cardiac rhythm, onset of turbulence, incidence of turbulence, baroreflex, predictors of risk, sudden cardiac death

Метод электрокардиографии (ЭКГ) на сегодняшний день остается самым простым и доступным способом анализа электрической деятельности сердца. Использование ЭКГ в таких исследованиях как нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование (ХМ), электрофизиологическое исследование, значительно расширило возможности ставшей уже рутинной методики. На ее основе базируются способы диагностики, в которых количественные критерии позволяют выявить закономерности, невидимые при обычном анализе ЭКГ.

Это - оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР), корреляционная ритмография, сигнал-усредненная ЭКГ, которые позволяют не только говорить об электрических процессах, происходящих в сердце, но и оценивать влияние автономной нервной системы на них. Изучение изменений на ЭКГ, сопряженных с желудочковой эктопией, анализ их взаимосвязи с вегетативной регуляцией создает предпосылки для разработки новых способов диагностики риск-стратификационных маркеров. В настоящее время одним из способов прогнозирования внезапной смерти стала оценка показателей турбулентности сердечного ритма.

Было замечено, что за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) следуют короткие колебания продолжительности синусового цикла (RR интервалов). Этот феномен впервые был описан исследовательской группой под руководством G.Schmidt [1] в 1999 году, в дальнейшем он и послужил основой понятия «турбулентность сердечного ритма» (ТСР). Итак, термин ТСР применяется для описания краткосрочных колебаний в продолжительности синусового цикла, которые следуют после ЖЭ. Обычно сразу после ЖЭ синусовый ритм учащается и затем вновь замедляется, приходя к исходным значениям (рис. 1).

Группой G.Schmidt [1] были предложены два показателя ТСР: это начало турбулентности - (turbulence onset) (ТО) и наклон турбулентности - (turbulence slope) (TS). ТО - это величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭ, а TS - это интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением.

© Е.В.Шляхто, Э.Р.Бернгардт, Е.В.Пармон, А.А.Цветникова

Показатель ТО рассчитывается, как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых RR интервалов, следующих за ЖЭ, и последних двух синусовых RR интервалов перед ЖЭ к сумме двух синусовых RR интервалов до ЖЭ, выраженное в процентах. Для расчета ТО используется следующая формула:

$$TO(\%) = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_3 + RR_2)}{(RR_3 + RR_2)} \times 100,$$

где RR_2 и RR_3 - первый и второй синусовые RR интервалы, предшествующие эктопическому комплексу; RR_1 и RR_2 - первый и второй синусовые RR интервалы, следующие после компенсаторной паузы.

Для определения TS (мс/RR) рассчитывается наклон изменений RR интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 RR интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой (RR[1]~RR[5], RR[2]~RR[6] ... RR[16]~RR[20]). За значение TS принимается максимальный положительный регрессионный наклон (рис. 2).

Значения $TO < 0\%$ и $TS > 2,5$ мс/RR считаются нормальными, а $TO > 0\%$ и $TS < 2,5$ мс/RR - патологическими.

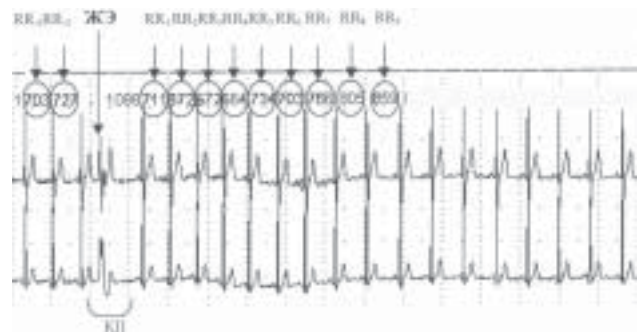


Рис. 1. Пример турбулентности сердечного ритма по данным системы холтеровского мониторирования «Кардиотехника-4000» (ИНКАРТ, Россия). Частота дискретизации 128 Гц. RR_3 и RR_2 - RR интервалы перед желудочковой экстрасистолой. Вслед за компенсаторной паузой (КП) наблюдается ускорение сердечного ритма ($RR_2 > RR_1 > RR_2 > RR_3 > RR_4$), затем его замедление ($RR_6 < RR_8 < RR_9$).

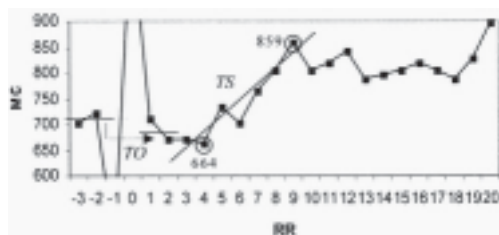


Рис. 2. Пример расчетов показателей ТСР: TO - начало турбулентности, TS - наклон турбулентности. Выбран максимальный положительный регрессионный наклон RR[4]–RR[8]. Объяснение в тексте.

Учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением, считается физиологичным ответом на ЖЭ. В то же время единых стандартов измерения показателей ТСР нет.

В исследованиях лаборатории G.Schmidt для расчета ТСР используются записи ЭКГ, которые содержат 3-5 синусовых RR интервалов, идущих подряд до ЖЭ и 15-20 интервалов, следующих за компенсаторной паузой [2, 3]. Показатели ТСР могут быть измерены для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением [4], кроме того допускается усреднение для групп ЖЭ, удовлетворяющих каким-либо критериям отбора, например, нормализованному интервалу сцепления [2]. Из анализа исключаются RR, соответствующие следующим показателям: интервалы <300 мс, >2000 мс, с разницей между предшествующими синусовыми интервалами >200 мс, с отличием >20% от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов.

Кроме того, к оценке ТСР допускаются те записи ЭКГ, в которых имеются ЖЭ с индексом преждевременности >20% и постэкстрасистолическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более. Феномен ТСР наблюдается не только после эктопических эпизодов, он также может быть индуцирован (т.н. «индуцированная» ТСР) внутрисердечной стимуляцией в условиях электрофизиологической лаборатории [4, 5, 6, 7, 8] или у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) или кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) [9].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТСР

Попытка объяснить механизм ТСР и двух основных её параметров сводится к следующему [10]:

Феномен TO связан с тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия (ПД). Преждевременное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка-Старлинга). Это, в свою очередь, снижает уровень АД, приводя к активизации аортальных и каротидных барорецепторов и через барорефлекторную дугу к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Десинхронизация сокращений желудочков при ЖЭ также имеет определенное значение.

Феномен TS можно объяснить так: с момента компенсаторной паузы медленные ионные каналы кардио-

миоцитов полностью восстанавливаются, что ведет к удлинению ПД, увеличению ударного объема, повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования), а увеличенное АД через барорефлекс снижает ЧСС. Таким образом, формирование ТСР схематично можно представить следующей последовательностью: ЖЭ вызывает компенсаторную паузу вследствие чего снижается АД, что через барорефлекс вызывает рост ЧСС и увеличение АД, которое (через барорефлекс) приводит к снижению ЧСС.

В работе A.Voss с соавт. показана сопоставимость записей ЭКГ и АД у здоровых субъектов [11]. Из анализа ЭКГ в этих исследованиях следует, что вслед за ЖЭ наблюдается укорочение RR интервалов, а затем их удлинение. При этом вызванные ЖЭ изменения АД схожи с ТСР, определенной по RR интервалам. После компенсаторной паузы, как систолическое, так и диастолическое АД повышается ко 2-му удару, а затем медленно снижается, возвращаясь к исходным значениям. Если такое поведение АД типично для нормального ответа, то ТСР полностью отражает турбулентность АД.

В отличие от описанного в общих чертах механизма, некоторые аспекты ТСР остаются невыясненными. Большинство вопросов касаются симпатовагального баланса. Так, остается спорным ответ на вопрос, что происходит при учащении синусового ритма, определяемого ТО: уходят вагусные влияния или активизируется симпатическая? И в каком соотношении находятся эти системы при замедлении синусового ритма, определяемого показателем TS?

Ответы на эти вопросы крайне важны, т.к. они могут стать путем к пониманию ТСР, как предиктора сердечной смерти и, следовательно, её профилактики. В некоторых исследованиях получены косвенные доказательства преобладания вагусных влияний на ТСР, одним из которых является факт устранения феномена ТСР атропином [7, 12], в то время как введение эсмолола не влияло на показатели ТСР [13]. Возможно, это объясняет сохранение прогностической значимости данного показателя у пациентов, получающих β -адреноблокаторы [14], хотя до сих пор существуют противоречивые данные об их влиянии на ТСР.

Математическая модель показала, что β -адреноблокаторы снижают значения TS, хотя не влияют на ТО [15]. Однако до того как делать какие-либо заключения, необходимо учитывать т.н. феномен акцентуированного антагонизма. Симпатический и парасимпатический эффекты не просто дополняют друг друга: один компонент не может существовать без другого, при уменьшении тонуса одного, снижается активность другого. К примеру, вагусные эффекты сильнее выражены при активизации симпатического тонуса, чем при его снижении. Следовательно, вклад активности симпатической нервной системы в явление ТСР у здоровых лиц не может быть точно определен на основании исследований с использованием атропина и β -адреноблокаторов. Тот факт, что значения TS и ТО являются независимыми факторами риска сердечной смерти, также говорит о том, что ТСР не может быть объяснена только вагусными влияниями.

Различные симпатовагальные влияния на ТСР проявляются двунаправленными изменениями в АД, наблю-

даемыми при ЖЭ с компенсаторной паузой. А что происходит с ТСР, если компенсаторной паузы не наблюдается как, например, при предсердной экстрасистоле (ПЭ) или при интерполированной ЖЭ? Характеристика ТСР при интерполированных ЖЭ до конца еще не изучена, а в отношении ПЭ проведенные исследования показали, что и в этом случае прослеживается ТСР [16, 17]. При изучении 227 ПЭ при ХМ у 10 здоровых субъектов было выявлено, что значение TS при ПЭ было значительно ниже (17 ± 1 , $p < 0,001$), чем значение TS (26 ± 2) при ЖЭ в сопоставимой группе [17].

Эти результаты предполагают отсутствие влияния компенсаторной паузы в формировании ТСР, а небольшое значение TS в случаях ПЭ определяется незначительным уменьшением АД вследствие сохранения последовательности в сокращении сердца. С другой стороны A. Voss с соавт. показали, что при наличии компенсаторной паузы значения ТСР были снижены, а уровень АД был выше у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в сравнении со здоровыми лицами из группы контроля [11, 18]. Основываясь на этих данных, авторы заключили, что повышенное АД в течение компенсаторной паузы у пациентов с кардиомиопатией нивелирует любые эффекты низкого АД после ЖЭ на ЧСС и, таким образом, снижает значения ТСР.

ТСР КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТНОСТИ

В исследовании G. Schmidt с соавт. [1] для определения границы между нормальными и патологическими значениями ТСР (TS=2,5 мс/RR, TO=0%) использовались записи ХМ 100 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с частыми ЖЭ. Оценка проводилась как минимум через 3 месяца после острого ИМ. Выявленные таким образом значения ТСР были применены к записям ХМ 1191 пациентов в постинфарктном периоде, участвовавших в 2 крупных клинических исследованиях: группа плацебо из European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT, n=614) и Multicentre Post Infarction Program (MPIP, n=577). ХМ проводилось на 2-й или 3-й неделе от момента возникновения ИМ.

В течение периода наблюдения (21 месяц EMIAT и 22 месяца MPIP) было зарегистрировано 162 смерти (13,6%). В отношении общей смертности, как конечной точки, однофакторный анализ показал, что параметр TS был наисильнейшим стратифицирующим фактором риска в EMIAT (относительный риск 2,7), в то время как значение TS было вторым по силе стратифицирующим фактором риска в MPIP (относительный риск 3,5) после фракции выброса (ФВ) (ФВ<30%).

В EMIAT многофакторный анализ выявил, что перенесенный в прошлом ИМ, значения TO, TS, ФВ и ЧСС>75 ударов в минуту были независимыми предикторами, а в MPIP независимыми факторами стали ФВ и TS, в отличие от таких показателей, как ЧСС, вариабельность сердечного ритма (BCP) (триангулярный индекс <20), пожилой возраст (>65 лет), наличие перенесенного ИМ в анамнезе, аритмии по данным ХМ (>9 ЖЭ за час или неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)). Проведенный многофакторный анализ также показал, что комбинация патологических значений TS и TO была наиболее сильным фактором риска как в EMIAT (относительный

риск 3,2 при доверительном интервале 95%), так и в MPIP (относительный риск 3,2 при доверительном интервале 95%). В исследовании EMIAT двухлетняя летальность составила 9% у пациентов с нормальными значениями ТСР, 18% - с патологическим значением TO или TS и 34% - у пациентов с патологической комбинацией TO и TS. Схожие показатели были получены в исследовании MPIP (9%, 15%, 32%, соответственно).

Для изучения ТСР, как предиктора остановки сердца были использованы данные исследования Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction (ATRAMI) [19]. В него включались пациенты, перенесшие ИМ, с меньшим риском сердечной смерти в сравнении с EMIAT, где участвовали пациенты с ФВ <40%, и MPIP, в котором пациентам проводилась тромболитическая терапия. Конечной точкой исследования ATRAMI была как фатальная, так и не фатальная остановка сердца, наблюдавшаяся у 49 пациентов (4,8%).

Однофакторный анализ показал, что значение TS и комбинация TS и TO значительно увеличивают значение риска (4,1 и 6,9, соответственно, $p < 0,0001$ для обоих значений). На основании этого был предложен комбинированный индекс автономной функции сердца, включающий параметры ТСР (TO, TS), BCP (SDNN) и чувствительность барорефлекса. Обнаружено, что у пациентов с патологически измененным комбинированным индексом, остановка сердца встречалась в 16,8 раз чаще, чем у лиц, у которых значения этих четырех факторов были нормальными. Однако, в этом исследовании из 49 пациентов, имевших остановку сердца, только 5 соответствовали этому критерию. В тоже время, у 10 пациентов с патологическими изменениями всех четырех факторов остановки сердца не было.

В другой работе, выполненной под руководством G. Schmidt были оценены записи ХМ 1555 пациентов, перенесших ИМ, которым проводилась реперфузионная терапия. Было показано, что параметры ТСР являются мощными прогностическими факторами в отношении смерти в этой группе больных [20]. Интересные данные получены при анализе ТСР по 10 минутным записям ХМ пациентов, рандомизированных для установки ИКД в рамках протокола MADIT II, где первичной конечной точкой являлась общая смертность. У умерших пациентов средние показатели TS были ниже, чем у выживших (2,3 и 4,5 мс/RR, соответственно, $p < 0,05$). Тем не менее, при многофакторном анализе показатели ТСР не являлись факторами риска смерти [21].

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ ТСР

Данные литературы показывают, что чувствительность и предсказательная точность параметров ТСР не намного выше, чем других неинвазивных тестов (BCP, поздние потенциалы желудочков - ППЖ и др.). В исследованиях EMIAT и MPIP при комбинации патологических значений TO и TS чувствительность ТСР составила 30%, специфичность - 90% и положительная прогностическая способность - 32% [1]. Иными словами, устанавливая TS и TO в границах 2,5 и 0, можно выявить 30% пациентов, кто будет иметь остановку сердца, однако, также можно выявить достаточно много ложноположи-

тельных данных. Так из 100 пациентов с патологическими значениями ТСР, только у трети они будут истинно положительными. Тем не менее, предсказательная точность других факторов риска таких, как: пожилой возраст, наличие ИМ в анамнезе, высокая ЧСС, низкая ВСР, присутствие аритмии при ХМ, низкое значение ФВ находилась в пределах 18-24% в ЕМІАТ и 16-30% в МРІР [22, 23]. По данным МРІР предсказательная способность показателя ФВ соответствовала 30% и была близка к значению предсказательной способности комбинации патологических ТS и ТO. Однако значение ФВ имело лучшую чувствительность [43%] и предсказательную способность (85%), чем параметры ТСР.

Р. Macfarlane сравнивает ТСР с общепринятыми электрокардиографическими риск-предикторами, а именно, сниженной ВСР, наличием ППЖ, изменениями ST-T, дисперсией и удлинением интервала QT [24] и получает следующие данные: чувствительность, специфичность и положительная прогностическая точность сниженной ВСР (SDNN<100 мс) составляют 34%, 89%, 34%, соответственно, приблизительно совпадая с этими показателями для ТСР (ТO и ТS). Каким же образом ТСР сопоставляется с барорефлекторной чувствительностью? Согласно исследованию АTRAMI значение ТS имеет прогностическую точность равную 12,5% при 40% чувствительности, таким образом, значительно опережая в своих значениях барорефлекторную чувствительность (7,8%) [25]. Конечно, предсказательная способность может быть увеличена при рассмотрении ТСР в сочетании с другими факторами риска. При 40% чувствительности патологическое значение ТS в комбинации с низким значением ВСР дает 20,3% положительной предсказательной точности, а в сочетании со сниженной ФВ - 17,3% [24], хотя как было указано выше, данные комбинации наблюдались у малого количества пациентов.

ПРОБЛЕМЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТСР

В отличие от ВСР, при анализе которой исключаются записи с эктопическими комплексами, ТСР, очевидно, не может исследоваться в случаях отсутствия ЖЭ. Это затрудняет определение ТСР у здоровых субъектов, и в этом случае исследователи оценивают индуцированную ТСР. В работе G. Schmidt с соавт. у 138 из 715 пациентов (19%) в МРІР и у 129 из 743 (17%) пациентов в ЕМІАТ или не было ЖЭ, или присутствовала фибрилляция предсердий, были непригодными для анализа данные ХМ, или были недоступными данные о ФВ (МРІР исследование) [1]. По этим данным примерно у 10% пациентов оценка ТСР не проводилась, т.к. при ХМ ЖЭ не наблюдалось. Результаты просмотра 1000 RR интервалов у пациентов с ИКД показали, что наличие большого количества ЖЭ исключает некоторые записи из исследования из-за отсутствия последовательных 20 синусовых комплексов, необходимых для оценки ТS [4].

В группе высокого риска у 14 (17%) из 84 пациентов и у 9 (11%) из 84 - контрольные записи аритмии не имели ЖЭ. В дальнейших контрольных записях у 21 (25%) и записях аритмии у 19 (23%) пациентов не было участков из 10 синусовых RR интервалов, следующих за компенсаторной паузой. Тем не менее, следует отметить, что результат исследования 1000 RR интервалов (коротких за-

писей по 10-15 минут), показал, что 10 последовательных RR вполне достаточно для определения нормального или патологически измененного ТS, т.к. в усредненной записи изменение RR интервалов, достигается уже к 5-му RR интервалу RR[3]~RR[7] или RR[4]~RR~[8] [5].

Известно, что использование большинства предикторов смерти в постинфарктном периоде ограничено у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы. При обследовании 591 пациента в группе плацебо ЕМІАТ, 271 - принимали β -адреноблокаторы и 320 - их не получали. [14]. Тем не менее, только комбинация патологически измененных ТO и ТS показала высокую прогностическую значимость (относительный риск 3,8, $p=0,004$) у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы. Значение ЧСС, перенесенный ИМ и низкая ФВ, которые были независимыми предикторами, теряли свою значимость в случае, если пациент принимает β -адреноблокаторы. В другом исследовании было выявлено, что показатель ТS является независимым предиктором у больных, принимающих β -адреноблокаторы в поздний период ИМ [26]. В этом отношении, ТСР, возможно, имеет явное преимущество по сравнению с другими предикторами.

ЗНАЧЕНИЕ ТСР ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Проблема поиска предикторов сердечной смерти актуальна не только для пациентов с коронарогенными заболеваниями сердца. В этом аспекте довольно интересными являются результаты ряда работ по оценке ТСР при сахарном диабете (СД) [27, 28], застойной сердечной недостаточности (СН) [18, 29], идиопатической ДКМП [11, 30, 31] и болезни Чагаса [32]. В первом исследовании по СД, 100 пациентов с ИБС были разделены на две группы: с СД и без него [27]. Было обнаружено, что патологическое изменение ТO в группе пациентов, страдающих СД и ИБС, являлось сильным предиктором сердечной смертности ($p<0,05$), в то время как величина ТS - нет. В другой работе были обследованы 586 пациентов группы плацебо из ЕМІАТ, однако у 95 пациентов, страдающих СД, параметры ТСР потеряли значение как независимые предикторы смертности [28].

В исследовании Morley-Davies A. с соавт. у 199 пациентов, страдающих застойной СН (средняя продолжительность наблюдения 971 ± 378 дней, средняя ФВ 22% и 47 сердечных смертей), наличие патологически измененных ТS и ТO являлось значительным фактором риска (значение риска 4,1) в отношении сердечной смерти в сравнении со значением риска 3,3 у пациентов с неустойчивой ЖТ, значением риска 2,6 у пациентов с нарушенным барорефлексом и значением риска 2,0 у пациентов с низкой ВСР [29]. Более того, на фоне лечения пациентов с СН β -адреноблокаторами улучшались значения ТS, которые коррелировали с изменениями вегетативных влияний по данным ВСР. Вследствие чего был сделан вывод о том, что аномальная ТСР при СН может быть скорректирована приемом β -адреноблокаторов [33].

По данным A. Voss с соавт. у 12 пациентов с идиопатической ДКМП значения ТO и ТS были достоверно хуже ($p<0,05$ для обоих параметров), чем в группе 13 здоровых субъектов из группы контроля [11]. Крупное исследование, включавшее 178 пациентов с ДКМП, показало, что в течение периода наблюдения 28 ± 17 месяцев у 21 пациен-

та возникла необходимость в трансплантации сердца. Оценка показателей TO и TS выявила, что в группе пациентов, нуждающихся в трансплантации эти показатели были более изменчивыми ($p < 0,05$). При этом относительный риск смерти был небольшим, и обсуждалось определение различных порогов в показателях TSP для пациентов, страдающих ДКМП [31]. Тем не менее, в недавнем сообщении W.Grimm и соавт. было указано на то, что значение TO обладает большим прогностическим значением наравне с ФВ и функциональным классом СН по NYHA [34].

При сравнении показателей TO и TS у 126 пациентов с болезнью Чагаса и 11 здоровых лиц была выявлена достоверная разница в худшую сторону у лиц с болезнью Чагаса ($p < 0,001$) [32]. Результаты этих предварительных исследований показывают, что изучение TSP актуально не только у лиц в постинфарктном периоде, но и у пациентов, страдающих заболеваниями, сопровождающимися поражением сердца (СД, ДКМП), при которых значения TSP могут использоваться при риск-стратификации этих групп больных.

При изучении показателей TSP у 104 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в сравнении с данными 44 пациентов после ИМ и 56 здоровых субъектов из контрольной группы было обнаружено, что в группе пациентов с ГКМП прогностическая значимость показателей TSP отсутствует, т.е. значения TS и TO не отличаются от нормальных [35].

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА TSP

Частота сердечных сокращений

Практически во всех работах прослеживается взаимосвязь между TSP и ЧСС и подчеркивается, что TSP снижается при высоких значениях ЧСС (> 80 уд/мин) [6, 36, 37]. Анализ «индуцированной» TSP у 28 пациентов с суправентрикулярной тахикардией (СВТ) и ЖТ, показали сильную корреляцию между значением TS и ЧСС ($p < 0,02$), для значения TO достоверной корреляции получено не было [6]. Другое исследование продемонстрировало уменьшение значения TO (до 0) при высокой ЧСС, приводя к ложноположительным значениям [37]. Такое влияние ЧСС на TSP ставит вопрос: должны ли значения TSP нормализовываться с показателями ЧСС, наподобие формулы Bazett для QT. Оценивая влияние ЧСС на TSP G.Schmidt с соавт. сообщили, что параметр, определяющий крутизну линии регрессии TS к ЧСС, который они назвали «Динамика турбулентности», имеет сильное прогностическое значение в отношении риска смертности [38].

Интервал сцепления экстрасистол

Некоторые разработки направлены на изучение взаимосвязи между TSP и предэктопическим интервалом [2, 8, 6, 17]. Была обнаружена корреляция между значениями интервала сцепления и параметрами TSP: меньший интервал сцепления обычно вызывает большее увеличение абсолютных значений TO и TS [2, 8, 17]. Одна из представленных работ включала 591 пациента группы плацебо EMIAT. ЖЭ у выживших и умерших пациентов сортировались по величине нормализованного интервала сцепления до расчета показателей TO и TS. Линейная

регрессия показала корреляцию между значениями TSP и интервалом сцепления ЖЭ (для всех $p < 0,0001$, при $r = -0,67-0,89$) у выживших и умерших пациентов. Второе исследование, сфокусированное на обследовании 171 ЖЭ у 10 здоровых субъектов, выявило значительную корреляцию между показателями TS и нормализованным значением интервала сцепления ($r = -0,4$, $p < 0,001$) [17]. Было также показано, что значение TS коррелирует со значением интервала сцепления и при ПЭ. В третьем - была изучена «индуцированная» TSP у 37 пациентов с пароксизмами ЖТ [8].

В этой работе выявлена связь между показателями TS, TO и нормализованным интервалом сцепления только у пациентов с ФВ $> 40\%$ ($r = -0,61$, $0,68$ соответственно, $p < 0,0001$). При этом корреляции между значением интервала сцепления ПЭ с параметрами TSP обнаружено не было. Четвертое исследование проводилось у 28 пациентов с «индуцированной» TSP при обследовании на предмет ЖТ или СВТ. При этом не наблюдалось корреляции между значениями интервала сцепления ЖЭ и параметрами TSP [6]. Обсуждая полученные результаты, необходимо учитывать, что TSP нивелируется при высоких значениях ЧСС. Если ЧСС высокая, то TSP будет ниже и, скорее всего, не будет коррелировать с интервалом сцепления. В заключении можно сказать, что TSP, как предиктор смерти, рекомендуется оценивать при ЧСС < 80 уд/мин. Вопрос влияния интервала сцепления на TSP дискуссионен и требует дальнейшего изучения.

ВЗАИМОСВЯЗЬ TSP С ДРУГИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Очевидна существующая сильная корреляция между параметрами TSP и другими показателями автономной нервной системы. Так выявлена достоверная корреляция значений TO и TS почти со всеми основными показателями ВСР, включая SDNN, индекс variability, триангулярный индекс (TINN), и RMSSD ($p < 0,0001$ для большинства) [39]. Кроме того, показатель TO (но не TS) коррелировал с pNN50. Параметры TO и TS умеренно достоверно коррелировали ($r = -0,34$ и $r = 0,44$ соответственно, $p < 0,001$) с чувствительностью барорефлекса, оцененного по инвазивному протоколу (в/в введение фенилэфрина (мезатона)) [19]. Как было показано раньше, значение TS также сильно коррелировало ($r = 0,70$, $p < 0,0001$) с α -индексом чувствительности барорефлекса при неинвазивном исследовании [40].

В заключении можно отметить, что возраст и пол, как известно, влияют на некоторые показатели автономной системы [41]. В ряде публикаций отмечено, что TSP уменьшается с возрастом [42] и у женщин значения TSP выше [37].

Циркадные изменения TSP

По данным I.Syngankiewicz с соавт. [43] в группе 46 пациентов с ИБС было установлено снижение значения TS днем по сравнению с утренними и ночными часами (5,08, 7,08, 7,99 мс/RR соответственно), при этом существенных влияний на показатель TO не обнаружено.

Турбулентность атриовентрикулярного узла

Если ЖЭ влияет на синусовый ритм через барорефлекторные механизмы, то, возможно, что атриоvent-

трикулярное (AB) проведение также изменяется при ЖЭ. Данные одного из исследований, в котором 20 AA и VV интервалов, следующих за экстрастимулом нанесли на графике один напротив другого, и все точки располагались на одной линии графика ($r^2=0,999$), показали, что ЖЭ не влияет на время проводимости АВ-соединения [12].

В другой работе у пациентов с нормальной индуцированной ТСР (в 14 случаях из 26) выявлено существование турбулентности задержки АВ проведения. Сравнивая с турбулентностью RR интервалов, начало турбулентности АВ задержки было едва заметным ($-0,6\pm 3,4\%$), а наклон АВ задержки составил $0,9\pm 1,3$ мс/RR, что явно меньше, чем TS RR интервалов ($14,7\pm 16,5$). Профили объединенных RR интервалов и задержки АВ проведения показали 6% разницу между максимумом и минимумом RR и $<2\%$ для задержки АВ проведения. Возможно, что вентрикулофазная модуляция проведения по АВ узлу маскируется противоположным эффектом вентрикулофазной модуляции синусового ритма [44]: в случаях ТСР увеличение в PP интервалах предотвращает задержку АВ проведения.

НОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТСР

В дополнение к TS и TO, существуют и другие параметры ТСР, как, например, динамика турбулентности (turbulence dynamicity) [38], рассмотренная выше. Кроме этого, значением, определяющим частотную характеристику ТСР, является параметр снижения частоты турбулентности (turbulence frequency decrease), который измеряет ТСР в частотной плоскости. Этот параметр может быть получен путем подбора синусоидальной огибающей для посткомпенсаторных значений RR интервалов с уменьшающейся со временем частотой [45]. Возможно, что этот показатель достаточно информативен в отношении смертности и независим от TS и TO [45]. Время турбулентности (turbulence timing) - параметр, отмечающий первый удар из 5 последовательностей RR интервалов, где был определен TS (где наклон изменений RR максимален) [4, 6].

Время турбулентности зависит от ЧСС, и соответственно показывает фазу снижения синусового ритма в ТСР раньше урежения ЧСС [6]. Прыжок турбулентности (turbulence jump) - параметр, определяющий максимум различий между соседними интервалами RR, и у него была описана предсказательная способность в отношении возвратной ЖТ и фибрилляции желудочков у пациентов с ДКМП [9]. Корреляционный коэффициент TS (correlation coefficient of TS) - коэффициент корреляции линии регрессии по 5RR интервалам, дающим максимальный наклон (например, когда определяется TS) [46]. Этот показатель является независимым предиктором смертности у пациентов в постинфарктном периоде, но уровень значения относительного риска у него меньше, чем у TO и TS. Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования для поиска возможных параметров ТСР, которые возможно вычислить по более коротким записям ЭКГ, и они обеспечат более надежную риск-стратификацию сердечной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на некоторые ограничения, такие как фибрилляция предсердий или отсутствие преждевременных желудочковых сокращений, определение ТСР является оригинальным способом оценки функции автономной системы сердца у пациентов с заболеваниями сердца и существующими рисками. В предсказательной точности ТСР ненамного выигрывает в сравнении с другими известными маркерами внезапной смерти, однако, подкупающая легкость этого неинвазивного метода, возможность оценки риска без отмены β -адреноблокаторов делают ТСР особенно привлекательной.

Безусловно, в ближайшее время будут получены новые данные по исследованию ТСР, которые позволят как ответить на неразрешенные вопросы о физиологических механизмах этого явления, так и внедрить этот способ оценки риска внезапной смерти в клиническую практику. Анализ турбулентности для некоторых систем ХМ возможно осуществлять с помощью программы, представленной на сайте www.h-r-t.org.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction // *Lancet*.- 1999.- Vol.353.- P.1390-1396.
- Bauer A., Barthel P., Schneider R., et al. Impact of coupling interval on heart rate turbulence // *Eur. Heart J*.- 2001.- Vol.22, Suppl.p. 438.- P.2324.
- Bauer A., Barthel P., Schneider R., Schmidt G. Dynamics of heart rate turbulence // *Circulation*.- 2001.- Vol.104, Supplement II-339.- P.1622.
- Watanabe M.A., Josephson M.E. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database // *PACE*.- 2000.- Vol. 23, Part II.- P.686.
- Roach D., Koshman M.L., Sheldon R. Turbulence: a focal, inducible, source of heart period variability associated with induced, transient hypertension // *PACE*.- 2000.- Vol. 23, Part II.- P.709.
- Watanabe M.A., Marine J.E., Sheldon M., Josephson M.E. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence // *Circulation*.- 2002.- Vol. 106.- P.325-330.
- Guettler N., Vukajlovic D., Berkowitsch A. et al. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence // *PACE*.- 2001.- Vol.- 24, Part II.- P.625.
- Savelieva I., Wichterle D., Harries M., et al. Different effects of atrial and ventricular prematurity on heart rate turbulence: relation to left ventricular function // *PACE*.- 2002.- Vol.25, Part II.- P.608.
- Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T., et al. Turbulence jump - a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients // *Eur. Heart J*.- 2001.- Vol.22, Suppl. p. 547.- P.2941.
- Watanabe M.A. Heart Rate Turbulence: a Review // *Indian Pacing Electrophysiol. J*.- 2003.- Vol.3.- P.10-22.
- Voss A., Baier V., Schumann A. et al. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Physiol*.

- 2002.- Vol.538.- P.271-278.
12. Marine J.E., Watanabe M.A., Smith T.W., Monahan K.M. Effect of atropine on heart rate turbulence // *Am. J. Cardiol.*- 2002.- Vol.89.- P.767-769.
 13. Lin L.Y., Lai L.P., Lin J.L. et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*- 2002.- Vol.13.- P.427-431.
 14. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off β -blockers // *PACE.*- 2000.- Vol.23, Part II.- P.619.
 15. Mrowka R., Persson P.B., Theres H., Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*- 2000.- Vol.279.- P.1171-1175.
 16. Savelieva I., Wichterle D., Ghuran A. et al. Heart rate turbulence can be detected after atrial premature beat // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2002.- Vol.39, Suppl. A.
 17. Indik J.H., Ott P., Marcus F.I. Heart rate turbulence and fractal scaling coefficient in response to premature atrial and ventricular complexes and relationship to the degree of prematurity // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2002.- Vol.39, Suppl. A.
 18. Koyama J., Toda S., Kon-No Y. et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure // *PACE.*- 2002.- Vol.25, Part II.- P.608.
 19. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T. et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) // *Am. J. Cardiol.*- 2002.- Vol.89.- P.184-190.
 20. Barthel P., Schneider R., Bauer A. et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence // *Circulation.*- 2003 Vol.108.- P.1221-1226.
 21. Berkowitsch A., Zareba W., Neumann T. et al. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*- 2004.- Vol.3.- P.270-279.
 22. Julian D.G., Camm A.J., Frangin G. et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators // *Lancet.*- 1997.- Vol.349.- P.667-674.
 23. Bigger J.T., Fleiss J.L., Kleiger R. et al. The Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction // *Circulation.*- 1984.- Vol.69.- P.250-258.
 24. Macfarlane P.W. Renaissance in electrocardiography // *Lancet.*- 1999.- Vol.353.- P.1377-1379.
 25. Malik M., Schmidt G., Barthel P. et al. Heart rate turbulence is a post-infarction mortality predictor which is independent of and additive to other recognised risk factors // *PACE.*- 1999.- Vol.22, Part II.- P.741.
 26. Jokinen V., Tapanainen J.M., Seppanen T., Huikuri H.V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era // *Am. J. Cardiol.*- 2003.- Vol.92.- P.907-912.
 27. Barthel P., Schmidt G., Schneider R. et al. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1999.- Vol.33, Suppl. A.- P.136A.
 28. Barthel P., Schmidt G., Malik M. et al. Heart rate turbulence in post-miocardial infarction patients with and without diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2000.- Vol.35, Suppl. A.- P.144A.
 29. Morley-Davies A., Dargie H.J., Cobbe S.M. et al. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure // *Eur. Heart J.*- 2000.- Vol.21, Suppl.- P.408.
 30. De Martino G., Dello Russo A., Sanna T. et al. Prognostic role of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*- 2001.- Vol.22, Suppl. p.436.- P.2314.
 31. Grimm W., Sharkova J., Maisch B. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Europace.*- 2002.- Vol.3, A153.- P.146-152.
 32. Sousa M.R., Ribeiro A.L., Schmidt G. et al. Heart rate turbulence in Chagas disease // *Europace.*- 2002.- Vol.3, A42.- P. 58/5.
 33. Lin L.Y., Hwang J.J., Lai L.P. et al. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*- 2004.- №7.- P.752-756.
 34. Grimm W., Schmidt G., Maisch B. et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*- 2003.- №8.- P.819-824.
 35. Kawasaki T., Azuma A., Asada S. et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction // *Circ. J.*- 2003.- №7.- P.601-604.
 36. Bauer A., Schneider R., Barthel P. et al. Heart rate turbulence dynamicity // *Eur. Heart J.*- 2001.- Vol.22, p. 436.- P.2316.
 37. Schwab J.O., Coch M., Veit G. et al. Post-extrasystolic heart rate turbulence in healthy subjects: influence of gender and basic heart rate // *Circulation.*- 2001.- Vol.104, II-490.- P.2324.
 38. Bauer A., Barthel P., Schneider R. et al. Dynamics of heart rate turbulence as independent risk predictor after dynamic myocardial infarction // *PACE.*- 2002.- Vol.25, Part II.- P.608.
 39. Yap Y.G., Camm A.J., Schmidt G., Malik M. Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction - EMIAT substudy // *Eur. Heart J.*- 2000.- Vol.21, Suppl.- P.474.
 40. Davies L.C., Francis D.P., Ponikowski P. et al. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.*- 2001.- Vol.87.- P.737-742.
 41. Tsuji H., Venditti F.J., Manders E.S. et al. Determinants of heart rate variability // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1996.- Vol.28.- P.1539-1546.
 42. Barthel P., Schneider R., Malik M., Schmidt G. EMIAT substudy: Impact of age on heart rate turbulence indices // *Eur. Heart J.*- 2001.- Vol.22, Suppl. p. 436.- P.2315.
 43. Cygankiewicz I., Krzysztof Wranicz J. et al. Circadian changes in heart rate turbulence parameters // *J. Electrocardiol.*- 2004.- Vol.4.- P.297-303.
 44. Skanes A.C., Tang A.S.L. Ventriculophasic modulation of atrioventricular nodal conduction in humans // *Circulation.*- 1998.- Vol.97.- P.2245-2251.
 45. Schneider R., Rock A., Barthel P., et al. Heart rate turbulence: rate of frequency decrease predicts mortality in chronic heart disease patients // *PACE.*- 1999.- Vol.22, Part II.- P.879.
 46. Schmidt G., Schneider R., Barthel P. Correlation coefficient of the heart rate turbulence slope: New risk stratifier in post-infarction patients // *Eur. Heart J.*- 2001.- Vol.22, p. 72.- P.484.