

Вариабельность сердечного ритма: неинвазивный электрокардиографический метод измерения состояния автономной нервной системы

Juan Sztajzel Cardiology Center and Medical Policlinics, University Hospital, Geneva, Switzerland

Резюме

Автономная нервная система (АНС) играет важную роль не только в физиологических ситуациях, но также и в случаях патологий, таких, как диабетическая невропатия, инфаркт миокарда (ИМ) и застойная сердечная недостаточность (ЗСН). Расстройство вегетативной регуляции, включающее в себя повышенную симпатическую активность и пониженный вагальный тонус, в значительной мере связано с патофизиологией нарушения ритма и внезапной сердечной смертью.

Среди различных неинвазивных методик оценки состояния АНС, вариабельность сердечного ритма (ВСР) появилась как простой, неинвазивный метод измерения симптовагального баланса на синоатриальном уровне. Этот метод использовался в разнообразных клинических ситуациях, включая диабетическую невропатию, ИМ, внезапную смерть и ЗСН.

Стандартные измерения, используемые при анализе ВСР, включают

в себя индексы временной области, геометрические методы и компоненты частотной области. Измерения ВСР обычно проводятся на базе холтеровской регистрации (длительной регистрации), или более коротких периодов от 0.5 до 5 минут (короткой регистрации). Использование длительной или короткой регистрации зависит от типа проводимого исследования.

По установленным клиническим данным, основанным на многочисленных исследованиях, опубликованных в последнее десятилетие, пониженная глобальная ВСР считается сильным прогностическим фактором повышенной сердечной или аритмической смерти, в особенности среди пациентов с риском МИ или ЗСН.

В данной статье рассматриваются механизмы, параметры и применение ВСР в качестве маркера, отражающего активность симпатического и вагального компонентов АНС на синусном узле, а также в качестве клинического метода скрининга и определения пациентов с особой степенью риска сердечной смерти.

Ключевые слова: автономная нервная система; аритмогенезис; внезапная сердечная смерть; вариабельность сердечного ритма; выделение групп риска; инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность

Введение

В течение последних двух десятилетий, многочисленные исследования как животных, так и человека показали значительную связь между АНС и сердечно-сосудистой смертностью, в особенности среди пациентов с ИМ и ЗСН. Расстройства АНС заключаются в повышенной симпатической или пониженной вагальной активности, и могут привести к желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти, что на сегодняшний день является одними из основных причин сердечно-сосудистой смертности [1]. В настоящее время существует большое количество доступных методов оценки состояния АНС, которые включают проверку сердечно-сосудистых рефлексов [2–4], а также биохимический [5] и сцинтиграфический тесты [6]. Методики, предоставляющие прямой доступ к рецепторам на клеточном уровне или к патофизиологии нервно – мышечного сигнала, не являются легкодоступными. В последние годы, неинвазивные методики, основанные на электрокардиограмме (ЭКГ), использовались в качестве маркеров автономной модуляции сердца, и включали в

себя ВСП [7, 8], барорефлекторную чувствительность (БРЧ) [9], интервал QT [10] и турбулентность сердечного ритма (ТСР) – новый метод, основанный на колебаниях длины цикла синусного ритма после единичного преждевременного сокращения желудочков [11]. Среди этих методик, ВСП появилась как простой, неинвазивный метод измерения симптовагального баланса на синоатриальном уровне.

Автономная нервная система и сердце

Несмотря на то, что автоматизм присущ сердечным тканям с регулирующими ритм свойствами, электрическая и сокращающая деятельность миокарда в значительной мере модулируется АНС. Эта нейронная регуляция происходит через взаимодействие симпатических и вагальных путей. В большинстве физиологических условий, центробежные симпатические и парасимпатические ветви выполняют противоположные действия: симпатическая система увеличивает автоматизм, тогда как парасимпатическая система его сдерживает. В то время как воздействие вагальной стимуляции на пейсмейкеры сердца вызывает гиперполяризацию и снижение скорости деполяризации, симпатическая система вызывает хронотропный эффект путём увеличения деполяризации пейсмейкеров. Как видно из рисунка 1, обе ветви АНС влияют на деятельность ионного канала, состоящую в регулировании деполяризации пейсмейкеров сердца [12].

Отклонения АНС были продемонстрированы в различных

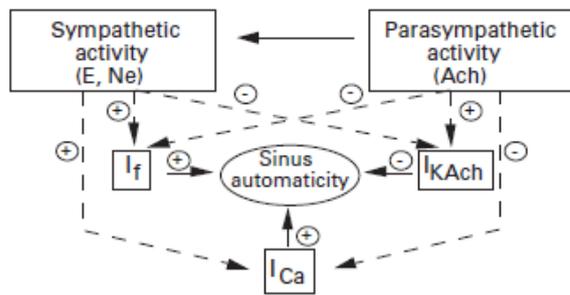


Рисунок 1

Влияние регулирования автономной нервной системы на ионные токи и результирующие изменения автоматии синуса.

E = эпинефрин;

NE = норэпинефрин;

Ach = ацетилхолин;

Ica = кальциевый ток;

If = активированный гиперполяризацией «пейсмейкерный» ток

IKAch = калиевый ток. (Источник – см. [12].)

заболеваниях, таких, как диабетическая невропатия [13] и коронарная болезнь сердца, в особенности в контексте ИМ [14]. Расстройство контроля автономной нервной системой сердечно-сосудистой системы, включающее в себя повышенный симпатический и пониженный парасимпатический тонус, играет важную роль в заболевании коронарной артерии и начале опасной для жизни желудочковой аритмии. [15, 16]. Возникновение ишемии и/или некроза миокарда может включать в себя механическое нарушение афферентных и эфферентных волокон АНС, вызванных изменениями в геометрии, связанными с некротическими и безусадочными сегментами сердца. Недавно признанным является феномен электрической реконструкции, в связи с локальным ростом

нерва и дегенерацией на уровне миокардиальной клетки в условиях ишемии и/или некроза миокарда [17]. В целом, у пациентов с заболеванием коронарной артерии и историей болезни МИ, функция автономной сердечной системы, связанная с повышенным симпатическим и пониженным вагальным тонусом, это является благоприятными условиями для такого сложного явления, как опасная для жизни аритмия, поскольку она модулирует сердечный автоматизм, проводимость и, более того, гемодинамические переменные.

Определение и механизмы

вариабельности сердечного ритма

Вариабельность сердечного ритма является неинвазивным электрокардиографическим маркером, отражающим деятельность симпатических и вагальных компонентов АНС на синусном узле сердца. Она отражает общее число вариаций мгновенных HR и RR интервалов (интервалы между QRS комплексами нормальной синусной деполяризации) [7, 8]. Таким образом, ВСР анализирует базовую тонизирующую автономную функцию. В нормальном сердце с целой АНС, будут происходить продолжительные физиологические вариации синусных циклов, отражающие сбалансированное симпатовагальное состояние и нормальную ВСР [8]. В повреждённом сердце, страдающем некрозом миокарда, изменения деятельности афферентных и эфферентных волокон АНС и локального нейронного

регулирования будет способствовать симпатовагальному дисбалансу, отражаемому в понижении ВСР.

Измерение variability сердечного ритма

Анализ ВСР состоит из серии измерений изменчивости последовательных RR-интервалов синусного происхождения, которые предоставляют информацию об автономном тонусе [18]. На ВСР могут влиять различные физиологические факторы, такие, как пол, возраст, сердечный ритм, дыхание и положение тела [19]. Измерения ВСР неинвазивны и высоко воспроизводимы. Как правило, они могут выполняться на базе 24-часовой холтеровской регистрации, или на более коротких периодах от 0.5 до 5 минут, в особенности в области динамической электрокардиографии [8]. Большинство производителей прибора Холтера предлагают сегодня программы анализа ВСР, входящие в их системы приборов [20]. Несмотря на то, что компьютерный анализ записей на ленту усовершенствовался, всё же требуется человеческое вмешательство при измерении большинства параметров ВСР, для обнаружения ошибочных ударов, компонентов и изменений скорости, что может менять временные интервалы.

В 1996 году, оперативная рабочая группа Европейского кардиологического общества (ЕКО) и Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии (NASPE) определили и

установили стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического применения ВСР [21]. Индексы временной области [22, 23], геометрические измерения [24, 25] и индексы частотной области [26–28] составляют сегодня стандартные параметры, используемые в медицине.

Анализ временной области

Анализ временной области измеряет изменения сердечного ритма в течение времени или интервалы между последовательными нормальными сердечными циклами [21–23]. В непрерывной записи ЭКГ (Холтер), обычно 24-часовой, выявляется каждый QRS комплекс, а затем определяются нормальные RR интервалы (NN интервалы), являющиеся результатом деполяризации клеток синусного узла, либо определяется мгновенный сердечный ритм (рис.2А). Простейшие переменные, которые могут быть вычислены: средний RR интервал, средний сердечный ритм, разница между самым длинным и самым коротким RR интервалом и отличие между дневным и ночным сердечным ритмом, а также более сложные переменные, на основании статистических измерений. Эти статистические индексы временной области подразделяются на две категории, включая интервалы от удара до удара, или переменные, вычисленные напрямую из самих интервалов, или мгновенный CP, и интервалы, вычисленные из разницы между смежными NN интервалами. В Таблице 1

показаны наиболее часто используемые параметры временной области. Параметрами первой категории являются SDNN, SDANN и SD, а параметрами второй категории - RMSSD и pNN50.

SDNN – это общий индекс ВСР, отражающий все длительные компоненты и суточные ритмы, отвечающие за вариабельность в период записи (рис. 2B). SDANN – это индекс вариабельности в среднем на 5-минутных интервалах в течение 24 часов. Таким образом, он предоставляет длительную информацию. Это точный индекс низких частот, например, при физической активности, изменении положения тела, сердечном ритме. В целом считается, что SD

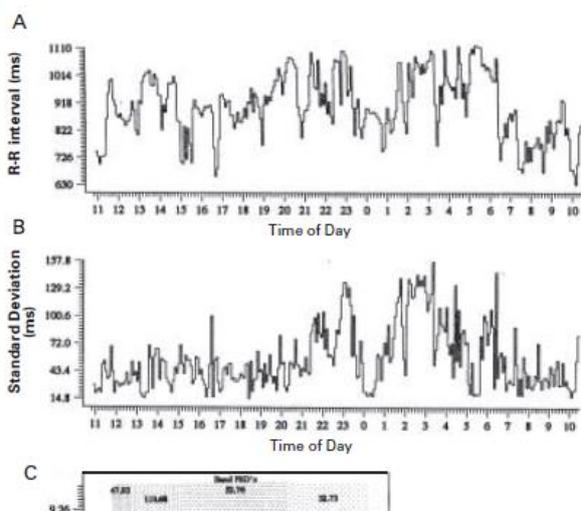


Рисунок 2

Спектральные записи временной области и мощности, произведённые у мужчины в возрасте 72 лет, перенесшего инфаркт миокарда.

A. 24-часовая вариация RR интервала.

B. 24-часовое стандартное отклонение всех нормальных RR интервалов.

C. Спектральные компоненты мощности, соотносящиеся с тремя различными изображениями частотных полос: полосы ОНЧ, НЧ и ВЧ.

ВЧ = мощность высокой частоты;

PSD = спектральная плотность мощности;

ОНЧ = мощность очень низкой частоты

отражает изменения ВСР днём и ночью. RMSSD и pNN50 являются наиболее часто используемыми показателями, основывающимися на различиях между интервалами. Эти измерения относятся к краткосрочным изменениям ВСР и не зависят от изменений днём и ночью [8, 18, 21, 22]. Они отражают изменения в автономном тоне, которые в основном являются вагально опосредованными. В сравнении с pNN50, RMSSD кажется более стабильным, и ему стоит отдавать предпочтение в медицинском применении.

Геометрические методы

Геометрические методы происходят и строятся из преобразования последовательностей NN интервалов. Для оценки ВСР доступны различные геометрические формы: 24-часовая гистограмма, треугольный индекс ВСР и его модификация, треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов, а также метод, основанный на Лоренцовском распределении [21, 22, 24, 25]. 24-часовая гистограмма позволяет оценить отношение между общим количеством обнаруженных RR интервалов и вариацией RR интервалов в течение 24 часов. Треугольный индекс ВСР рассматривает высшую точку гистограммы как треугольник с шириной основания, соотносящейся с количеством вариабельности RR интервалов, и высотой, соотносящейся с наиболее часто наблюдаемой продолжительностью RR

Таблица 1	интервалов,	и	площадью,	описывает	периодические	колебания
	Переменная	Единицы	Описание			
Параметры временной области	SDNN	мс	стандартное отклонение на всех NN интервалах			
	SDANN	мс	стандартное отклонение средних NN интервалов во всех 5-минутных сегментах всей записи			
	SD (или SDDSD)	мс	стандартное отклонение разницы между смежными NN интервалами			
	RMSSD	мс	квадратный корень из среднего значения суммы квадратов разниц между смежными NN интервалами			
	pnn50	%	разница в процентах между смежными NN интервалами, превышающими 50 мс			

соотносящейся с общим числом RR сигнала сердечного ритма, анализируемые на

Таблица 2	Переменная	Единицы	Описание	Частотный диапазон
Параметры частотной области	Общая мощность	мс ²	вариантность всех NN интервалов	<0.4 Гц
	УНЧ	мс ²	ультранизкая частота	<0.003 Гц
	ОНЧ	мс ²	очень низкая частота	<0.003–0.04 Гц
	НЧ	мс ²	низкая частота	0.04–0.15 Гц
	ВЧ	мс ²	высокая частота	0.15–0.4 Гц
	НЧ/ВЧ		соотношение мощности низкой и высокой частоты	

интервалов, использованным для его построения. Триангулярный индекс ВСР является производной общего ВСР.

Геометрические методы менее чувствительны к качеству записанных данных и могут стать альтернативой получаемым более трудным путём статистическим параметрам. Однако, продолжительность времени записи должна быть не менее 20 минут, что означает невозможность оценки краткосрочных записей при помощи геометрических методов.

Среди различных доступных методов временной области и геометрических методов, оперативная рабочая группа ЕКО и NASPE рекомендуют использовать четыре способа измерения ВСР: SDNN, SDANN, RMSSD и триангулярный индекс ВСР [21].

Анализ частотной области

Анализ частотной области (спектральной плотности мощности)

разных частотах и амплитудах, и даёт информацию о количестве их относительной интенсивности (называемом вариантностью или мощностью) в синусном ритме сердца [21, 22, 26–29]. Схематически, спектральный анализ можно сравнить с результатами, получаемыми при прохождении белого света сквозь призму, в результате чего образуются различные световые лучи разных цветов и длины. Анализ спектральной плотности мощности может быть выполнен двумя способами:

- 1) при помощи непараметрического метода, быстрого преобразования Фурье (БПФ), для которого характерны дискретные пики для нескольких частотных компонентов, и
- 2) при помощи параметрического метода, оценки авторегрессионной модели [22, 26–28], результатом которого является продолжительный мягкий спектр активности. В то время как БПФ является простым и быстрым методом,

параметрический метод

более сложный и требует верификации на соответствие выбранной модели.

При использовании БПФ, индивидуальные RR интервалы, хранящиеся на компьютере, преобразовываются в связи с различными спектральными частотами. Этот процесс схож с разложением звучания симфонического оркестра на отдельные ноты. Полученные результаты могут быть преобразованы в Герцы (Гц) путём деления на среднюю длину RR интервала.

Спектральная мощность состоит из частотных диапазонов от 0 до 0.5 Гц и может быть разделена на четыре диапазона: ультранизкой частоты (УНЧ), очень низкой частоты (ОНЧ), низкой частоты (НЧ) и высокой частоты (ВЧ).

Короткие спектральные записи (от 5 до 10 минут) характеризуются компонентами ОНЧ, ВЧ и НЧ (рис.2С), в то время как длинные записи включают компоненты УНЧ, наряду с остальными компонентами. В Таблице 2 показаны наиболее часто используемые параметры частотной области. Спектральные компоненты измеряются с точки зрения частоты (Герц) и амплитуды, которые измеряются площадью (или спектральной плотностью мощности) каждого компонента. Таким образом, единицы в квадрате используются для абсолютных значений, выраженных в мс в квадрате ($мс^2$). Натуральные логарифмы (\ln) значений мощности могут использоваться в силу асимметрии распределения. Мощности НЧ и ВЧ могут быть выражены абсолютными значениями ($мс^2$) или нормализованными значениями (nu). Нормализация НЧ и ВЧ происходит за счёт выделения компонентов ОНЧ из общей мощности. Это, с одной стороны, уменьшает эффект помех от компонентов, а, с другой стороны, минимизирует влияние изменений в общей мощности на компоненты НЧ и ВЧ. Это позволяет проводить оценку влияний различных вмешательств в один и тот же субъект (дифференцированный наклон), или при сравнении субъектов со значительными различиями в общей мощности [30]. Нормализованные единицы получаются следующим путём:

$$\begin{aligned} & \text{НЧ или ВЧ } (nu) \\ & = \frac{\text{НЧ или ВЧ } (мс^2)}{\text{общая мощность } (мс^2) - \text{ОНЧ}(мс^2)} \times 100 \end{aligned}$$

Общая мощность variability RR интервалов является общей вариантностью и соотносится с суммой четырёх спектральных полос, НЧ, ВЧ, УНЧ и ОНЧ [28, 29]. Компонент ВЧ обычно определяется как маркер вагальной модуляции. Этот компонент опосредован дыханием и, следовательно, определяется частотой дыхания. Компонент НЧ модулируется симпатической и парасимпатической нервной системой. В этом смысле, интерполяция является более противоречивой. Некоторые авторы считают мощность НЧ, в особенности когда она выражена нормализованными единицами, единицей измерения симпатических модуляций, другие же интерпретируют её как комбинацию симпатической и парасимпатической активности [21, 26–28]. Общее мнение заключается в том, что она отражает смесь обоих автономных входов. В практическом смысле, увеличение компонента НЧ (наклон, умственный и/или физический стресс, симпатомиметические фармакологические агенты) в основном считалось следствием симпатической активности. В свою очередь, следствием бета-адренергической блокады является воспроизведение мощности НЧ. Однако, при некоторых условиях, связанных с симпатическим перевозбуждением, к примеру, у пациентов с повышенной ОВЧ, было обнаружено, что компонент НЧ значительно уменьшился, что, таким образом, отражает снижение чувствительности синусного узла на нейронные входы.

Соотношение НЧ/ВЧ отражает общий симпато-вагальный баланс и может быть использовано в качестве единицы измерения этого баланса. У нормальных взрослых в состоянии покоя, соотношение обычно составляет от 1 до 2.

УНЧ и ОНЧ являются спектральными компонентами с очень низкими колебаниями. Компонент УНЧ может отражать околосоточный и нейроэндокринный ритмы, а компонент ОНЧ – ритмы длительного периода. Компонент ОНЧ является главным детерминантом физической активности, и он был предложен в качестве маркера симпатической активности.

Корреляции между индексами временной и частотной области, и нормальные контрольные значения

Существует установленная корреляция между параметрами временной и частотной области: рNN50 и RMSSD коррелируют друг с другом и с мощностью ВЧ ($r = 0.96$), а индексы SDNN и SDANN в значительной мере коррелируют с общей мощностью и с компонентом УНЧ [7, 22, 31]. Нормальные контрольные значения и значения у пациентов с ИМ для стандартных измерений variability сердечного ритма показаны в таблице 3.

Ограничения стандартных измерений BCP

Поскольку BCP имеет дело с вариациями RR интервалов, её измерение ограничено и возможно лишь среди

пациентов с синусным ритмом и небольшим количеством эктопических ударов. В этом смысле, приблизительно 20-30% пациентов с высоким риском, перенесших ранее ИМ, исключаются из любого анализа ВСР в силу частой эктопии или случаев предсердной аритмии, в особенности мерцательной аритмии. Последнюю можно наблюдать у 15-30% пациентов с ЗСН, и эти пациенты исключаются из анализа ВСР.

Нелинейные методы (фрактальный анализ) измерения ВСР

Нелинейные методы базируются на теории хаоса и фракталах. Хаос определяется как изучение многопараметрических, нелинейных и непериодических систем [32, 33]. Хаос описывает естественные системы различными способами, поскольку он объясняет хаотичность и непериодичность природы. Вероятно, теория хаоса может помочь лучше понять динамику СР, принимая во внимание тот факт, что здоровое сердцебиение является слегка нерегулярным и в какой-то степени хаотичным. В ближайшем будущем, нелинейные фрактальные методы могут дать новый взгляд на динамику СР в контексте физиологических изменений и ситуаций высокого риска, в

особенности после ИМ или в случае внезапной смерти [21, 22, 32, 33]. По последним данным, фрактальный анализ [33], в сравнении со стандартными измерениями ВСР, способен обнаружить аномальные образцы RR колебаний более эффективно.

Клиническое применение ВСР

Вариабельность сердечного ритма использовалась в различных клинических ситуациях, включая диабет [34], артериальную гипертензию [35], заболевание коронарной артерии [36–38], внезапную остановку сердца [39], ЗСН [40], а в недавнее время для скрининга пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна [41]. Более того, было изучено влияние ряда фармакологических и нефармакологических вмешательств в ВСР, таких, как антиаритмические средства [42], физическое усилие [43], а также процедуры радиочастотной абляции [44]. Несмотря на многочисленные клинические исследования, общее согласие по поводу практического клинического применения ВСР было достигнуто лишь по поводу пациентов с диабетической невропатией, а также пациентов, перенесших ИМ [21]. Мы

Исходные значения для измерения параметров временной области и спектральных параметров у здоровых субъектов среднего возраста и у перенесших инфаркт миокарда	Переменная	Здоровые субъекты (n = 274)	Недавний ИМ (n = 684)	Один год после ИМ (n = 278)
	SDNN (мс)	141 ± 39	81 ± 30	112 ± 40
	SDANN (мс)	127 ± 35	70 ± 27	99 ± 38
	RMSSD (мс)	27 ± 12	23 ± 12	28 ± 15
	pNN50 (%)	9 ± 7	7 ± 9	10 ± 11
	Общая мощность (мс ²)	21222 ± 11663	7323 ± 5720	14303 ± 19353
	НЧ (мс ²)	791 ± 563	277 ± 335	511 ± 538
	ВЧ (мс ²)	229 ± 282	129 ± 203	201 ± 324
	НЧ/ВЧ	4.61 ± 2.33	2.75 ± 2.13	3.60 ± 2.43

ИМ = инфаркт миокарда

рассмотрим применение ВСП для выделения групп риска среди пациентов, перенесших ИМ, и пациентов с ЗСН.

Вариабельность сердечного ритма и выделение групп риска среди перенесших ИМ

Общая смертность в течение первого года после несмертельного ИМ составляет около 5-15%, и среди её причин выделяется аритмическая смерть в 3-4% случаев, постепенная остановка сердца в 4-6% случаев и смертельный повторный инфаркт в 3-4% случаев. Выделение групп риска среди перенесших ИМ помогает определить подгруппы пациентов с очень высокой и очень низкой степенью риска последующих серьёзных кардиальных событий, таких, как внезапная сердечная смерть, постепенная остановка сердца или повторный инфаркт. Профилактическое лечение этой части населения будет полезным с общественной точки зрения, в особенности потому, что теперь мы имеем подтверждение того, что активное профилактическое лечение субъектов с самой высокой степенью риска при помощи имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) может значительно увеличить шанс выживания [45].

Со времени составления первого отчёта под авторством Wolf и коллег [46] в 1977 г., посвящённого связи между пониженным ВСП и повышенной смертностью, были проведены многочисленные исследования с использованием только ВСП [24, 47, 48] или в

комбинации с другими переменными [49–51], такими, как фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), поздние потенциалы (ПП) или желудочковая аритмия по Холтеру, в качестве прогностического фактора результатов у пациентов, перенесших ИМ.

В конце 80-х и в течение 90-х гг., многие исследователи сообщали о том, что сниженная ВСП является мощным способом прогнозирования сердечной смерти, аритмических событий и внезапной смерти у пациентов в группе высокой степени риска, перенесших ИМ, а затем стала независимой от других факторов выделения групп риска, таких, как ФВЛЖ, эктопическая активность желудочка или ПП [24, 47–51]. В этом смысле, Kleiger и коллеги [36] первыми продемонстрировали на примере большой группы населения, перенесшей ИМ, что пониженная ВСП предсказала смертность независимо от других факторов риска, которыми являлись ФВЛЖ, частота желудочковых экстрасистол и неустойчивая желудочковая тахикардия (НУЖТ).

Среди прочих изученных параметров ВСП, SDNN, индекс ВСП, УНЧ и ОНЧ являются, возможно, самыми точными показателями для использования в клинических ситуациях [21]. Тем не менее, SDNN является наиболее часто используемым значением ВСП. В Таблице 4 показаны значения границы фракции для параметров ВСП, в отношении их точности, специфичности, точности прогноза и относительного риска только для ВСП или в комбинации с другими неинвазивными

Таблица 4	Переменная	Точн.	Спец.	PPA	NPA	RR
Точность,	SDNN < 50 мс	60-67	63	14-25	95	3.1-5.3
специфичность,	Индекс BCP <20	52-92	56-77	15-17	77-98	7.0
прогностическая	УНЧ <1600мс ²	28	93	41	93	7.0
точность и	ОНЧ <180 мс ²	30	92	39	77	2.3
относительный	УНЧ + ОНЧ + PVC >10/час	8	98	53	95	2.5
риск	УНЧ + ОНЧ + LVEF <40%	14	98	56	93	18.5
вариабельности	Индекс BCP <20 + NSVT + LP	29	99	58	95	23.5
сердечного риска	Индекс BCP <20 + LVEF <40%	42	90	22	91	6.3
отдельно или в	SDNN <70 мс + LVEF < 35%					6.7
комбинации с	SDNN <70 мс ² + BRS <3.0 мс/мм Гц + NSVT					22.2
другими	BRS = барорефлексная чувствительность; LP = поздние потенциалы; LVEF =					
неинвазивными	фракция выброса левого желудочка; NPA = точность отрицательного прогноза;					
маркерами	NSVT = неустойчивая желудочковая тахикардия; PPA = точность положительного					
выделения групп	прогноза; PVC = преждевременное сокращение желудочков; RR = относительный					
риска среди	риск; точн. = точность; спец. = специфичность.					
перенесших						
инфаркт миокарда						

маркерами выделения групп риска среди перенесших ИМ пациентов. Несмотря на то, что точное время для наивысшего прогностического значения пониженной BCP установлено неточно, общая точка зрения состоит в том, что BCP должна измеряться через 1 неделю после ИМ, поскольку в это время может возникнуть довольно большое количество кардиальных событий (25 to 30%) [21].

Точность положительного прогноза BCP едва достигает 40%. Тем не менее, она обладает точностью отрицательного прогноза, что означает, что пациенты, перенесшие ИМ, с нормальной BCP имеют низкую степень риска кардиальных или аритмических событий. В комбинации с другими переменными, такими, как ФВЛЖ, преждевременное сокращение желудочков (PVC's) >10/час, НУЖТ, ПП и BRS, её точность положительного прогноза может быть улучшена. В крупном международном ожидаемом испытании ATRAMI [49], сопутствующее использование BCP и BRS для выделения групп риска среди перенесших ИМ

показало, что значения SDNN <70 мс или BRS <3.0 мс/мм Гц являлись независимыми факторами прогноза сердечной смертности. Более того, совокупность низкого SDNN и BRS у пациентов с ФВЛЖ <35% несла относительный риск сердечной смертности в количестве 6.7 и 8.7, соответственно.

Однако, по последним данным [52], автономные маркеры, включая BCP (SDNN) и BRS, имеют ограниченную прогностическую мощность при определении пациентов, перенесших ИМ, с высокой степенью риска.

Основное потенциальное различие между ранними и более поздними исследованиями BCP в качестве фактора выделения групп риска среди перенесших ИМ пациентов заключается в том, что пациенты проходят лечение ранними тромболизами или проходят процедуры острой коронарной реваскуляризации, результатом чего является малый инфаркт и более широкое применение

таких препаратов, как ингибитор ангиотензин превращающего фермента и бета-блокаторы.

Прогностическое значение ВСР при ЗСН

Сегодня существует явное доказательство того, что симпатическая нервная система играет важную роль в прогрессировании остановки сердца [53]. Это может влиять на сердечно-сосудистую систему в случае остановки сердца несколькими способами, включая подавление бета₁-рецепторов, оказания токсичного воздействия на миокард, содействие реструктурированию миокарда и опасной для жизни аритмии. В этом смысле, пациенты с ЗСН находятся в группе с высоким риском смерти. Желудочковая аритмия часто возникает у пациентов с аномальной ФВЛЖ, и более 80% пациентов может наступить внезапная смерть с примерно 60% выживания в течение 4 лет.

Поскольку ВСР зависит от активности АНС и её целостности, она может быть нарушена у пациентов с ЗСН. На начальных стадиях заболевания, существует возможность обнаружения значительного повышения НЧ и понижения ВЧ, связанных с симпатическим возбуждением и понижением вагального тонуса. В достаточной мере неповреждённая симпатическая иннервация на ранних стадиях может вызвать симпатическое возбуждение, отражённое повышением НЧ компонента, и способствовать аритмогенезису и внезапной смерти [54]. На поздних стадиях сердечной недостаточности происходит утрата

ритмичности на полосах НЧ и ВЧ. Особым открытием является в значительной мере сниженная или даже не выявляемая НЧ мощность, несмотря на высокую степень симпатического возбуждения. Такое поведение НЧ компонента свидетельствует о том, что целостность симпатической иннервации становится дефектной по мере прогрессирования ЗСН [54]. Значительно пониженная НЧ мощность на поздней стадии сердечной недостаточности может происходить на фоне патологий в центральном автономном регулировании и нарушения чувствительности бета-адренергических рецепторов [55, 56]. Поведение пациентов с поздней стадией заболевания похоже на поведение, характерное при сердечной денервации и потере нейронного моделирования частоты сердечных сокращений, как у пациентов с недавно трансплантированным сердцем [57].

Вариабельность сердечного ритма может применяться в случае пациентов с ЗСН, в качестве маркера прогноза смертности по причине прогрессирующей дисфункции ЛЖ и внезапной сердечной смерти [40, 58–61]. В некоторых исследованиях SDNN <70 мс являлся независимым фактором прогноза смертности по всем причинам и сердечной смерти (RR = 2.8–3.7) [58–60]. 3-летний уровень смертности составил 56% [59]. Более того, было обнаружено, что значения НЧ <3.3 ln мс² (RR = 2.5) и <13 мс² (RR = 3.7) способны прогнозировать внезапную сердечную смерть [59, 61].

Текущие ограничения и будущие направления применения

Несмотря на большое количество опубликованных экспериментальных и клинических исследований, измерение ВСП всё ещё остаётся методикой исследований, а не обычным клиническим инструментом [62]. Существует несколько потенциальных причин, объясняющих сложившуюся ситуацию. Во-первых, физиопатологический механизм ВСП, устанавливающий прямую связь между смертностью и пониженным ВСП, пока не полностью ясен. Во-вторых, клиническое применение оценки ВСП ограничено недостатком стандартизированной методологии, в силу переменчивости параметров в зависимости от пола, возраста, лекарственных интерференций и сопутствующих заболеваний. В-третьих, несмотря на относительную очевидность надёжности таких параметров, как SDNN и индекс ВСП, до сих пор не существует согласия по поводу наиболее точных для клинического использования параметров ВСП. В-четвёртых, точность, специфичность и точность положительного прогноза ВСП ограничены. В особенности, её точность положительного прогноза является невысокой и варьируется от 14 до 40%. Тем не менее, её точность отрицательного прогноза является более высокой и варьируется от 77 до 98%. Наконец, были обнаружены противоречивые результаты [52] относительно измерений ВСП после перенесения ИМ, что указывает на то,

что эта методика может быть недостаточной для точного выделения групп риска среди этих пациентов.

Комбинирование ВСП с другими факторами выделения групп риска, включая ФВЛЖ, НУЖТ, ПП и BRS может повысить общую прогностическую точность [49–51]. Недавно был предложен подход, поэтапно использующий различные неинвазивные и инвазивные тесты [63]. На 1 стадии были получены ПП и ФВЛЖ, за чем последовало использование амбулаторной 24-часовой записи ЭКГ для документации сложных желудочковых аритмий и для измерения ВСП на 2 стадии, и электрофизиологическое исследование с потенциальным стимулированием желудочковой тахикардии на 3 стадии.

Заключение

В последние годы, вариабельность сердечного ритма приобрела большое значение в качестве методики, применяемой для исследования АНС, что играет важную роль в патофизиологии и аритмогенезисе. Было обнаружено, что пониженная ВСП обладает высокой способностью прогнозирования повышенной сердечной и/или аритмической смертности, в особенности среди пациентов, перенесших ИМ. Однако, более широкое применение острой коронарной ангиопластики и таких препаратов, как ингибитор ангиотензин превращающего фермента и бета блокаторы, улучшило течение болезни пациентов после

выписки из больницы и сделало прогностическую ценность ВСП более ограниченной. Принимая во внимание тот факт, что человеческая и экономическая цена внезапной сердечной смерти и потенциальная выгода могут быть получены путём раннего выделения пациентов с повышенной степенью риска, а также путём использования приборов ICD, на сегодняшний день главной проблемой является определение пациентов, наиболее подходящих для данного вида лечения и тех, кто не нуждается в ICD. Основной задачей на ближайшее будущее является получение общепризнанной стандартизации методологии ВСП и усовершенствование её точности положительного прогнозирования, главным образом путём её комбинирования с другими доступными факторами выделения групп риска. Будущее за простым, быстро получаемым и воспроизводимым мультимаркерным индексом риска.

*Корреспонденция: Juan Sztajzel MD
Cardiology Center and Medical Policlinics University
Hospital Geneva 24, rue Micheli-du-Crest CH-1211
Geneva 4 Switzerland E-Mail: juan.sztajzel@hcuge.ch*

Сноски

1 Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334–51.
2 Korner PI, Tonkin AM, Uther JB. Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuver in normal man. *J Appl Physiol* 1976;40:434–40.

3 Ewing DJ, Hume L, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol* 1980;49:809–14.
4 Robotis DA, Huang DT, Faubert JP. Head-up tilt-table testing: an overview. *Ann Non Invas Electrocardiol* 1999;4:212–8.
5 Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. (The Christchurch cardioendocrine research group). Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after myocardial infarction. *Heart* 1999;81:114–20.
6 Wellman HN, Zipes DP. Cardiac sympathetic imaging with radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Prog Cardiol* 1990;3/1:161–74.
7 Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376–81.
8 Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollie LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436–47.
9 La Rovere MT, Pinna GD, Mortara A. Assessment of baroreflex sensitivity. In: Malik M, ed. *Clinical guide to cardiac autonomic tests*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1998: 257–281.
10 Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074–7.
11 Schmidt G, Malik Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as a

- predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390–6.
- 12 Piot O, Copie X, Guize L, Lavergne T, Le Heuzey JY. Variabilité de la fréquence cardiaque: physiologie et méthodologie. *Réalités cardiológicas* 1997;120:8–14.
- 13 Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1978;27:1043–55.
- 14 Rothschild M, Rothschild A, Pfeifer M. Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;18:637–9.
- 15 Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1990: 330–343.
- 16 Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;125:204–14.
- 17 Armour JA. Myocardial ischemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res* 1999;41:41–54.
- 18 Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1539–46.
- 19 Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous system modulation in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:791–9.
- 20 Jung J, Heisel A, Tscholl D, Friess R, Schieffer H, Uzbek C. Assessment of heart rate variability by using different commercially available systems. *Am J Cardiol* 1996;78:118–20.
- 21 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
- 22 Malik M. Measurement of heart rate variability. In: Malik M, Camm J, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura, 1995:33–132.
- 23 Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Amb Electrocardiol* 1992;10:487–98.
- 24 Cripps TR, Malik M, Farrell FG, Camm AJ. Prognostic values of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991;65:14–9.
- 25 Hnatkova K, Copie X, Staunton A, Malik M. Numeric processing of Lorenz plots of R-R intervals from long-term ECGs: comparison with time-domain measures of heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1995;28(suppl):74–80.
- 26 Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:428–492.
- 27 Uzi Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Amb Electrocardiol* 1992;10:499–533.
- 28 Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994;71:1–2.

- 29 Eckberg DL. Sympathovagal balance. *Circulation* 1997;96:3224–3232.
- 30 Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;80:1826–31.
- 31 Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891–8.
- 32 Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996;347:1312–4.
- 33 Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000;101:8–10.
- 34 Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177–81.
- 35 Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364–72.
- 36 Kleiger RE, Miller P, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–62.
- 37 Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–71.
- 38 Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes. The ARIC Study. *Circulation* 2000;102:1239–44.
- 39 Dougherty CM, Burr RL. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992;70:610–5.
- 40 Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:1645–50.
- 41 Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duvernoy D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999;100:1411–5.
- 42 Rohde LEP, Polanczyk CA, Moraes RS, Ferlin E, Ribeiro JP. Effect of partial arrhythmia suppression with amiodarone on heart rate variability of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:31–6.
- 43 Stein PK, Ehsani AA, Domitrovich PP, Kleiger RE, Rottman JN. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults. *Am Heart J* 1999;138:567–76.
- 44 Sztajzel J, Vinolas X, Sobral J, Dumaresq L, Boveda S, Torner P, et al. Heart rate variability early after successful radiofrequency catheter ablation of left and right-sided accessory

- pathways and after selective ablation of the slow pathway. *Ann Noninv Electrocardiol* 1997;2:362–9.
- 45 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with a myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
- 46 Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52–3.
- 47 Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinmann RC. Frequency domain measures of heart rate period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729–36.
- 48 Quintana M, Storck N, Lindblad LE, Lindvall K, Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after myocardial infarction. A 3-year follow-up study. *Eur Heart J* 1997;18:789–97.
- 49 La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, for the ATRAMI (Autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. *Lancet* 1998;351:478–84.
- 50 Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687–97.
- 51 Odemuyiwa O, Farrell TG, Malik M, Bashir Y, Millane T, Cripps T, et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992;67:387–91.
- 52 Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkitallio TH, Airaksinen KEJ, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652–8.
- 53 Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248–54.
- 54 Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136–43.
- 55 Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449–54.
- 56 Cooley RL, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, et al. Evidence for a central origin of the low frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 1998;98:556–61.
- 57 Mortara A, La Rovere MT, Signorini M, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422–30.
- 58 Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom

Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510–6.

59 Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:475–82.

60 Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic values of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–8.

61 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565–70.

62 Huikuri HV, Makkilä T, Airaksinen KEJ, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1878–83.

63 Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1902–11.