

Неинвазивные сердечно-сосудистые рефлекторные тесты и прогноз внезапной сердечной смерти после перенесенного инфаркта миокарда: какой метод предпочесть?

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

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

Simple Cardiovascular Reflex Tests in Prediction of Sudden Death After Myocardial Infarction: Which Method to Prefer?

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

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

Предпосылки. По имеющимся данным результаты ряда простых неинвазивных рефлекторных тестов позволяют оценить риск внезапной сердечной смерти (ВСС) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Однако тест, имеющий наибольшее прогностическое значение, пока не найден. **Цель исследования.** Сопоставить значения различных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и способов оценки их результатов для прогноза ВСС у больных, недавно перенесших ИМ. **Материал и методы.** Проба Вальсальвы, тесты с контролируемым дыханием 6 и 15 в минуту, а также активная ортостатическая проба теста были выполнены на 4—11 сут ИМ у 188 больных в возрасте 34—75 (в среднем $60,6 \pm 9,8$ года) без тяжелой сердечной IV ФК по NYHA. 68% из них были мужчинами, 93,6% получали β -блокаторы. Стандартный набор временных и спектральных показателей variability ритма сердца оценивался на 5-минутных участках ЭКГ во время контролируемого дыхания и активной ортостатической пробы. Дополнительно рассчитывались отношение Вальсальвы (ОВ) и разница между максимальной и минимальной ЧСС в течение 1-й минуты дыхания с частотой 6 в минуту (ДЧСС). **Результаты.** За время наблюдения в течение $2,1 \pm 0,8$ года отмечено 9 ВСС. При однофакторном анализе в модели логистической регрессии выявлены следующие предикторы ВСС: ДЧСС $< 3,36$, ОВ $< 1,13$, низкие значения ряда показателей ВРС во время ортостатической пробы ($pNN 50 < 2,5$, общая мощность спектра $< 1021 \text{ мс}^2$, мощность в диапазоне LF $< 229 \text{ мс}^2$ и HF $< 65 \text{ мс}^2$), а также низкие значения ряда показателей ВРС во время контролируемого дыхания с частотой 15 в 1 минуту ($pNN 50 < 2,3$, мощность в диапазоне LF $< 129 \text{ мс}^2$ и HF $< 111 \text{ мс}^2$). Независимыми предикторами ВСС являлись мощность в диапазоне HF ($< 65 \text{ мс}^2$) во время активной ортостатической пробы (ОШ 28,8, 95% ДИ 4,1—104,2; $p=0,0001$; предсказуемая ценность положительного результата 29,4%) и ОВ $< 1,13$ (ОШ 6,0, 95% ДИ 1,02—34,3; $p=0,04$; предсказуемая ценность положительного результата 11,5%). При сочетании этих показателей ОШ увеличилось до 34,9 (95% ДИ 6,7—181,6; $p<0,001$), предсказуемая ценность положительного результата — до 50%. **Заключение.** Среди простых неинвазивных рефлекторных тестов, выполненных на 4—11-е сутки ИМ у больных без тяжелой сердечной недостаточности, в большинстве получающих β -блокаторы, анализ мощности в диапазоне высоких частот во время активной ортостатической пробы в сочетании с определением отношения Вальсальвы представляется предпочтительным методом прогноза ВСС в последующие 2 года.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; внезапная смерть; симпатическая нервная система.

Background. Some evidence exists that heart rate response to simple provocative maneuvers may predict sudden cardiac death (SD) after myocardial infarction (MI). However optimal test has not been established yet. Aim of this study was to compare prognostic value of different noninvasive reflex tests after MI. **Methods.** Four reflex tests were consecutively performed in 188 patients on days 4—11 of MI (68% men, age 34—75 years, 93.6% on beta-blockers, without heart failure NYHA IV on the day of tests). Time- and frequency domain heart rate variability measures were obtained during 5 min at active standing and at bed rest with controlled breathing 6 and 15 per minute. In addition difference between average maximal and minimal heart rate at first minute of breathing 6 per minute (HRD) and Valsalva ratio (VR) were calculated. ROC analysis was used to determine cut-off values of studied measures for dichotomization of patients into those with low- and high-risk of SD and these values were used in logistic regression analysis. **Results.** During follow up for 2.1 ± 0.8 years there were 9 SD. Univariate predictors of SD were follows: HRD < 3.36 ; VR < 1.13 ; $pNN 50 < 2.5$, total spectral power $< 1021 \text{ ms}^2$, LF power $< 229 \text{ ms}^2$ and HF power $< 65 \text{ ms}^2$ at active standing; $pNN 50 < 2.3$, LF power $< 129 \text{ ms}^2$ and HF power $< 111 \text{ ms}^2$ during controlled breathing 15 per minute. HF power $< 65 \text{ ms}^2$ during active standing (OR 28.8, 95% CI 4.1—104.2; $p=0.0001$, positive predictive value 29.4%) and VR < 1.13 (OR 6.0, 95% CI 1.02—34.3; $p=0.04$, positive predictive value 11.5%) were independent predictors of SD. For combination of these parameters OR increased to 34.9 (95% CI 6.7—181.6; $p<0.001$), positive predictive value to 50%. **Conclusion.** Among simple noninvasive reflex tests in this small group of patients with routine beta-blockers use and without severe heart failure active standing with calculation of HF power seems preferable method for prediction of SD after MI. Its predictive value may be enhanced by combination with Valsalva ratio.

Key words: myocardial infarction; sudden death; heart rate variability; autonomic nervous system.

Kardiologia 2004;10:4—12

У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), смертность в течение ближайшего года остается высокой и может превышать 10% [1—3]. При этом до 40—50% смертельных исходов наступает внезапно [4, 5]. Ранее было показано значение для прогноза внезапной сердечной смерти (ВСС) после ИМ изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время простых неин-

вазивных рефлекторных тестов, таких как прием Вальсальвы (ОВ) и дыхание с частотой 6 в минуту, результаты которых были представлены в виде отношения Вальсальвы и разницы ЧСС во время различных фаз контролируемого дыхания (ДЧСС) [6]. Вместе с тем изменения ЧСС во время тестов можно также оценивать, анализируя variability ритма сердца (ВРС) [7—11].

В настоящее время показано, что низкая ВРС, изученная при анализе суточных записей ЭКГ, является независимым предиктором сердечной смерти после

ИМ, включая ВСС [12]. Анализ ВРС на коротких участках ЭКГ в покое привлекает большей простотой и возможностью стандартизации условий определения. Есть доказательства связи низкой ВРС на коротких участках ЭКГ с неблагоприятным прогнозом после ИМ, в том числе ВСС [13–16]. К сожалению, предсказывающая ценность ВРС за короткое время в покое при произвольном дыхании невелика [16–19]. Не исключено, что определение ВРС в условиях рефлекторных тестов способно повысить прогностическую значимость этого простого и доступного метода [20].

В данном исследовании проведено сопоставление значения различных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и способов оценки их результатов для прогноза ВСС у больных, недавно перенесших ИМ.

Материал и методы

Материал и методы подробно представлены ранее [21].

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

Ход исследования. Тактика ведения больных подробно описана ранее [22].

Методика проведения рефлекторных тестов. Рефлекторные 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 при произвольном дыхании в течение 15 мин. Тесты следовали друг за другом с периодами покоя между ними, необходимыми для достижения исходных АД и ЧСС. Периоды покоя продолжались как минимум 5 мин, АД и ЧСС регистрировались каждую минуту. АД измерялось также при возникновении каких-либо симптомов. Во время тестов проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру, их начало и окончание отмечались сигналом регистратора. После окончания тестов проводилось суточное мониторирование ЭКГ (в среднем 23,6 ч, включая всю ночь).

Прием Вальсальвы. 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 с.

Тесты с контролируемым дыханием (дыхание с частотой 6 и 15 в минуту). В положение лежа на спине осуществлялось дыхание по команде с частотой 6 в минуту, что соответствует длительности вдоха и выдоха по 5 с. При дыхании с частотой 15 в минуту продолжительность каждой фазы дыхательного цикла составляла 2 с. 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.

Способы оценки результатов рефлекторных тестов

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

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

Анализ ВРС проводился с помощью программы “Astrocard (R) HOLTERSYSTEM-2F” (ЗАО “Медитек”, Москва). ВРС оценивалась на коротких участках ЭКГ (лежа на спине в покое при произвольном дыхании в первые 15 мин до выполнения рефлекторных тестов, в течение 5 мин контролируемого дыхания с частотой 6 и 15 в минуту и в первые 5 мин после вставания во время активной ортостатической пробы). Изучаемые показатели ВРС представлены в табл. 1.

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

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ *SPSS 10.0.5* и *STATISTICA 5.5*.

Таблица 1. Методы оценки ВРС на коротких участках ЭКГ во время рефлекторных тестов

Показатель	Определение
$RRNN$, мс	Средняя длительность интервалов $R-R$
$SDNN$, мс	Стандартное отклонение интервалов $R-R$
$pNN 50$	Доля соседних синусовых интервалов $R-R$, различающихся более чем на 50 мс
$RMSSD$, мс	Среднеквадратичное различие между длительностью соседних интервалов $R-R$
TP , мс ²	Общая мощность спектра (0,003–0,40 Гц)
VLF , мс ²	Мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц)
LF , мс ²	Мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц)
HF , мс ²	Мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц)
LF/HF	Отношение значений мощностей в абсолютных значениях

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

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

Выбор разделительных значений непрерывных величин осуществлялся с помощью характеристической кривой, отражавшей взаимосвязь чувствительности и специфичности в отношении ВСС при различных значениях показателя. Для уточнения оптимальных отрезных точек использовался однофакторный регрессионный анализ, при котором отбирались значения переменной с наибольшим χ^2 [20].

Разделительные значения для ОВ (<1,13) Δ ЧСС (<3,36) были найдены ранее [21].

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

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

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

Результаты исследования

В анализ были включены данные 188 больных. Их подробная характеристика изложена нами ранее [21]. Средний возраст больных составил $60,6 \pm 9,8$ года; среди них было 68% мужчин. Прямая локализация ИМ отмечена в 57% случаев. Тромболитическая терапия была проведена в 43% случаев (наличие подъемов сегментов *ST* на ЭКГ не являлось обязательным критерием включения в исследование). У 4 больных в первые 24 ч после начала заболевания возникла ФЖ.

Клинические проявления СН в день проведения тестов отмечены у 28% больных. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не достигала 40% у 39% больных. В день проведения тестов почти все больные (93,1%) продолжали получать β -блокаторы.

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

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

1. ВРС на коротких участках ЭКГ во время контролируемого дыхания с частотой 15 и 6 в минуту и риск внезапной смерти после перенесенного ИМ

ВРС во время контролируемого дыхания с частотой 15 в минуту

В группе умерших внезапно доля синусовых интервалов *R—R*, отличающихся от соседних более чем на 50% (pNN 50), а также значения мощности в диапазонах низких (*LF*) и высоких (*HF*) частот были достоверно ниже, чем у больных, не имевших этого неблагоприятного исхода (табл. 2). По другим показателям ВРС сравниваемые группы больных достоверно не различались.

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для pNN 50 являлось 2,3, мощности в диапазоне *LF* — 129 mc^2 , мощности в диапазоне *HF* — 111 mc^2 . Доли умерших внезапно в группах больных с низкими значениями (ниже разделительных) pNN 50 (<2,3), мощностей в диапазонах *LF* (<129 mc^2) и *HF* (<111 mc^2) были достоверно больше, чем среди больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 1).

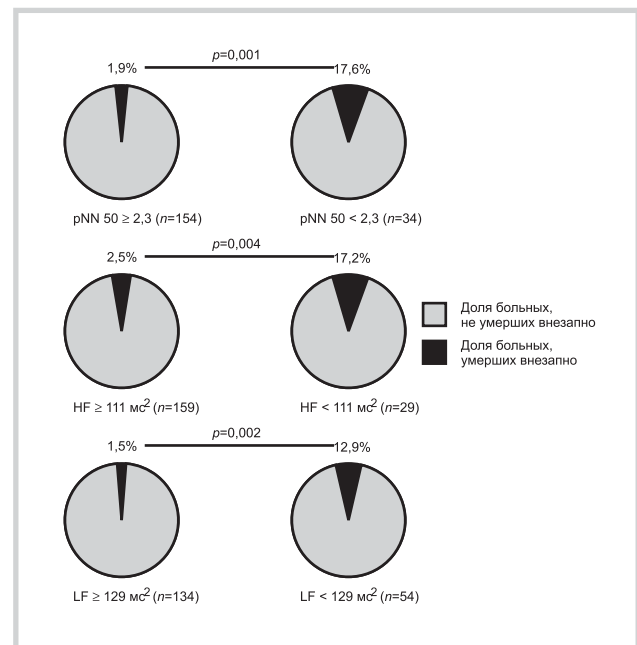


Рис. 1. Доля умерших внезапно (ВСС+) среди больных с высокими и низкими значениями доли синусовых интервалов *R—R*, отличающихся от соседних более чем на 50% (pNN 50), мощности в диапазоне высоких (*HF*) и низких частот (*LF*).

ВРС 5-минутной ЭКГ, контролируемое дыхание с частотой 15 в минуту.

Таблица 2. Сравнение средней ЧСС и ВРС во время контролируемого дыхания с частотой 15 и 6 в минуту у больных, умерших внезапно (ВСС+) и не имевших этого исхода (ВСС-) после перенесенного ИМ

Показатель ВРС	ВСС- (n=179)	ВСС+ (n=9)	p
Контролируемое дыхание с частотой 15 в минуту			
RRNN	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
pNN 50*	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
Контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту			
RRNN	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
pNN 50*	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

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

Таблица 3. Связь ВРС на коротких участках ЭКГ во время рефлексорных тестов, отношения Вальсальвы и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту с риском ВСС после перенесенного ИМ: результаты однофакторного регрессионного анализа

Показатель ВРС	ОШ (95% ДИ)	p
5-минутная запись ЭКГ, контролируемое дыхание 15 в минуту		
pNN 50 <2,3	10,6 (2,5; 44,8)	0,001
LF <129 мс ²	9,6 (1,9—47,9)	0,006
HF <111 мс ²	7,9 (2,0—31,6)	0,003
5-минутная запись ЭКГ, активная ортостатическая проба		
pNN 50 <2,5	9,6 (1,2—79,7)	0,04
TP <1021 мс ²	4,2 (1,01—17,8)	0,049
LF <491 мс ²	8,1 (1,6—41,6)	0,01
HF <65 мс ²	23,1 (4,9—108,3)	0,0001
Контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту		
ΔЧСС <3,36	4,7 (1,2—18,4)	0,03
Прием Вальсальвы		
ОВ <1,13	7,8 (1,6—39,0)	0,01

Примечание. * — за низкие приняты значения показателей ниже разделительных, полученных при анализе характеристической кривой. ОВ — отношение Вальсальвы; ΔЧСС — разница ЧСС во время различных фаз дыхания с частотой 6 в минуту; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

При однофакторном регрессионном анализе низкие значения указанных параметров были связаны с повышенным риском ВСС (табл. 3). Максимальный риск этого неблагоприятного исхода отмечен для pNN 50 <2,3 (отношение шансов 10,6; 95% доверительный интервал 2,5—44,8).

Данные о чувствительности, специфичности, предсказывающей ценности положительного и отрицательного результатов для показателей ВРС на коротких участках ЭКГ во время контролируемого дыхания с частотой 15 в минуту в отношении прогноза ВСС представлены в табл. 4. Несмотря на высокую предсказывающую ценность отрицательного результата и значения чувствительности и специфичности (более 50%), предсказывающая ценность положительного результата низкой ВРС во время этого теста оставалась невысокой и составляла не более 18%.

ВСС во время контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту

Показатели ВРС в группах умерших внезапно и не имевших такого неблагоприятного исхода достоверно не различались (см. табл. 2).

2. ВРС на коротких участках ЭКГ во время активной ортостатической пробы и риск внезапной смерти после перенесенного ИМ

В группе умерших внезапно доля синусовых интервалов R—R, отличающихся от соседних более чем на 50% (pNN 50), общей мощности спектра (TP), мощно-

Таблица 4. Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов низких значений показателей ВРС на коротких участках ЭКГ во время рефлексорных тестов, отношения Вальсальвы и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту в отношении ВСС после ИМ

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказуемая точность	
			положительного результата, %	отрицательного результата, %
5-минутная запись ЭКГ, контролируемое дыхание с частотой 15 в минуту				
<i>pNN</i> 50 < 2,3	67	84	18	98
<i>LF</i> < 129 мс ²	78	73	13	99
<i>HF</i> < 111 мс ²	56	86	17	97
5-минутная запись ЭКГ, активная ортостатическая проба				
<i>pNN</i> 50 < 2,5	88	58	9	99
<i>TP</i> < 1021 мс ²	50	81	11	97
<i>LF</i> < 229 мс ²	75	73	8	99
<i>HF</i> < 65 мс ²	63	93	29	98
Контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту				
Δ ЧСС < 3,36	56	79	12	97
Прием Вальсальвы				
ОВ < 1,13	78	69	12	98

Примечание. ОВ — отношение Вальсальвы; Δ ЧСС — разница ЧСС во время различных фаз дыхания с частотой 6 в минуту.

Таблица 5. Сравнение средней ЧСС и ВРС во время активной ортостатической пробы у больных, умерших внезапно (ВСС+) и не имевших этого исхода (ВСС-) после перенесенного ИМ

Показатель ВРС	ВСС- (n=179)	ВСС+ (n=9)	<i>p</i>
<i>RRNN</i>	956±170,1	954±91,0	1,0
<i>Ln SDNN</i>	3,8±0,4	3,5±0,4	0,051
<i>Ln RMSSD</i>	3,3±0,5	3,1±0,3	0,3
<i>pNN</i> 50*	3,4 (0,9; 10,1)	0,5 (0,3; 2,2)	0,04
<i>Ln TP</i>	7,6±0,9	7,0±0,8	0,045
<i>Ln VLF</i>	7,0±0,9	6,4±0,9	0,1
<i>Ln LF</i>	6,0±1,0	5,3±0,8	0,03
<i>Ln HF</i>	5,1±0,8	4,4±0,7	0,03
<i>LF/HF*</i>	2,8 (1,7; 4,9)	2,4 (1,7; 3,3)	0,4

Примечание: Указаны *t*±*SD*; * — медиана (25-й и 75-й квартили распределения показателя).

сти в диапазоне низких (*LF*) и высоких (*HF*) частот были достоверно меньше, чем у больных, не имевших этого неблагоприятного исхода (табл. 5). По другим изученным показателям ВРС сравниваемые группы больных достоверно не различались.

Оптимальным в отношении прогноза ВСС разделительным значением для *pNN* 50 являлось 2,5, *TP* — 1021 мс², мощности в диапазоне *LF* — 229 мс², а для мощности в диапазоне *HF* — 65 мс². Доли умерших внезапно в группах больных с низкими значениями (ниже разделительных) *pNN* 50 (<2,5), *TP* (<1021 мс²), мощностей в диапазонах *LF* (<229 мс²) и *HF* (<65 мс²) были достоверно больше, чем у больных с более высокими значениями этих показателей (рис. 2).

При однофакторном анализе низкие значения указанных параметров ВРС были связаны с повышенным риском ВСС после перенесенного ИМ (см. табл. 3). При этом низкие значения мощности в диапазоне

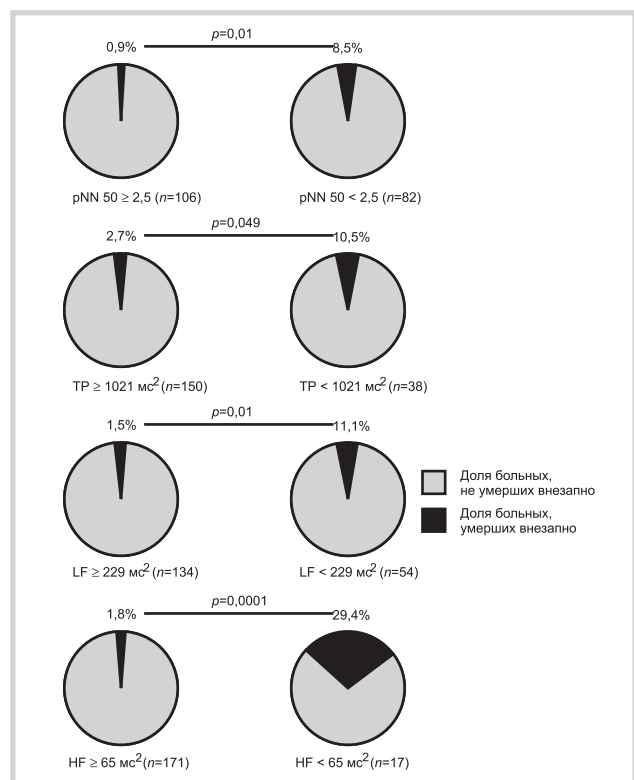


Рис. 2. Доля умерших внезапно среди больных с высокими и низкими значениями доли соседних синусовых интервалов R—R, различающихся более чем на 50% (*pNN* 50), общей мощности спектра (*TP*), мощности в диапазонах низких (*LF*) и высоких частот (*HF*). 5-минутная ЭКГ, активная ортостатическая проба.

высоких частот (*HF* < 65 мс²) оказались наиболее тесно связаны с этим неблагоприятным исходом (отношение шансов 23,1; 95% доверительный интервал 4,9—108,3).

Так же, как и для показателей ВРС, оцененных на коротких участках ЭКГ в условиях контролируемого дыхания с частотой 15 в минуту, были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказывающие ценности положительного и отрицательного результатов. Для низких значений $pNN50$, TP и мощности в диапазоне LF , как и для низкой ВРС во время контролируемого дыхания с частотой 15 в минуту, предсказывающая ценность положительного результата была низкой и не превышала 11%.

Наибольшее значение этого показателя (29%) отмечено для мощности в диапазоне $HF < 65 \text{ мс}^2$ (см. табл. 4).

3. Сравнение значения для прогноза ВСС после перенесенного ИМ результатов различных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов

Другим способом, позволяющим оценить результаты рефлекторных тестов, является расчет простых коэффициентов, характеризующих изменения ЧСС во время тестов. Ранее в изученной группе больных было показано, что низкие значения таких коэффициентов, как отношение Вальсальвы ($OB < 1,13$) и разница ЧСС во время различных фаз дыхания с частотой 6 в минуту ($\Delta ЧСС < 3,36$), связаны с повышенным риском ВСС после перенесенного ИМ [21]. Для сравнения результаты ранее проведенного однофакторного анализа и значения чувствительности, специфичности, предсказывающей ценности положительного и отрицательного результатов для этих показателей представлены в табл. 3 и 4. Несмотря на достоверную связь с риском ВСС (см. табл. 3) и высокую предсказывающую ценность отрицательного результата, предсказывающая ценность положительного результата для этих показателей была невысокой и не превышала 12% (см. табл. 4).

Среди различных рефлекторных тестов и способов их оценки при многофакторном регрессионном анализе независимыми предикторами ВСС оказались низкая мощность в диапазоне $HF (< 65 \text{ мс}^2)$ во время активной ортостатической пробы (отношение шансов 28,8; 95% доверительный интервал 4,1—104,2; $p=0,0001$) и $OB < 1,13$ (отношение шансов 6,0; 95% доверительный интервал 1,02—34,3; $p=0,04$) (табл. 6). При этом наибольший риск и значимость для прогноза внезапной смерти после перенесенного ИМ (максимальные отношение шансов и предсказывающая ценность положительного результата) связаны с низкой мощностью в диапазоне HF во время ортостатической пробы. Кривые Каплана—Мейера времени наступления ВСС у больных со значениями мощности в диапазоне $HF < 65 \text{ мс}^2$

Таблица 6. Независимые предикторы ВСС на протяжении 2 лет после ИМ среди различных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов: результаты многофакторного регрессионного анализа

Показатель ВРС	ОШ (95% ДИ)	p
5-минутная запись ЭКГ, активная ортостатическая проба		
$HF < 65 \text{ мс}^2$	28,8 (4,1—104,2)	0,0001
Прием Вальсальвы		
$OB < 1,13$	6,0 (1,02—34,3)	0,04

Примечание. OB — отношение Вальсальвы; $ОШ$ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

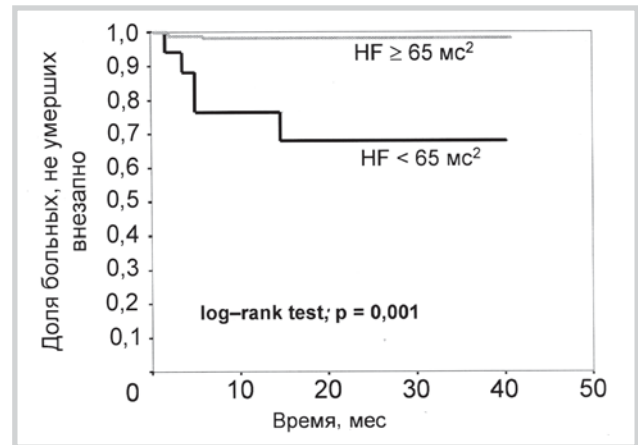


Рис. 3. Кривые времени наступления ВСС после ИМ в течение 2 лет наблюдения у больных с низкими и высокими значениями мощности в диапазоне высоких частот (HF) во время ортостатической пробы (кривые Каплана—Мейера).

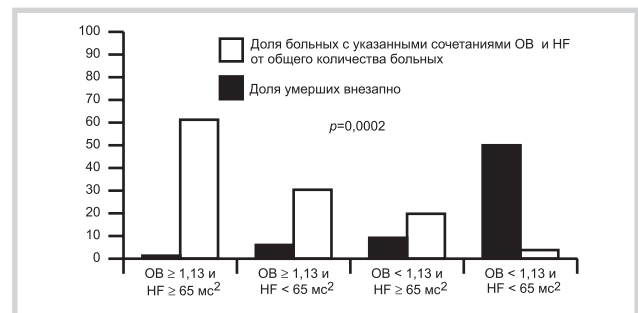


Рис. 4. Доля умерших внезапно среди больных с различным сочетанием значений отношения Вальсальвы и мощности в диапазоне высоких частот (HF) во время активной ортостатической пробы.

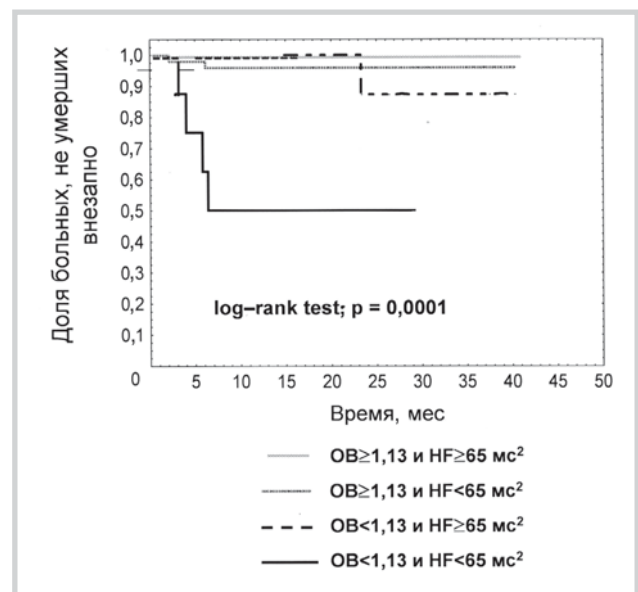


Рис. 5. Кривые времени наступления ВСС после ИМ в течение 2 лет наблюдения у больных с различным сочетанием значений мощности в диапазоне высоких частот (HF) во время ортостатической пробы и отношения Вальсальвы — OB (кривые Каплана—Мейера).

и более высокими значениями этого показателя представлены на рис. 3.

Сочетание $HF < 65$ mc^2 во время ортостатической пробы и $OB < 1,13$ увеличило предсказующую ценность положительного результата до 50% и отношение шансов до 34,9 (95% доверительный интервал 6,7—181,6; $p=0,0001$). Доля умерших внезапно среди больных с низкими значениями обоих показателей (отмечено в 4,2% случаев) была достоверно выше, чем среди больных с более высокими значениями обоих показателей или с низким значением только одного из них ($p=0,0002$; рис. 4). Для больных с различным сочетанием значений этих показателей также были построены кривые Каплана—Мейера (рис. 5).

4. Сравнение значения для прогноза ВСС после перенесенного ИМ результатов различных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании

Ранее в той же группе больных была продемонстрирована связь с ВСС после ИМ ряда клинических и инструментальных факторов риска: ИМ и стенокардии в анамнезе, ФЖ в первые 24 ч после начала заболевания, наличия постинфарктной стенокардии, низкой ФВ, признаков СН в день выполнения рефлекторных тестов, “пробежек” неустойчивой желудочковой тахикардии при суточном мониторинге ЭКГ, низких значений $OB < 1,13$ и $\Delta ЧСС < 3,36$, низкой ВРС за сутки ($LF < 491$ mc^2 , $LF/HF < 1,4$) и низких значений ряда показателей ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании ($SDNN < 30$ mc , $VLF < 294$ mc^2 , $LF < 197$ mc^2 и $LF/HF < 1,5$) [16], причем низкая мощность в диапазоне $LF < 197$ mc^2 на коротких участках ЭКГ в покое была связана с повышенным риском этого неблагоприятного исхода независимо от наличия ИМ в анамнезе, ФЖ в первые 24 ч после возникновения острого ИМ. Предсказующая ценность положительного результата для $LF < 197$ mc^2 , несмотря на достоверную и независимую связь с прогнозом ВСС, была невысокой (15%) и уступала значению этого показателя для $HF < 65$ mc^2 во время ортостатической пробы (29%) и была значительно меньше для сочетания $HF < 65$ mc^2 и $OB < 1,13$ (50%). При сравнении значения для прогноза ВСС после перенесенного ИМ OB во время приема Вальсальвы, $\Delta ЧСС$ во время контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту, ВРС на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании и во время рефлекторных тестов мощность в диапазоне $HF < 65$ mc^2 во время активной ортостатической пробы была наиболее тесно связана с повышенным риском ВСС (отношение шансов 20,8; 95% доверительный интервал 4,1—104,2; $p=0,0001$).

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнения значение низкой ВРС за сутки и сниженной чувствительности барорефлекса в тесте с фенилэфрином для прогноза неблагоприятных исходов после ИМ, включая ВСС [12, 23, 24]. Эту связь объясняют наличием дисфункции ВНС, заключающейся в преобладании симпатической активности над парасимпатической, что предрасполагает к возникновению угрожающих жизни аритмий [25]. Однако трудности анализа и интерпретации результатов при оценке ВРС за сутки и инвазивный характер

теста на чувствительность барорефлекса с использованием фенилэфрина затрудняют применение этих методов в широкой клинической практике [26—28]. Наряду с этим существуют простые неинвазивные методы оценки нарушения вегетативной регуляции деятельности синусового узла: изучение изменений ЧСС во время сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и анализ ВРС на коротких участках ЭКГ [13—15].

В изученной группе больных анализ ВРС на коротких участках ЭКГ во время простых неинвазивных рефлекторных тестов в подостром периоде ИМ имел значение для прогноза ВСС на протяжении последующих 2 лет. С повышенным риском ВСС были связаны низкие значения $pNN 50 < 2,3$, мощностей в диапазонах $LF < 129$ mc^2 и $HF < 111$ mc^2 во время контролируемого дыхания с частотой 15 в минуту, а также низкие значения $pNN 50 < 2,5$, общей мощности спектра (< 1021 mc^2), мощностей в диапазонах $LF < 491$ mc^2 и $HF < 65$ mc^2 во время активной ортостатической пробы. В отличие от $\Delta ЧСС$, ВРС во время дыхания с частотой 6 в минуту не обладала прогностической ценностью. Наиболее информативной из изученных показателей оказалась низкая мощность в диапазоне $HF < 65$ mc^2 во время активной ортостатической пробы (отношение шансов ВСС 23,1, предсказующая ценность положительного результата 29%). Оказалось также, что предсказующую ценность положительного результата можно заметно повысить за счет дополнительного определения OB .

Ранее в изученной группе больных было показано, что относительно мало выраженные изменения ЧСС во время приема Вальсальвы ($< 1,13$) и контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту ($\Delta ЧСС < 3,36$) связаны с повышенным риском ВСС в течение 2 лет после ИМ [6].

Связь с прогнозом ВСС в изученной группе больных недостаточного ответа ЧСС во время указанных тестов, возможно, объясняется преобладанием симпатической активности у таких больных [29]. Известно только одно исследование [30], в котором у больных с недавно перенесенным ИМ изучалось прогностическое значение изменения ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и дыхания с частотой 6 в минуту. В него были включены 97 человек, пробы выполнялись на 5—8-е сутки ИМ (в нашей работе на 4—11-е сутки), длительность наблюдения составляла 2 года (в нашей работе как минимум 1 год, медиана 2,2 года). В этом исследовании было показано, что в группе больных с $OB < 1,1$ или $\Delta ЧСС < 8,0$ смертность достоверно выше, чем у больных с более высокими значениями показателей. Интересно, что разделительное значение для OB , представленное в нашей работе, практически совпадает с результатами В. Andresen и соавт., в то время как разделительное значение для $\Delta ЧСС$ заметно отличается. Однако надо учитывать, что не совпадает и характер учитываемых неблагоприятных исходов (в цитируемом исследовании анализ проводился в отношении случаев смерти от всех причин, среди которых было 16 сердечных, включая 4 внезапных; в 5 случаях причины смерти не установлены). И хотя в нашем исследовании предсказующая ценность низких значений OB и $\Delta ЧСС$, взятых в отдельности, была невысокой (12%), их преимущество заключается в отсутствии необходимости

определять ВРС (достаточно обычной ЭКГ). Кроме того, одновременное определение этих показателей позволяет заметно повысить предсказующую ценность в отношении ВСС (до 21,7%) [6].

Анализ ВРС на коротких участках ЭКГ исключает влияние на деятельность синусового узла различной физической и психологической активности в течении суток, циркадных изменений, а также позволяет стандартизировать условия регистрации ЭКГ, что упрощает интерпретацию полученного результата [17, 31]. К сожалению, предсказующая ценность ВРС на коротких участках ЭКГ при произвольном дыхании невысокая [17, 31]. Полагают, что ВРС во время рефлекторных тестов может нести дополнительную прогностическую информацию при различных заболеваниях, включая перенесенный ИМ [9]. Наиболее широко эти методы используются у больных с сахарным диабетом для раннего выявления диабетической нейропатии. Так, одним из критериев нейропатии у больных с сахарным диабетом является недостаточное повышение мощности в диапазоне LF или его отсутствие во время ортостатической пробы [10]. Есть данные об использовании анализа изменений ВРС во время рефлекторных тестов для прогноза ВСС у больных с хронической СН. Были изучены 202 больных, ИМ ранее перенесли 49% из них, ФВЛЖ составляла $24 \pm 7\%$, за 3 года наблюдения внезапно умерли 19 человек [20]. В этой группе больных проводили регистрацию ЭКГ длительностью 8 мин во время дыхания с частотой 12–15 в минуту и при произвольном дыхании. Оказалось, что в отличие от ВРС при произвольном дыхании, низкие значения мощности в диапазоне LF ($<13 \text{ мс}^2$) во время контролируемого дыхания являлись независимым предиктором ВСС. Эта закономерность подтвердилась в другой группе больных с хронической сердечной недостаточностью [20]. Похожие результаты получены в нашей работе: при сравнении результатов рефлекторных тестов и ВРС, оцененной на коротких участках ЭКГ при произвольном дыхании, показателем, наиболее тесно связанным с повышенным риском ВСС, после перенесенного ИМ была мощность в диапазоне $HF < 65 \text{ мс}^2$ во время

активной ортостатической пробы. При этом предсказующая ценность этого показателя (29%) была выше низкой ВРС ($LF < 197 \text{ мс}^2$) на коротких участках ЭКГ в покое при произвольном дыхании (14,8%).

О значении изменений ВРС в условиях ортостатической пробы для прогноза неблагоприятных исходов после ИМ известно мало. Так, в работе Е.С. Петрик и соавт. было выявлено независимое значение для прогноза сердечной смерти увеличения мощности в диапазоне 0,06–0,15 Гц от 0 до 50% при выполнении активной ортостатической пробы на 14–21-е сутки ИМ. При этом у 98 больных за сходное с нашим исследованием время наблюдения (медиана 2 года) отмечено 17 сердечных смертей, включая 10 внезапных [32]. Однако эта работа имеет ряд особенностей, затрудняющих сопоставление результатов — оценивалась сердечная, а не ВСС, используемый диапазон определения мощности LF является “не традиционным”, в исследование не включались большие женского пола, за несколько дней до проведения ортостатической пробы отменялись β -блокаторы, изучение проводилось в более поздние сроки заболевания [24].

Применение β -блокаторов не мешало выявлению больных с высоким риском ВСС — все 9 внезапно умерших принимали препарат из этой группы во время выполнения рефлекторных тестов [6].

Заключение

Из неинвазивных сердечно-сосудистых рефлекторных тестов и различных способов оценки их результатов для прогноза ВСС у больных, перенесших ИМ, не имеющих тяжелой СН и в большинстве получающих β -блокаторы, предпочтительнее использовать анализ ВРС во время активной ортостатической пробы. Прогностическое значение ВРС во время этой пробы выше, чем в покое при произвольном дыхании. Наиболее информативным для прогноза ВСС на протяжении 2 лет после ИМ, в конце 1-й — начале 2-й недели заболевания представляется оценка мощности в диапазоне высоких частот при активной ортостатической пробе в сочетании с определением отношения Вальсальвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Volpi A. et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results from the GISSI-2 database. *Circulation* 1993;88:416–429.
2. Aguirre F.V. et al. Early and 1-year clinical outcome of patients evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. *Circulation* 1995;91:2541–2548.
3. ISIS-4 Collaborative group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.
4. Myerburg R.J. et al. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;11:1187–1197.
5. Hohnloser S.H. et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Coll Cardiol* 1999;33:1895–1902.
6. Абрамкин Д.В. и др. Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания. *Кардиология* 2004;3:37–46.
7. Рябюкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М: Издательство “Стар’КО” 1988; 65–72.
8. Ewing D.J. et al. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol* 1980;49:809–814.
9. Daniel M., Bloomfield M.D. et al. Passive Head-Up Tilt and Actively Standing Up. Produce Similar Overall Changes in Autonomic Balance. 1977;134:2:316–321.
10. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;37:1000–1004.
11. Brown T.E. et al. Important influence of respiration on human RR interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993;75:2310–2317.
12. La Rovere M.T., Bigger J.T. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–484.
13. Bigger J.T., Fleiss J.L. et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:927–934.

14. *Bigger J.T., Fleiss J.L. et al.* Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729–736.
15. *Lu Fei, Marek Malik.* Short-Term and Long-Term Assessment of Heart Rate Variability for Postinfarction Risk Stratification. In: *Heart Rate Variability*. Eds. M. Malik, A.J. Camm. Armonk (NY): Futura Publishing Company Inc 1995;26:341–346.
16. *Абрамкин Д.В. и др.* Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и variability ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2004;9.
17. *Lu Fei, Marek Malik.* Short-Term and Long-Term Assessment of Heart Rate Variability for Postinfarction Risk Stratification. In: *Heart Rate Variability*. Eds. Malik M., A.J. Camm. Armonk (NY): Futura Publishing Company Inc 1995;26:341–346.
18. *Bigger J.T., Fleiss J.L. et al.* Frequency domain measures of heart period variability and mortality rate after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
19. *Blanke L.M., Goldschlager N.* Risk Stratification of Potential Sudden Death Victims After Myocardial Infarction. *Prim Cardiol* 1995;21:10–15.
20. *La Rovere M.T. et al.* Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003;4:565–570.
21. *Абрамкин Д.В. и др.* Сердечно-сосудистые рефлексорные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания. *Кардиология* 2004;3:37–46.
22. *Абрамкин Д.В., Явелов И.С.* Вегетативные пробы у больных, госпитализированных с острым инфарктом миокарда. Возможности выполнения, переносимость и побочные явления. *Кардиология* 2003;7:12–15.
23. *La Rovere M.T., Domenico Pinna J. et al.* Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias. Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001;103:2072–2077.
24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart Rate Variability. Standards and Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use*. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
25. *Schwartz P.J., La Rovere M.T., Vanoli E.* Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:Suppl I:I-77–I-91.
26. *Kleiger R.E. et al.* Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
27. *Malliani A. et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482–492.
28. *Zuanetti G. et al.* Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19:Suppl F:F19–F26.
29. *Абрамкин Д.В. и др.* Связь изменений ЧСС во время рефлексорных тестов с variability ритма сердца. *Кардиология* 2004;8:27–34.
30. *Andresen D., Bruggeman B., Kaiser S.* Prognostic value of cardiovascular reflex tests in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;24:378–388.
31. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart Rate Variability. Standards and Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use*. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
32. *Петрик С.В., Гизатулина Т.П., Шалаев С.В.* Использование показателей variability ритма сердца в определении долгосрочного прогноза у больных с инфарктом миокарда: Тезисы научно-практической конференции “Актуальные вопросы профилактики, лечения, диагностики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов”. Тюмень 1988;77.

Поступила 20.05.04

Объявление

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза (руководитель Н.А. Грацианский) НИИ Физико-химической медицины Минздрава России приглашают читателей журнала «Кардиология» посетить в Интернете сайт www.athero.ru. На этом сайте размещаются материалы, посвященные различным аспектам лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний и их осложнений, публикации сотрудников лаборатории и центра. Сообщения о событиях, происходящих в различных областях клинической кардиологии, сопровождаются комментариями.