

ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПРИ ХОЛТЕРОВСКОМ МОНИТОРИРОВАНИИ ЭКГ

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В.

Рассматриваются современные представления о распространенности, электрофизиологических причинах развития, механизмах, факторах риска внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Представлены данные по применению Холтеровского мониторирования ЭКГ в качестве методики (совокупность данных методик реализованна в таких системах как, например, Астрокард® Holtersystem, GE Healthcare MARS, medilog® DARWIN), позволяющей стратифицировать риск развития внезапной сердечной смерти. Изучена прогностическая роль и актуальность отдельных параметров суточного мониторирования ЭКГ, коррелирующих с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма, которые являются основными механизмами развития внезапной сердечной смерти. Проведена оценка значимости предикторов электрической нестабильности миокарда.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 108–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116>

Ключевые слова: поздние потенциалы желудочков, турбулентность сердечного ритма, микроволновая альтернация зубца Т, дисперсия QT, вариабельность сердечного ритма.

Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза, Россия. Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Лукьянова М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, Душина Е. В. — ассистент кафедры терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikov@gmail.com

HF — высокочастотные колебания спектра, LAS-40 — длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ, LF — низкочастотные колебания спектра, MMA — метод скользящего среднего, MTWA — микровольтная альтернация зубца Т, RMS-40 — среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек фильтрованного комплекса QRS, SDNN — стандартное отклонение N–N- интервалов, TO — начало турбулентности (turbulence onset), TS — наклон турбулентности (turbulence slope), totQRS — длительность фильтрованного QRS комплекса, АЗТ — альтернация зубца Т, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЖНР — жизнеугрожающие нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МАТ — микровольтная альтернация зубца Т, MMA — метод скользящего среднего, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, ППП — поздние потенциалы предсердий, САС — симпатoadреналовая система, ТСР — турбулентность сердечного ритма, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКГ ВР — электрокардиография высокого разрешения, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

SUDDEN DEATH PREDICTORS IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION BY HOLTER ECG MONITORING

Oleynikov V. E., Lukianova M. V., Dushina E. V.

The recent data is considered on the prevalence, electrophysiology, mechanisms and risk factors of sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction. The data is shown about Holter monitoring of ECG as a method (these methods are in use in systems like Astrocard® Holtersystem, GE Healthcare MARS, medilog® DARWIN), that stratifies the risk of sudden cardiac death development. The prognostic role and importance of specific parameters of 24-hour ECG monitoring is studied, correlating with the higher risk of life-threatening rhythm disorders that are the main mechanisms of sudden cardiac death. The estimation of the main predictors of electrical instability of myocardium is done.

Большинство пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей реваскуляризацией, имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) после выписки из стационара, несмотря на регулярный прием бесспорно доказавших свою эффективность лекарственных препаратов. Анализ риска развития ВСС является чрезвычайно сложной задачей, интерес к которой со временем только возрастает.

ВСС — это ненасильственная смерть, развившаяся моментально или наступившая в течение часа с момента возникновения острых изменений в кли-

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 108–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-108-116>

Key words: delayed ventricular potentials, turbulence of cardiac rhythm, microwave T alternation, QT-dyspersion, heart rate variability.

Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia.

ническом статусе больного вследствие нарушения сердечной деятельности [1, 2].

Ввиду того, что ВСС в подавляющем большинстве случаев обусловлена нарушениями ритма и проводимости, данное обстоятельство объясняет расположение этой нозологической формы по Международной классификации болезней (МКБ-10) в разделе нарушения ритма сердца под шифром I46.1 и не противоречит употреблению термина “внезапная аритмическая смерть” [3].

По данным Американской ассоциации кардиологов, аритмии сердца уносят от 300 до 600 тысяч жиз-

ней ежедневно во всем мире, что составляет одну смерть в минуту [4]. Поэтому активно продолжается изучение и поиск новых прогностических факторов риска ВСС. Оценка вероятности развития ВСС включает в себя выявление отдельных факторов и определения их значимости у каждого конкретного пациента. Наличие нескольких факторов позволяет врачу отнести пациента к группе высокого или умеренного риска (вероятностный риск может достигать 20-50% или 5-15%, соответственно), что определяет наиболее агрессивную тактику профилактических мероприятий [1].

Особого внимания требуют пациенты из группы высокого риска, перенесшие острый инфаркт миокарда, имеющие низкую ФВ (менее 40%), указание в анамнезе на случаи остановки сердца, желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ). За этими лицами необходимо особое наблюдение и проведение профилактических мер, направленных на предупреждение развития фатальных аритмий [5]. По данным Фрамингемского исследования с наличием у пациента ИБС было связано увеличение риска ВСС в 2,8-5,3 раза [6]. В нашей стране наблюдается похожая эпидемиологическая ситуация: согласно регистру ВОЗ, ВСС в 77,2% случаях развивалась на фоне острых форм ишемической болезни сердца [7]. Фатальность этого заболевания в значительной степени определяет безболевая ишемия миокарда, которая встречается у 2,5-10% мужчин без жалоб и обуславливает летальный исход на догоспитальном этапе в 34-54,3% случаев [8]. В этом же исследовании было показано, что в 80% случаев смерть наступает в домашних условиях, еще в 15% — на улице или в публичном месте. Более чем в трети случаев смерть наступает без свидетелей. По данным российского исследования РЕЗОНАНС [9] в отечественном практическом здравоохранении не выявляется каждый второй случай ВСС у больных ИБС мужского пола, и 2/3 — у больных ИБС женского пола, что приводит к недооценке вероятности развития ВСС в популяции. Основными причинами такого недоучета ВСС у больных ИБС признаны недостаточно активно проведенный анализ анамнеза и ошибки оформления медицинской документации.

Многочисленные электрофизиологические исследования позволили расширить представления о механизмах развития внезапной смерти. Согласно современной модели развития, ее генез рассматривается во взаимосвязи структурных и функциональных нарушений. На основании данных, полученных при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у пациентов, умерших внезапно, установлено, что в подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (ЖТА): ЖТ и ФЖ с последующим развитием асистолии [5, 10]. Опре-

деляющим условием для возникновения жизнеугрожающих аритмий признано наличие структурной патологии сердца, которая под действием различных функциональных факторов превращается в электрически неомогенный субстрат. В качестве таких структурных изменений могут выступать ишемия и инфаркт миокарда, гипертрофия и дилатация желудочков, воспаление и отек миокардиальной ткани [2]. Взаимодействие анатомического субстрата и триггерного фактора (транзиторная ишемия, изменения вегетативного тонуса, электролитные нарушения, антиаритмические препараты) приводят к возникновению электрической нестабильности миокарда с фатальными последствиями [2, 5]. У больных со структурно-морфологическими клеточными деформациями желудочковые аритмии возникают либо из-за появления острой ишемии миокарда, либо в результате реализации механизма “re-entry” в области постинфарктного рубца с измененной ориентацией мышечных волокон, где происходит увеличение синтеза интерстициального коллагена (вследствие фиброза, апоптоза), приводящего к ионной гетерогенности и неоднородности проведения импульса [11].

Возможность развития фатальных аритмий, зависящих от механизма “re-entry”, после возникновения ишемии миокарда определяется несколькими факторами. Один из факторов — сдвиг диастолических трансмембранных потенциалов к нулю, который способен вызвать ранние постдеполяризации. Другим механизмом, участвующим в поддержании “re-entry” в ранние сроки после ишемии, является фокальное повторяющееся возбуждение. Аноксия приводит к укорочению продолжительности потенциала действия. В соответствии с этим во время электрической систолы реполяризация клеток, находящихся в зоне ишемии, может наступить раньше, нежели клеток прилежащей интактной ткани. Возникающее различие между преобладающими трансмембранными потенциалами становится причиной нестойкой деполяризации соседних клеток и способствует появлению нарушений ритма. У больных с тяжелой ишемией миокарда продолжительность уязвимого периода, соответствующего относительной рефрактерности, а именно — нисходящему колену зубца Т, увеличена, а интенсивность стимула, необходимая для возникновения аритмий, снижена. Экстрасистолы, попадающие в это “уязвимое окно” реполяризации способны индуцировать ЖТ или ФЖ [12].

Для пациентов с терминальными стадиями структурной патологии сердца, декомпенсированной сердечной недостаточностью, характерны брадисистолические механизмы развития, чей вклад в развитие ВСС едва достигает 15% [13]. Эти аритмии развиваются, как правило, на фоне выраженных диффузных изменений миокарда — гипоксии, ацидоза, гиперка-

лиемии, приводящих к дисфункции пейсмекерных клеток водителей ритма первого и второго порядка. Наиболее редкой причиной ВСС является электро-механическая диссоциация [2].

Имеется немало маркеров, позволяющих стратифицировать риск возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма [14]. Из инструментальных показателей наиболее изученной прогностической ценностью обладают ФВ ЛЖ, инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ), длительность комплекса QRS, наличие блокады левой ножки пучка Гиса, наличие желудочковых экстрасистол высоких градаций по В. Lown (класс III-V), сигнал-усредненная ЭКГ, вариабельность ритма сердца, патологические изменения барорефлекса [1, 2, 15].

Исследования по поиску новых возможных факторов риска ВСС проводятся постоянно. Явление гетерогенности потенциала действия отражается на ЭКГ в форме амплитудно-временной альтернации морфологии Т-волны и пространственной дисперсии интервала QT. Изучение неинвазивных методик, отражающих изменения на ЭКГ, индуцированные желудочковой эктопией, а также анализ их взаимосвязи с вегетативной и барорефлекторной регуляцией, создает предпосылки для разработки новых риск-стратификационных маркеров.

ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) — поздние потенциалы желудочков (ППЖ). С появлением различных способов компьютерной обработки ЭКГ-сигнала открылись новые возможности изучения электрической активности миокарда. Широкое распространение получил метод ЭКГ высокого разрешения, который позволяет регистрировать низкоамплитудные электрические сигналы миокарда, игнорируя сопутствующий шум.

Метод регистрации поздних потенциалов желудочков (ППЖ) основан на выявлении низкоамплитудных (менее 20 мкВ), высокочастотных (свыше 20–50 Гц) сигналов, возникающих в конце комплекса QRS. Образование ППЖ связано с наличием зон замедленного проведения в неоднородно измененном миокарде, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или участками некроза и фиброза. Такое чередование зон нормального и замедленного проведения в миокарде является субстратом для возникновения феномена re-entry [15, 16].

В результате программной обработки ЭКГ-сигнала трех ортогональных отведений X, Y, Z методом временного анализа по Simson с последующей фильтрацией в диапазоне 40–250 Гц получается изображение результирующего фильтрованного комплекса QRS. Далее можно рассчитать длительность фильтрованного интервала QRS (totQRS), длительность низкоамплитудных (<40 мВ) сигналов в конце комплекса (LAS-40 — high frequency low amplitude signal), сред-

неквадратичную амплитуду последних 40 мс комплекса QRS (RMS-40 — root means quare voltage) [15]. Нормальные значения для каждого из этих показателей нередко определяются отдельно для каждого клинического исследования. Однако наиболее часто патологическими считаются $QRSf > 114$ –120 мс, $HFLA > 38$ мс, $RMS < 20$ мкВ [17, 18]. При соблюдении хотя бы двух из этих условий можно говорить о наличии у пациента ППЖ.

Значение поздних потенциалов для прогнозирования ВСС изучается уже не одно десятилетие. За это время было опубликовано несколько сотен статей, посвященных применению ЭКГ ВР для стратификации риска у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда в те или иные сроки. Наиболее прогностически значимым в этом отношении, является длительность фильтрованного интервала QRS. По данным целого ряда исследований, положительная прогностическая ценность показателей ЭКГ ВР в отношении внезапной сердечной смерти невелика — от 7 до 40% (7 и 17% в наиболее крупных исследованиях). При этом отрицательная прогностическая ценность превышает 95% [17]. По данным исследования MUSTT, в которое были включены 1268 пациентов с ФВ ЛЖ <40% и неустойчивой ЖТ, длительность $fQRS > 114$ мс ассоциировалась с 28% риском аритмических событий в течение 5 лет наблюдения (по сравнению с 17% риском у остальных пациентов) [19]. Однако в последнее время диагностическая ценность ППЖ подвергается сомнению [2, 20]. В более позднем исследовании, опубликованном A. Bauer et al., у 968 обследованных пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей чрескожной реваскуляризацией, ППЖ не обладали прогностической значимостью в отношении внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий [21].

Таким образом, методика ЭКГ ВР обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, что может быть полезно для идентификации пациентов с низким риском.

Дисперсия и длительность интервала QT. Интервал QT служит отражением электрической систолы желудочков, то есть времени, необходимого для завершения обоих процессов реполяризации и деполаризации. Давно доказано, что удлинение интервала QT крайне опасно в отношении возникновения летальных желудочковых аритмий и чаще всего обусловлено врожденными аномалиями ионных каналов или приемом медикаментозных препаратов, удлиняющих потенциал действия кардиомиоцитов [2]. Отмечено, что удлинение QT у больных, перенесших инфаркт миокарда, также связано с повышенным риском развития злокачественных аритмий. P.J. Schwarz и S. Wolf было показано, что интервал QT значимо удлиняется при остром ИМ

по сравнению с контролем, причем частота и величина удлинения QT была больше у пациентов, умерших внезапно от сердечно-сосудистой патологии по сравнению с выжившими пациентами (57% против 18%, 443 ± 27 против 429 ± 20 мс, соответственно) [22]. В исследовании S.S. Chugh et al. увеличение продолжительности скорректированного QT, не зависящее от приема препаратов, повышало риск ВСС у больных ИБС почти в 5 раз [23]. Однако использование длительности интервала QT в качестве прогностического маркера усложняется проблемой стандартизации измерений. Одним из направлений в области анализа интервала QT является вычисление его дисперсии. Дисперсия интервала QT (QTd) — разница между максимальной и минимальной длительностью интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ: $\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$ [2]. Описанная впервые в 1990г Cambell et al. методика призвана оценивать гетерогенность процесса реполяризации миокарда левого желудочка как отражение повышенной готовности к аритмическим событиям. В электрофизиологическом смысле это означает, что миокард желудочков вследствие ряда причин становится фрагментированным, отдельные его участки оказываются в разных фазах как деполяризации, так и реполяризации, что создает предпосылки для возникновения патологических очагов возбуждения. К сожалению, дисперсия интервала QT является лишь упрощенным и приблизительным отражением нарушений реполяризации, поскольку сильно зависит от неспецифических изменений морфологии зубца Т. Другим стандартом оценки интервала QT является расчет скорректированного интервала QT по формуле Базетта [15].

Относительно новым показателем оценки интервала QT является его суточная динамика. Во время компьютерной оценки записи ХМ ЭКГ возможно определить следующие показатели интервала QT:

- максимальный QT интервал при мануальном анализе, измеренный на минимальной ЧСС. По данным Vitasalo et. al., максимальное значение у взрослых не превышает 530 мс;

- автоматическое измерение интервала QT (QT_e, QT_a, QT_c). Верхняя граница максимального значения среднесуточного QT_c не превышает 450 мс;

- показатель “slope QT/RR”: наклон линии регрессии — нормальные значения для периода сна — 0,09-0,15, для периода бодрствования — 0,17-0,24;

- показатель QT/RR в течение суток и средний скорректированный интервал QT [15, 16].

Мы не нашли работ, посвященных изучению прогностической ценности этого показателя у больных ИБС.

При остром инфаркте миокарда увеличение дисперсии интервала QT ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а также высоким уровнем

госпитальной летальности [20]. К настоящему времени существует множество публикаций по проблеме анализа интервала QT у пациентов различных групп и данные о прогностической ценности длительности интервала QT весьма противоречивы. Выявлена зависимость дисперсии QT_c от размеров и локализации ИМ. Hashimoto N. et al. (2002) показали, что при передней локализации дисперсия QT выше, чем в контрольной группе здоровых людей, тогда как при нижнем ИМ значимых различий не выявлено [24]. Большое значение имеет объем пораженного миокарда. V. Chauhan и A. Tang, изучавшие динамику дисперсии интервала QT у больных, перенесших Q и non-Q инфаркт миокарда, различий не обнаружили. Максимальные значения у пациентов обеих групп отмечались в первые четверо суток от начала заболевания [25].

Имеются данные о влиянии на продолжительность дисперсии интервала QT особенностей клинического течения инфаркта, а также наличия сопутствующей патологии [26]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является эффективным в снижении степени аритмогенных индексов дисперсии QT [27]. Показатели интервала QT (QT_c), QT дисперсии (QTd), продолжительности интервала QT до пика Т-волны (QT_a), до конца зубца Т (QT_e) и их дисперсии могут использоваться в качестве маркеров успешной реваскуляризации миокарда [28].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных дисперсии интервала QT у больных с острым инфарктом миокарда, многие вопросы требуют уточнения.

Альтернация зубца Т. Альтернативой Т-волны (T-wave alternans — TWA) принято называть изменения амплитуды и/или морфологии зубца Т от комплекса к комплексу [2]. Феномен электрической альтернации по данным обычной ЭКГ (“макрровольтная” альтернация — заметные невооруженным глазом изменения формы, амплитуды, полярности, длительности зубца Т) был впервые описан в 1908г Hering. Вскоре после этого Lewis описал появление альтернации при ускорении сердечного ритма в норме, а также при различных заболеваниях миокарда и интоксикациях. В 1948г Kalter и Schwartz обследовали 6059 пациентов и описали связь макровольтной альтернации Т-волны (у пяти из наблюдаемых больных) с повышенной летальностью. В 1980-е гг была разработана методика выявления “микровольтной” альтернации (MTWA) при помощи специальной компьютерной обработки ЭКГ-сигнала, которая с успехом применяется и сейчас. Микровольтная TWA — изменения зубца Т на микровольтном уровне, отражающие нарушение процесса реполяризации [23]. Ввиду того, что макроальтернация зубца Т неспецифична, практический интерес представляет определение микровольтной альтернации зубца Т [2]. Существуют несколько

методов оценки MTWA. В настоящее время чаще используется спектральный метод расчета микровольтной альтернации Т-волны, однако данный способ не пригоден для анализа при ХМ ЭКГ. Данный метод применяется только в условиях стресс — теста и чреспищеводной стимуляции [15].

В условиях ХМ ЭКГ возможен временной анализ MTWA по методу скользящего среднего (ММА). Суть метода ММА состоит в том, что все комплексы QRS делятся на четные и нечетные, после чего в каждой группе определяют скользящее среднее в одной из точек волны Т. Скользящее среднее — это значение среднего для предшествующего комплекса, скорректированное в зависимости от его отношения с данным комплексом. Определение значения альтернации для данного комплекса QRST вычисляют следующим образом: максимум разности между средними для обеих групп (четными и нечетными) для каждой точки зубца Т. В последующем выбирают максимальное значение на протяжении 15 секунд [29]. MTWA у взрослых выше 65 мкВ по данным ХМ ЭКГ расценивается как проявление электрической нестабильности миокарда [15].

Согласно экспериментальным исследованиям, феномен альтернации Т-волны обусловлен так называемой дискордантной альтернативой — различными значениями потенциалов действия в соседних участках миокарда желудочков. Дискордантная альтернатива формирует градиенты реполяризации, которые достаточно велики, чтобы вызвать односторонний блок проведения и функциональный круг re-entry, и являются основой для развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [30]. Впервые взаимосвязь между выявлением MTWA во время частой предсердной стимуляции и индуцируемой желудочковой тахикардией была описана D. S. Rosenbaum et al. [31]. В дальнейшем значимость этого показателя в отношении развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти была продемонстрирована в целом ряде работ у пациентов, перенесших ИМ [32–33]. По данным крупного метаанализа, включавшего 19 исследований и 2608 больных, MTWA во время теста с физической нагрузкой обладает высокой отрицательной прогностической ценностью — 97,2%, тогда как положительная предсказательная ценность невелика — 19,3% [34]. Фактически полученные данные в последующих испытаниях лишь подтверждались. K. Tanno et al. установили, что в группе пациентов, где MTWA выявлялась при относительно невысокой ЧСС (90 уд/мин), риск индуцирования ЖНП был выше [35]. В крупном исследовании FINCAVAS была доказана корреляционная связь между MTWA, определенной методом ММА, и непосредственным риском возникновения ВСС [36]. Более поздний метаанализ с участием 1946 пациентов с тяжелой дисфункцией левого желу-

дочка продемонстрировал повышение риска летальности и неблагоприятных аритмических событий у пациентов с положительным тестом на MTWA по сравнению с негативным тестом [37]. Однако авторы подчеркивают большое значение доверительного интервала, что свидетельствует о сильном различии клинической значимости показателя от исследования к исследованию. Первым многоцентровым проспективным клиническим испытанием, призванным исследовать прогностическую значимость альтернации Т-волны, явилось SCD-HeFT substudy, включавшее 490 пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией. Результаты оказались неутешительными: тест на MTWA не обладал прогностической ценностью в отношении аритмических событий и общей летальности [4]. Относительно недавно были опубликованы результаты исследования ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) — первого проспективного многоцентрового испытания, использовавшего результаты теста MTWA в качестве основания для профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКВД). Результаты одного года наблюдения подтвердили высокую отрицательную и низкую положительную прогностическую ценность метода — 97 и 9%, соответственно, что было эквивалентно значимости инвазивного ЭФИ [38].

Таким образом, альтернатива Т-волны остается неинвазивным, несложным в исполнении тестом, призванным выявлять электрическую нестабильность миокарда. Метод обладает доказанной высокой негативной прогностической ценностью. Однако малое положительное предсказывающее значение не позволяет широко использовать этот показатель в клинической практике. Возможно, некоторые усовершенствования компьютерной обработки сигнала для снижения уровня шума во время физической нагрузки или новый подход к выполнению теста смогут решить имеющиеся проблемы.

Вариабельность сердечного ритма. Начиная с 80-х годов XX века, множество научных исследований подтвердили, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или имеющих сердечную недостаточность, чаще наблюдается снижение степени физиологических колебаний сердечных циклов, подверженных нормальным парасимпатическим влиянием. Данная невосприимчивость к вегетативным стимулам связана с повышенным риском развития жизнеугрожающих аритмий у этой категории больных. В ряде работ было показано, что этот феномен обусловлен частичной дегенерацией симпатических и парасимпатических нервных окончаний в результате некроза и/или ремоделирования сердечной мышцы. Это приводит к неравномерной иннервации миокарда желудочков и, как следствие, к различной рефрактерности, что и служит субстратом для разви-

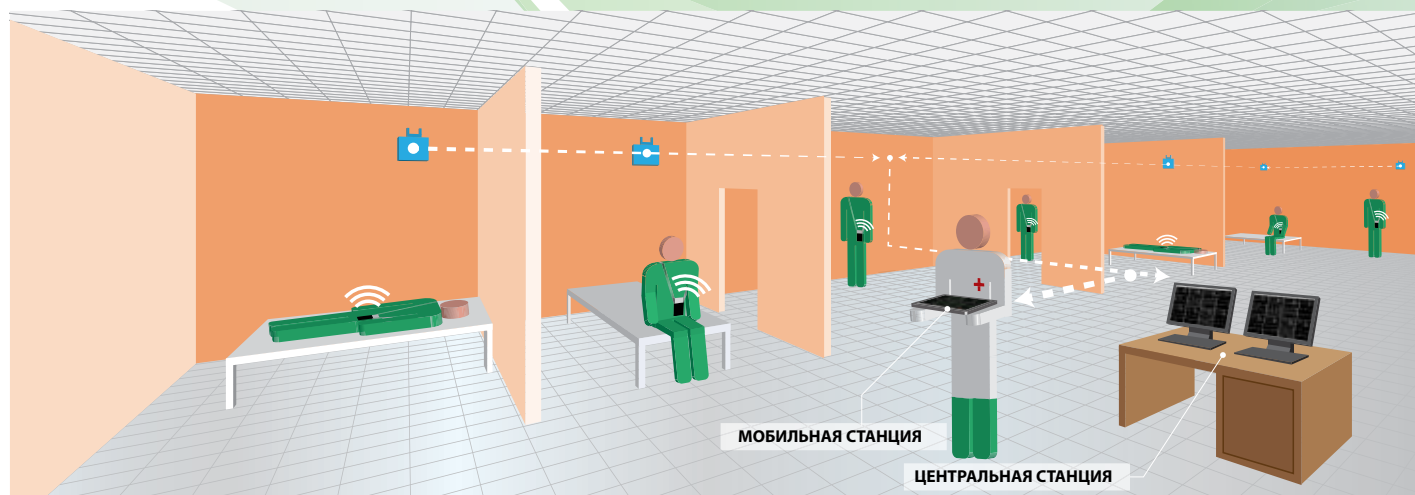
КОМПЛЕКС ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ И АД «ХОЛТЕРОВСКИЙ АНАЛИЗ – АСТРОКАРД®» (ASTROCARD® HOLTERSYSTEM).

- ✓ Анализ нарушений ритма и динамики ST,
- ✓ Анализ мерцательной аритмии,
- ✓ Анализ искусственного водителя ритма,
- ✓ Вариабельность ритма сердца,
- ✓ Анализ ЭКГ высокого разрешения,
- ✓ Анализ интервала QT,
- ✓ Анализ микровольтной альтернации волны T,
- ✓ Анализ турбулентности сердечного ритма,
- ✓ Регистрация и анализ поздних желудочковых и предсердных потенциалов,
- ✓ Технология PTADEF®,
- ✓ Регистрация дыхательных движений и АПНОЭ,
- ✓ а также другие возможности.



КОМПЛЕКС ДЛЯ ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЭКГ «АСТРОКАРД® - ТЕЛЕМЕТРИЯ»

- ✓ Мониторирование ЭКГ в реальном времени по 2-3 или 12 отведениям 1-64 пациентов одновременно
- ✓ Компактные, удобные регистраторы ЭКГ по 2-3 или 12 отведениям
- ✓ Центральная мониторинговая станция дает широкие возможности наблюдения, выдачи сигнала «Тревога», записи в Базу данных
- ✓ Ретроспективный анализа ЭКГ в программах холтеровского мониторингирования
- ✓ Возможность использования мобильной центральной мониторинговой станции



тия аритмии [35]. Ко 2-й неделе постинфарктного периода отмечается снижение суммарной вегетативной активности [14]. Максимальное восстановление вегетативных влияний наступает к 6-12 месяцам после перенесенного ОИМ, однако они не возвращаются к исходным значениям [39].

Для исследования вегетативной регуляции сердечной деятельности используют ряд параметров. Наибольшее распространение получил расчет вариабельности сердечного ритма (ВСР), представляющий собой изменение длительности интервалов RR во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма, что отражает степень выраженности синусовой аритмии. ВРС характеризует степень напряжения регуляторных механизмов системы кровообращения в ответ на любое стрессорное воздействие, реализующееся активацией системы гипоталамус — надпочечники и САС. Для изучения автономной реактивности сердечного ритма наиболее информативно суточное мониторирование ЭКГ с записью ночного и дневного ритма с последующим временным анализом интервалов N—N. Основными методиками анализа вариабельности сердечного ритма являются оценка спектральных и временных показателей [16].

Одним из независимых критериев повышения уровня риска ВСС является увеличение ЧСС. Эту связь можно объяснить нарушением влияния вегетативной нервной системы (ВНС): преобладание симпатических влияний над парасимпатическими [15]. Выявлена корреляционная связь между повышением минимальной ЧСС во время ночного сна и риском ВСС [35]. Наиболее чувствительным из показателей временного анализа ВСР считают SDNN. Снижение данного показателя отражает преобладающее влияние симпатического тонуса вегетативной нервной системы [40]. Прогностически значимым является снижение SDNN менее 25-100 мс [2].

Немало исследователей выделяют связь повышенного риска развития ВСС у пациентов, перенесших ИМ, и показателей спектрального анализа ВСР: снижение мощности общего спектра, значения мощности в диапазоне LF-частот и отношения LF/HF [2]. Частота развития ВСС достоверно выше у пациентов со следующими значениями: LF < 491 мс² и отношения мощностей LF/HF < 1,4 [41].

В работе Farrell T.G. et al. [42] сообщается, что у пациентов, перенесших ОИМ, низкая ВСР является предиктором ВСС и аритмических событий. Аналогичные данные получены в исследованиях Odemuyiwa O. et al. [43], Cripps T.R. et al. [44], Pedretti R. et al. [45]. Авторы показали, что относительный риск ВС был в семь раз выше у постинфарктных пациентов с низкой ВСР и выявили, что ВСР была более значимо связана с последующими аритмическими событиями,

чем другие прогностические факторы, в связи с чем был сделан вывод, что она имеет большую прогностическую ценность, чем ФВ или ЖНР и независимо предсказывает аритмическую смерть. На сегодняшний день полностью не решен вопрос о том, какие методы анализа ВСР (спектральные или временные) наилучшим образом позволяют определить прогноз после ОИМ. Одни авторы считают, что большую прогностическую значимость имеют спектральные показатели ВСР [10], другие придерживаются мнения о большей ценности временных параметров ритма [2, 46]. Резюмируя обзор временных и частотных характеристик ВРС следует отметить, что оба метода дополняют друг друга и являются лишь различными математическими способами анализа одного и того же феномена.

Вместе с тем, в последние годы в среде исследователей присутствуют противоречивые мнения о роли показателей ВРС как способа оценки именно состояния вегетативной нервной системы, особенно у больных с кардиальной патологией, когда многие факторы могут влиять на изменчивость ВРС [1].

Турбулентность сердечного ритма. Относительно новым маркером электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), позволяющим прогнозировать риск развития жизнеугрожающих ЖТ, в последние годы выступает турбулентность сердечного ритма (ТСР). Замечено, что вслед за экстрасистолой возникает короткий эпизод синусовой тахикардии, который сменяется периодом брадикардии, а затем частота ритма возвращается к исходным значениям [16]. Этот феномен связывают с некоторым снижением АД в ответ на эктопический комплекс и рефлекторным учащением сердечного ритма. За значение TS принимается максимальный положительный регрессионный наклон [46].

В качестве математического эквивалента ТСР применяются два независимых показателя: начало турбулентности (turbulence onset) — ТО и наклон турбулентности (turbulence slope) — TS. Показатель ТО (%) — это отношение разницы суммы 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 или начальное учащение ритма. 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. Нормальными значениями у взрослых считаются ТО более 0 и ТС менее 2,5 мс/RR [16].

Таким образом, турбулентность ритма сердца фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности, то есть изменения частоты сердечного ритма в ответ на колебания артериального давления. Влияние патологической ТСР на карди-

альную летальность и жизнеугрожающие аритмические события у постинфарктных больных было неоднократно продемонстрировано в современных клинических исследованиях MIP, EMIAT, ATRAMI, CAST, FINGER. Значение турбулентности сердечного ритма в числе других показателей вегетативной дисфункции (барорефлекторной чувствительности, вариабельности ритма сердца) у больных с недавно перенесенным ИМ (<28 дней) было отражено в исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) [47]. Показатель TS и его комбинация с TO значительно повышали риск фатальных и нефатальных желудочковых тахикардий (ОР 4,1 и 6,9, соответственно; $p < 0,0001$ в обоих случаях). В дальнейшем клинические испытания, посвященные изучению восстановления вегетативной регуляции сердечного ритма после перенесенного ИМ, — REFINE (Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation), CARISMA (Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction), ISAR-Risk (Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction) — продемонстрировали прогностическое значение показателей ТРС в отношении жизнеугрожающих аритмических событий в более поздние сроки после ИМ [46, 49]. По результатам ретроспективного исследования Н. V. Huikuri et al., замедленное восстановление турбулентности ритма сердца после перенесенного ИМ (дельта-TS <2 мс/R-R) повышает риск фатальных аритмий в 9 раз согласно CARISMA и в 7 раз — согласно REFINE [49]. Сочетание патологических значений TS и TO коррелировало с высокой летальностью в исследовании EMIAT. Так, двухлетняя летальность составила 9% у пациен-

тов с нормальными значениями ТРС, 18% — с изменением одного из показателей ТРС (ТО или TS), а в группе пациентов с патологической комбинацией TO и TS — 34%. По данным другого исследования (MIP) — 9%, 15%, 32%, соответственно [46].

Известно, что использование большинства предикторов ВСС в постинфарктном периоде ограничено у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. При обследовании 591 пациента в группе плацебо EMIAT, 271 принимали бета-адреноблокаторы и 320 — не получали их. Комбинация патологически измененных TO и TS показала высокую прогностическую значимость (относительный риск — 3,8, $p = 0,004$) у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Значение ЧСС, перенесенный ИМ и низкая ФВ, которые были независимыми предикторами, теряли свою значимость в случае, если пациент принимает бета-адреноблокаторы [46]. В этом отношении, ТРС, возможно, имеет явное преимущество по сравнению с другими предикторами.

В нескольких более поздних исследованиях ТРС и количественный метод определения альтернции Т-волны (TWA-MMA) являлись независимыми предикторами как кардиальной летальности, так и фатальных аритмических событий при длительном наблюдении у постинфарктных больных [50].

Таким образом, несмотря на очевидную перспективность, прогностическая способность показателей вегетативного тонуса в отношении риска аритмических событий имеет недостаточно доказательств в рандомизированных исследованиях для применения в клинической практике. Вероятно, основная проблема состоит в недостаточной стандартизации методик.

Литература

1. National guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death. Shlyakhtov EV, Arutyunov GP, Belenkov YN. M.: ID "МЕДПРАКТИКА-М", 2013. Russian (Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2013).
2. Ardashov AV. Clinical arrhythmology. MEDPRAKTIKA-M; 2009. Russian (Ардашев А.В. Клиническая аритмология. МЕДПРАКТИКА-М; 2009).
3. Recourse book by Ministry of Health of the Russian Federation "The using of International Classification of Diseases -10 in the Russian medicine practice". M.; 2002. Russian (Методическое пособие МЗ РФ "Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины". Москва; 2002).
4. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave Alternans Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial substudy. *Circulation*. 2008; 118: 2022-8.
5. Bokeriya OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and ischaemic heart disease. *Annali aritmologii* 2013; 10(2): 69-79. Russian (Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии* 2013; 10(2): 69-79).
6. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 85 (Suppl 1), 1992: 11-50.
7. Gafarova AV, Gafarov VV. Sudden death: Research results of myocardial infarction in terms of the WHO's program ("Registr OIM", "Monika"). *Rossiyskiy nacional'nyy kongress kardiologov*, Moskva 2009; 0203: 86. Russian (Гафарова А. В., Гафаров В. В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ ("Регистр ОИМ", "Моника"). Российский национальный конгресс кардиологов, Москва 2009; 0203: 86).
8. Dimov AS, Maksimov NI. Cardiovascular aspects of supermortality in Russia: the case analysis and capabilities of prevention. *Cardiovascular therapy and prevention* 2013; 12(2): 98-104. Russian (Димов А.С., Максимов Н.И. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(2): 98-104.)
9. Jakushin SS, Boytsov SA, Furmenko GI, et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart disease following the results of Russian multicentric epidemiologic researches of morbidity, mortality, quality of diagnostics, and treatment of acute type of CHD (REZONANS). *Russ J Cardiol* 2011; 2 (88): 59-64. Russian (Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал* 2011; 2 (88): 59-64.
10. Revishvili AS. Cardioverter defibrillator for the prevention of sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii* 2007; 47: 42-47. Russian (Ревিশвили А.Ш. Имплантируемые кардиовертеры — дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти. *Вестник аритмологии* 2007; 47: 42-47).
11. Clusin WT. Mechanisms of calcium transient and action potential alternans in cardiac cells and tissues. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 294: 1-10.
12. Bokeriya OL, Ahobekov AA. The sudden cardiac death: mechanisms of the incidence and risk stratification. *Annali aritmologii* 2012; 9(3): 5-13. Russian (Бокерия О. Л., Ахобеков А. А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии* 2012; 9(3): 5-13).
13. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, et al. The sudden cardiac death from CHD: prevalence, detectability and problems of the statistical accounting. *Russ J Cardiol* 2011; 2:59-64. Russian (Бойцов С.А., Никulina Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть

- у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. Российский кардиологический журнал 2011; 2:59-64.)
14. Baranceva NG. Predictors' dynamic of the sudden death during the treatment of patients with the acute MI. Synopsis of a thesis for the degree's competition by Candidate of Medicine. Izhevsk 2013; 191. Russian (Баранцева Н. Г. Динамика предикторов внезапной сердечной смерти в процессе лечения больных острым инфарктом миокарда. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ижевск 2013; 191).
 15. National Russian guidelines for the application of the Holter monitoring's approach in hospital settings. Makarov LM, Komolyatova VN, Kuprijanova OO et al. Russ J Cardiol 2014; 2 (106): 6-71. Russian (Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. и др. Российский кардиологический журнал 2014; 2 (106): 6-71).
 16. Makarov M. L. Holter monitoring. 3 pub. — М.: ID "Medpraktika-M"; 2008. Russian (Макаров М. Л. Холтеровское мониторирование. 3-е изд. — М.: ИД "Медпрактика-М"; 2008.)
 17. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1179-99.
 18. Mozos, Serban C, Mihaescu R. Late ventricular potentials in cardiac and extracardiac diseases, in Cardiac Arrhythmias-New Considerations, F. R. Breijo-Marquez, Ed., In Tech, 2012: 227-45.
 19. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. Circulation 2001; 104: 436-41.
 20. Latfullin IA, Kim ZF, Teptin GM. Late potential of the ventriculus. Vestnik aritmologii 2008; 53: 44-55. Russian (Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. Вестник аритмологии 2008; 53: 44-55).
 21. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. Eur. Heart J. 2005; Apr. 26(8): 755-61.
 22. Schwarz PJ QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. P. J. Schwarz, S. Wolf Circulation. 1978; 57: 1074-7.
 23. Chugh SS, Reinier K. Determinants of prolonged Q-T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study. Circulation. 2009; 119: 663-70.
 24. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. Journal of Electrocardiology. 2001; 34: 109-17.
 25. Hashimoto N, Musha H, Ozawa A, et al. Relationship between infarction location and size to QT dispersion in patients with chronic myocardial infarction. Jpn Heart J. 2002; 43, 5: 455-61.
 26. Porthan K, Virolainen J, Hiltunen TP, et al. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension. J. Hypertens. 2007; 25, 9; 1951-7.
 27. Bagadaeva EJu. Percutaneous coronary intervention by the patients with acute MI and comorbide pathology: the dynamic of the QT Interval Dispersion. Ph.D. thesis in Medicine Science. Irkutsk 2014; 121. Russian (Багадаева Е. Ю. Чрескожное коронарное вмешательство у больных с острым инфарктом миокарда и коморбидной патологией: динамика дисперсии интервала QT. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иркутск 2014; 121).
 28. Eslami V, Safi M, Taherkhani M., et al. Evaluation of QT, QT dispersion, and T-wave peak to end time changes after primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. J Invasive Cardiol. 2013; 25, 5: 232-4.
 29. Tatarinova AA, Treshkur TV, Parmon EV. The microvolt T wave alternans as a new analysis method of the changing of the repolarization's phase and revelation of the latent electric myocard's instability. Kardiologiya 2011; 6: 66-82. Russian (Татаринова А.А., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда. Кардиология 2011; 6: 66-82).
 30. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, et al. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. II J: Electrocardiol. 1991; 32-43.
 31. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 235-41.
 32. Nieminen T, Lehtima T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. Eur. Heart J. 2007; 28: 2332-7.
 33. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 2268-74.
 34. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46, 1: 75-82.
 35. Tanno K, Ryu S, Watanabe N, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias. A prospective study using atrial pacing. Circulation 2004; 109: 1854-8.
 36. Nieminen T, Lehtinen R, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test (As a part of FINCAVAS). Eur Heart J 2007; 28: 2332-7.
 37. Avoort CJ, Filion KB, Dendukuri N, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and metaanalysis. BMC Cardiovasc. Disord. 2009; 28, 9: 5.
 38. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 471-9.
 39. Heart rate variability. Measuring standards of the physiological interpretation and clinical treatment. Writing group of the European society of Cardiology and North-American society of stimulation and electrophysiology. European Heart Journal 1996; 17: 354-81).
 40. Chuhnin EV, Amirov NB, Morozova NI. Risk of the sudden death and the heart rate. Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny 2010; 3(4): 558-60. Russian (Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Морозова Н.И. Риск внезапной смерти и частота сердечных сокращений. Вестник современной клинической медицины 2010; 3(4): 558-60).
 41. Abramkin DV, Yavelov IS, Gratsianskiy NA. The comparison of the heart rate's changes value during the reflexive tests and heart rate variability for the prediction of the sudden death in post MI-patients. Kardiologiya 2004; 9: 34-42. Russian (Абрамкин Д. В., Явелев И. С., Грацианский Н. А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2004; 9: 34-42).
 42. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 687-97.
 43. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1991; 68: 434-9.
 44. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, et al. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J. 1991; 65: 14-9.
 45. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1993; 71: 1131-41.
 46. Shlyakht EV, Bergardt JeR, Parmon EV, et al. Heart rate turbulence by the sudden death's risk assessment. Vestnik aritmologii 2004; 38: 49-55. Russian (Шляхто Е. В., Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В. и др. Турбулентность сердечного ритма в оценке риска внезапной сердечной смерти. Вестник аритмологии 2004; 38: 49-55).
 47. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, 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; 89: 184-90.
 48. Bauer A, Barthel P, Schneider R. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). Eur. Heart J. 2009; 30: 576-83.
 49. Huikuri H. V., Exner D. V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or nearfatal arrhythmic events. Heart Rhythm. 2010; 7, 2: 229-35.
 50. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. Circ. J. 2013; 77 (2): 432-8.