**УДК** 616.1
**DOI** 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25

# СНИЖЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Т.А. Атабеков ✉, Р.Е. Баталов, С.Н. Криволапов, М.С. Хлынин, С.В. Попов**

*Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012*

**Основные положения**

• Имплантация кардиовертера-дефибриллятора является самым эффективным методом профилактики внезапной сердечной смерти. Однако, по данным исследований, в течение 5-летнего периода после имплантации КД, только у 25% пациентов срабатывают устройства. В связи с этим, актуальным является поиск неинвазивных методов диагностики для выявления пациентов с высоким риском развития желудочковых тахиаритмий.

| | |
|---|---|
| **Цель** | Изучить возможность использования результатов оценки вариабельности сердечного ритма в качестве предиктора желудочковых тахиаритмий (ЖТА) у пациентов с ишемической болезнью сердца. |
| **Материалы и методы** | В исследование включен 51 пациент (средний возраст – 65,4±8,4 лет), из них 41 мужчина (80,3%), с ишемической болезнью сердца (ИБС) и показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД). Оценивали и сравнивали показатели теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР) между группами. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft (USA) и MedCalc statistical software (USA). |
| **Результаты** | Первую группу составили 43 (84,3%) пациента, у которых за 18 месяцев наблюдения были документированы пароксизмы ЖТА. Вторую группу – 8 (15,7%) пациентов, у которых не было документировано пароксизмов ЖТА. Однофакторный ROC-анализ выявил, что при снижении среднего интервала NN менее 1130 мс (p = 0,0282), квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами менее 18 мс (p = 0,0037) и высокочастотного спектрального компонента менее 770 мс (p = 0,0001) развивались пароксизмы ЖТА. Многофакторный ROC-анализ продемонстрировал, что конечно-диастолический индекс (p = 0,0185) и стандартное отклонение NN-интервалов (p = 0,0370) являются независимыми предикторами развития ЖТА. Расчет предсказательной вероятности развития ЖТА по данной прогностической модели выявил, что при увеличении коэффициента вероятности более 0,5613 у пациентов с ИБС чаще развивались пароксизмы ЖТА (AUC = 0,890; p = 0,0001). |
| **Заключение** | Снижение показателей ВСР может служить предиктором развития ЖТА у пациентов с ИБС. Совместное использование показателей ВСР и эхокардиографии позволяет эффективно идентифицировать группу пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти. |
| **Ключевые слова** | Кардиовертер-дефибриллятор • Внезапная сердечная смерть • Желудочковые тахиаритмии • Вариабельность сердечного ритма |

***Поступила в редакцию:*** *09.09.19;* ***поступила после доработки:*** *04.10.19;* ***принята к печати:*** *15.11.19*

# HEART RATE VARIABILITY REDUCTION AS A NON-IVASIVE PREDICTOR OF VENTRICULAR TACHYARRYTHMIAS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**T.A. Atabekov ✉, R.E. Batalov, S.N. Krivolapov, M.S. Khlynin, S.V. Popov**

***Для корреспонденции:*** *Атабеков Тариель Абдилазимович, e-mail: kgma1011@mail.ru; адрес: 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а*
***Corresponding author:*** *Atabekov Tariel A., e-mail: kgma1011@mail.ru; adress: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya St.*

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012*

**Highlights**

• The implantation of cardioverter-defibrillator is the most effective method for preventing sudden cardiac death. However, almost 25% patients have normally functioning CD at the 5-years follow-up. This has necessitated the search for new non-invasive diagnostic methods for detecting patients at high risk of ventricular tachyarrhythmias.

**Aim** To evaluate whether the estimated heart rate variability may be used as a predictor for ventricular arrhythmias (VTA) in patients with coronary artery disease.

**Methods** 51 patients (mean age of 65.4±8.4 year; 41 male patients (80,3%)) with coronary artery disease (CAD) and indications for cardioverter-defibrillator (ICD) implantation were included to the study. The 6-minute walk distance, echocardiography, heart rate variability (HRV) were assessed and compared between the groups. The statistical analysis was performed using the Statistica 10.0, StatSoft (USA) and MedCalc statistical software (USA).

**Results** 43 (84.3%) patients with VTA within the 18-months follow-up were assigned to Group 1, and 8 (15.7%) patients without VTA during the 18-month follow-up were assigned to Group 2. The univariate ROC-analysis showed that a reduction in the average NN interval less than 1130 ms (p = 0.0282), root mean square of successive differences less than 18 ms (p = 0.0037) and high frequency spectral component less than 770 ms (p = 0.0001) contributed to the onset of of VTA. Multivariate ROC-analysis demonstrated that the end-diastolic index (p = 0.0185) and standard deviation of NN interval (p = 0.0370) were independent predictors of VTA. An increase of the VTA predictive index (calculated according to the presented predictive model) by >0.5613 suggested the onset of VTA (AUC = 0.927; p = 0.0001).

**Conclusion** Reduced HRV may be a non-invasive VTA predictor in patients with CAD. The combined use of echocardiography and HRV analysis allows identifying a group of patients with high risk of sudden cardiac death.

**Keywords** Implantable cardioverter-defibrillator • Sudden cardiac death • Ventricular tachyarrhythmias • Heart rate variability

***Received:*** *09.09.19;* ***received in revised form:*** *04.10.19;* ***accepted:*** *15.11.19*

**Список сокращений**

| | | | |
|---|---|---|---|
| ВСР | – вариабельность сердечного ритма | ЛПИ | – индекс левого предсердия |
| ВСС | – внезапная сердечная смерть | ППИ | – индекс правого предсердия |
| ЖТ | – желудочковая тахикардия | СН | – сердечная недостаточность |
| ЖТА | – желудочковая тахиаритмия | ТШХ | – тест 6-минутной ходьбы |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца | ФК | – функциональный класс |
| КД | – кардиовертер-дефибриллятор | ФВ ЛЖ | – фракция выброса левого желудочка |
| ИММ | – индекс массы миокарда | ХМЭКГ | – холтеровское мониторирование электрокардиограммы |
| КДИ | – конечно-диастолический индекс | | |
| КСИ | – конечно-систолический индекс | ЭхоКГ | – эхокардиография |
| ЛЖ | – левый желудочек | | |

## Введение

В настоящее время среди всех причин, приводящих к внезапной сердечной смерти (ВСС), ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 80% [1]. В Российской Федерации частота ВСС составляет 450–600 тысяч человек ежегодно, в США этот показатель колеблется от 200 до 450 тысяч в год [2].

Как известно, основной причиной ВСС являются жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии (ЖТА), в частности устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков, способные привести к острому нарушению гемодинамики, вплоть до летального исхода [3].

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез ЖТА у больных ИБС предполагают взаимодействие множества факторов [1].

ORIGINAL STUDIES

Больные, перенесшие инфаркт миокарда, имеют повышенный риск развития ЖТА. У данной категории пациентов пусковыми факторами служат ишемические, электролитные, метаболические, нейрогуморальные нарушения, вегетативная дисфункция, прием антиаритмических препаратов и др. Комбинация триггерных факторов и уязвимого миокарда способна привести к развитию ЖТА [4, 5].

Основным методом профилактики ВСС и ЖТА является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД). Неоценимое влияние КД на риск развития ВСС и ЖТА доказано по результатам серии крупных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал снижение показателя смертности от всех причин на 25%. Но в то же время показано, что срабатывания КД на протяжении 5 лет наблюдения регистрируются лишь у 15–25% больных [6]. При этом в 65% случаев КД не срабатывает у тех пациентов, которым аппарат был установлен с целью первичной, а в 35% – вторичной профилактики ВСС. Соответственно возникает вопрос о необходимости совершенствования стратификации риска и поиска новых предикторов развития ЖТА, что позволило бы уменьшить количество нерационально имплантированных устройств и снизить необоснованные затраты на госпитализацию и оперативное вмешательство. Перспективным в этом направлении является выявление неинвазивных маркеров развития ЖТА, в частности изменений вариабельности сердечного ритма (ВСР).

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [7]. Выявлена тесная взаимосвязь большего риска смерти у больных с ИБС со сниженной ВСР, в особенности у тех, кто перенес инфаркт миокарда [8].

Мы предположили, что изменение показателей ВСР у пациентов с ИБС и высоким риском развития ВСС могут послужить дополнительным предиктором развития ЖТА.

**Цель**. Изучить возможность использования результатов оценки вариабельности сердечного ритма в качестве предиктора желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

## Материал и методы

В исследование включен 51 пациент, средний возраст составил 65,4±8,4 лет, из них 41 (80,3%) мужчина и 10 (19,7%) женщин со стабильной ИБС без хирургически значимых стенозов в коронарных артериях, либо не менее чем через полгода после чрескожной транслюминальной ангиопластики со стентированием или год после хирургической реваскуляризации, постинфарктным кардиосклерозом, функциональным классом сердечной недостаточности (СН) от I до III по классификации New-York Heart Association, имевших показания для имплантации КД (Табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов
**Table 1.** Clinical characteristics of patients

| Показатели / Parameters | Первая группа / Group 1 | Вторая группа / Group 2 |
|---|---|---|
| Количество пациентов / Number of patients | 43 | 8 |
| Мужчины, количество / males, % | 38 (88,3%) | 3 (37,5%) |
| Средний возраст, лет / Average age, year (M±SD) | 64,6±8,4 | 69,3±7,5 |
| Ишемическая болезнь сердца, количество / Coronary artery disease, number (%) | 43 (100,0%) | 8 (100,0%) |
| Сердечная недостаточность / Heart failure: | | |
| функциональный класс I, количество / class 1, number (%) | 2 (4,6%) | 2 (25,0%) |
| функциональный класс II, количество / class 2, number (%) | 31 (72,1%) | 3 (37,5%) |
| функциональный класс III, количество / class 3, number (%) | 10 (23,3%) | 3 (37,5%) |
| Устойчивая желудочковая тахикардия, количество / Sustained ventricular tachyarrhythmias, number (%) | 25 (58,1%) | 4 (50,0%) |
| Фибрилляция желудочков, количество / Ventricular fibrillation, number (%) | 1 (2,3%) | 1 (12,5%) |
| Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, количество / Paroxysmal atrial fibrillation, number (%) | 15 (34,8%) | 2 (25,5%) |
| Синдром Морганьи-Эдамса-Стокса, количество / Morgagni-Adams-Stokes syndrome, number (%) | 26 (60,4%) | 5 (62,5%) |
| Принимаемые лекарства / Drug therapy | | |
| бета-адреноблокаторы, количество / beta-blockers, number (%) | 43 (100,0%) | 8 (100,0%) |
| антиаритмические препараты III класса, количество / class III antiarrhythmic drugs, number (%) | 26 (60,4%) | 4 (50,0%) |
| ингибиторы АПФ, количество / ACE inhibitors, number (%) | 37 (86,1%) | 6 (75,0%) |
| статины, количество / statins, number (%) | 43 (100,0%) | 8 (100,0%) |
| антиагреганты, количество / antiplatelet, number (%) | 28 (65,1%) | 6 (75,0%) |
| диуретики, количество / diuretics, number (%) | 26 (60,4%) | 4 (50,0%) |
| антикоагулянты, количество / anticoagulants, number (%) | 15 (34,8%) | 2 (25,5%) |

Всем пациентам до имплантации устройства были проведены стандартные методы диагностики. Оценку тяжести СН проводили с использованием критериев NYHA, с определением теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для анализа использовалась дистанция ходьбы в метрах и функциональный класс (ФК) NYHA, которому она соответствовала: более 551 м – пациент не имеет признаков СН, 426–550 м – ФК I, 301–425 м – ФК II, 151–300 м – ФК III, менее 150 м – ФК IV.

Суточное мониторирование электрокардиограммы выполняли с оценкой ВСР, используя систему холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ) («Schiller», Швейцария). Проводилась реализация временных методов, включающих измерение средней ЧСС, среднего интервала NN (ANN), стандартных величин: стандартное отклонение всех NN-интервалов (SDNN), среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (ASDNN), стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDANN), квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (rMSSD) и процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи (pNN50). Также выполнялся спектральный анализ номинальной 24-часовой записи, с вычислением полного диапазона: очень низкочастотного спектрального компонента (VLF), низкочастотного спектрального компонента (LF), высокочастотного спектрального компонента (HF), общего количества спектральных компонентов (TF) и отношение LF к HF. Записи были сделаны в физиологически стабильных условиях.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом аппарате Philips HD15 PureWave, Netherlands. Исследование выполняли из стандартных ЭхоКГ позиций с определением размеров полостей сердца, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), индексированных показателей (индекс массы миокарда (ИММ), конечно-систолический индекс (КСИ), конечно-диастолический индекс (КДИ), индекс левого предсердия (ЛПИ) и правого предсердия (ППИ)). Все пациенты получали антиаритмическую терапию (амиодарон, бета-адреноблокатор).

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включили пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды ЖТА после имплантации КД, во вторую группу – без эпизодов ЖТА. Период наблюдения составил 18 месяцев. Проводили оценку параметров работы системы КД-электрод, эпизодов ЖТА (количество и длительность) в каждой группе по данным записи КД, после чего выполняли сравнительную оценку клинико-инструментальных показателей (ТШХ, ЭхоКГ и ХМЭКГ с анализом ВСР) и эпизодов ЖТА (количество и длительность) по группам.

Исследование проведено на базе отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии, протокол № 150 от 16 ноября 2016 г. До включения пациентов в исследование у всех участников было получено информированное письменное согласие.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0, StatSoft, USA. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Для показателей, которые подчинялись нормальному закону распределения, вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). В случае же, если показатели не подчинялись нормальному закону распределения, то вычисляли медиану ($M_e$) и квартили [$Q_1$, $Q_3$]. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки корреляционных связей между парами количественных признаков использовали ранговый непараметрический коэффициент Спирмена. Для сравнительной оценки информативности неинвазивных методов диагностики проводился метод ROC-анализа с помощью пакета программ MedCalc stastical software. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

## Результаты

В первой группе средний возраст больных на момент включения в исследование составил 64,6±8,4 лет, из них 38 мужчин (88,3%) и 5 женщин (11,7%). До имплантации КД клинические проявления СН I ФК были выявлены у 2 (4,6%), II ФК – 31 (72,1%) и III ФК – 10 (23,3%). Результат ТШХ составил 327,0 м [300,0; 380,0].

Во второй группе пациенты были старше, чем в первой, средний возраст составил 69,3±7,5 лет (p = 0,15). Также во второй группе большую часть пациентов, по сравнению с первой, составили женщины – 5 (62,5%). Клинические проявления СН во второй группе преимущественно были представлены II и III ФК (по 37,5%). Результат ТШХ во второй группе составил 345,0 м [172,5; 411,5], в сравнении с первой группой статистически не различался, уровень достоверности составил 0,98.

Всем пациентам обеих групп была проведена ЭхоКГ и ВСР (Табл. 2).

По результатам ЭхоКГ, у пациентов первой группы индексированные показатели полостей левого желудочка (ЛЖ) были значительно больше, чем у пациентов второй группы. Так, КСИ ЛЖ в первой группе составил 47,5 мл/м² [29,3; 60,8], в то время как во второй – 18,9 мл/м² [16,4; 21,65] (p = 0,0006), КДИ – 83,0 мл/м² [63,3; 98,8] и 56,1 мл/м² [52,3; 61,7] (p = 0,002) соответственно. Также стоит отметить, что ФВ ЛЖ в первой группе была значительно ниже по сравнению со второй и составила 43,0% [33,0; 54,0] и 64,5% [43,0; 68,5] (p = 0,049) соответственно.

Всем пациентам обеих групп выполняли анализ ВСР по данным суточного ХМЭКГ (Табл. 2). Были получены достоверные различия по следующим показателям: ANN – 959,0 мс [893,0; 1091,0] и 1217,5 мс [953,0; 1269,0] (p = 0,046), SDNN – 96,0 мс [77,0; 103,0] и 124,0 мс [86,5; 154,0] (p = 0,024), rMSSD – 17,0 мс [14,0; 19,0] и 23,0 мс [19,0; 31,5] (p = 0,011), LF – 702,0 мс [552,0; 1046,0] и 1128,0 [815,0; 1790,0] мс (p = 0,05), HF – 899,0 мс [848,0; 1027,0] и 696,0 мс [543,0; 770,0] (p = 0,003), соответственно.

После проведения всех диагностических процедур была проведена имплантация КД. В первой группе 18 (41,8%) пациентам КД имплантировали в целях первичной профилактики ВСС, 25 (58,2%) – вторичной, во второй группе 2 (25,0%) и 6 (75,0%), соотвественно. Осложнения в ранний и поздний послеоперационные периоды после имплантации устройства не возникли ни у одного пациента.

За 18 месяцев наблюдения по данным опроса и программирования КД не было выявлено дисфункции системы КД-электрод. За этот период по данным записи эндограмм у 43 (84,3%) пациентов документированы пароксизмы ЖТА длительностью 9,0 сек [6,0; 15,0], количество эпизодов составило от 1 до 14, 2,0 [2,0; 3,0]. У 16 (37,2%) пациентов ЖТА купирована антитахикардийной стимуляцией

**Таблица 2.** Показатели эхокардиографии и анализа вариабельности сердечного ритма по группам до имплантации кардиовертера-дефибриллятора
**Table 2.** Echocardiographic findings and heart rate variability indices in the groups before cardioverter-defibrillator implantation

| Переменные / Variables | Первая группа / Group 1 $M_e$ [$Q_1$; $Q_3$] | Вторая группа / Group 2 $M_e$ [$Q_1$; $Q_3$] | p-уровень / p-level |
|---|---|---|---|
| Количество / Number | 43 | 8 | – |
| КСИ, мл/м² / ESI, ml/m² | 47,5 [29,3; 60,8] | 18,9 [16,4; 21,65] | ***0,0006*** |
| КДИ, мл/м² / EDI, ml/m² | 83,0 [63,3; 98,8] | 56,1 [52,3; 61,7] | ***0,002*** |
| ЛПИ, мл/м² / LAI, ml/m² | 48,0 [38,6; 59,2] | 48,3 [45,2; 48,5] | 0,707 |
| ППИ, мл/м² / RAI, ml/m² | 37,0 [30,4; 44,9] | 38,1 [33,0; 40,3] | 0,948 |
| ИММ, г/м² / MMI, g/m² | 113,0 [100,0; 135,0] | 106,0 [102,0; 123,5] | 0,444 |
| ФВ ЛЖ / LVEF, % | 43,0 [33,0; 54,0] | 64,5 [43,0; 68,5] | ***0,049*** |
| AHR, уд. в. мин / bpm | 62,0 [55,0; 67,0] | 61,5 [49,5; 65,5] | ***0,364*** |
| ANN, мс / ms | 959,0 [893,0; 1091,0] | 1217,5 [953,0; 1269,0] | ***0,046*** |
| SDNN, мс / ms | 96,0 [77,0; 103,0] | 124,0 [86,5; 154,0] | ***0,024*** |
| SDANN, мс / ms | 87,0 [57,0; 94,0] | 95,0 [38,5; 138,0] | ***0,452*** |
| ASDNN, мс / ms | 45,0 [31,0; 53,0] | 40,5 [24,0; 56,5] | ***0,669*** |
| rMSSD, мс / ms | 17,0 [14,0; 19,0] | 23,0 [19,0; 31,5] | ***0,011*** |
| pNN50, мс / ms | 4,1 [1,9; 8,3] | 5,55 [3,0; 8,65] | ***0,775*** |
| VLF, мс / ms | 2297,0 [1166,0; 2901,0] | 2050,0 [391,0; 3030,0] | ***0,604*** |
| LF, мс / ms | 702,0 [552,0; 1046,0] | 1128,0 [815,0; 1790,0] | ***0,05*** |
| HF, мс / ms | 696,0 [543,0; 770,0] | 899,0 [848,0; 1027,0] | ***0,003*** |
| TF, мс / ms | 2369,0 [1537,0; 3033,0] | 2898,0 [2362,0; 3832,0] | ***0,114*** |
| LF/HF | 1,25 [0,92; 1,5] | 1,305 [1,16; 1,7] | ***0,378*** |

***Примечание:*** *КСИ – конечно-систолический индекс, КДИ – конечно-диастолический индекс, ЛПИ – индекс левого предсердия, ППИ – индекс правого предсердия, ИММ – индекс массы миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, AHR – средняя частота сердечных сокращений, ANN – средний интервал NN, SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов, SDANN – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, ASDNN – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, pNN50 – процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи, VLF – очень низкочастотный спектральный компонент, LF – низкочастотный спектральный компонент, HF – высокочастотный спектральный компонент, TF – общее количество спектральных компонентов, LF/HF – отношение LF к HF.*
***Note:*** *ESI – end-systolic index, EDI – end-diastolic index, LAI – left atrial index, RAI – right atrial index, MMI – myocardium mass index, LV EF – left ventricle ejection fraction, AHR – average heart rate, ANN – average NN interval, SDNN – standard deviation of NN intervals, SDANN – standard deviation of the average NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording, ASDNN – average standard deviation of NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording, rMSSD – root mean square of successive differences, pNN50 – proportion of NN50 divided by total number of NN intervals, VLF – very low frequency domain, LF – low frequency domain, HF – high frequency domain, TF – total frequency domains, LF/HF – ratio of the LF to HF.*

желудочков, у 3 (18,7%) пациентов ЖТА купирована нанесением разряда КД. У 27 (62,8%) ЖТА носила неустойчивый характер и купировалась самостоятельно. У остальных 8 (15,7%) пациентов за период исследования эпизодов ЖТА не обнаружено.

Была выявлена обратная корреляционная связь между показателем теста 6-минутной ходьбы и частотой пароксизмов ЖТА (p = 0,027). По данным ЭхоКГ, обнаружена прямая корреляция между показателями КСИ (p = 0,0003), КДИ (p = 0,0005) и количеством эпизодов ЖТА, в то время как из всех показателей ВСР только с ASDNN (p = 0,05) обнаружена обратная корреляционная связь (Табл. 3).

Проведенный однофакторный ROC-анализ в первой группе выявил пороговые значения показателей клинико-инструментальных методов исследования, при которых развивались пароксизмы ЖТА (Табл. 4).

Среди показателей ЭхоКГ и ВСР было продемонстрировано, что высокие значения КСИ (AUC = 0,882; p = 0,0001; t>30,7 мл/м²) и КДИ (AUC = 0,837; p = 0,0001; t>65,9 мл/м²), а также низкие значения ANN (AUC = 0,725; p = 0,0282; t<1130 мс), rMSSD (AUC = 0,783; p = 0,0037; t<18 мс) и HF (AUC = 0,833; p = 0,0001; t<770 мс) соответствовали более частому развитию ЖТА (Рис. 1 и 2).

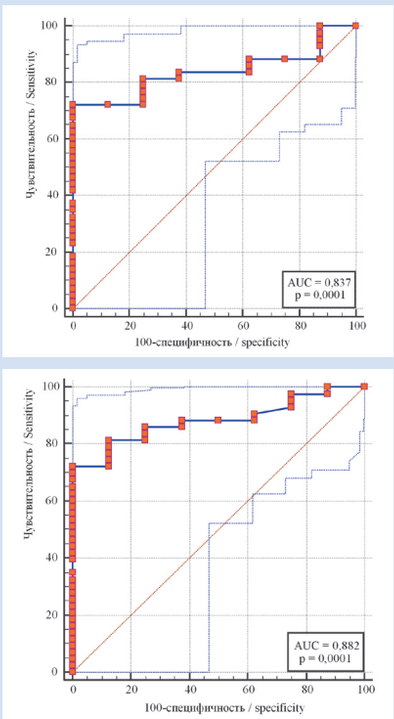


**Рисунок 1.** ROC-кривая конечно-систолического индекса и конечно-диастолического индекса
**Figure 1.** ROC-curve of the end-systolic and end-diastolic indices

**Таблица 3.** Результаты корреляционного анализа
**Table 3.** Results of the correlation analysis

| Переменные / Variables | Длительность ЖТА / VTA duration | | Количество эпизодов ЖТА / The number of VTA | |
|---|---|---|---|---|
| | R | p-level | R | p-level |
| Тест 6 мин. ходьбы / 6 minute walk distances | -0,129 | 0,418 | -0,337 | ***0,027*** |
| КСИ / ESI | 0,418 | ***0,002*** | 0,481 | ***0,0003*** |
| КДИ / EDI | 0,451 | ***0,001*** | 0,466 | ***0,0005*** |
| ASDNN | -0,304 | ***0,05*** | 0,104 | 0,506 |

***Примечание:*** *ЖТА – желудочковая тахиаритмия; КСИ – конечно-систолический индекс; КДИ – конечно-диастолический индекс; ASDNN – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов; вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи.*
***Note:*** *VTA – ventricular tachyarrhythmia; ESI – end-systolic index; EDI – end-diastolic index; ASDNN – average standard deviation of NN intervals in all 5-minutes segments of a 24-hour recording.*

**Таблица 4.** Результаты однофакторного ROC-анализа
**Table 4.** Results of the univariate ROC-analysis

| Переменные / Variables | AUC | p-level | MSE | ДИ / CI 95% | t | Sen | Spe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| КСИ, мл/м² / ESI, ml/m² | 0,882 | 0,0001 | 0,0486 | 0,761–0,956 | >30,7 | 72,09 | 100,00 |
| КДИ, мл/м² / EDI, ml/m² | 0,837 | 0,0001 | 0,0564 | 0,707–0,926 | >65,9 | 72,09 | 100,00 |
| ФВ ЛЖ / LVEF, % | 0,722 | 0,0612 | 0,119 | 0,579–0,839 | ≤52 | 74,42 | 75,00 |
| ANN, мс / ms | 0,725 | 0,0282 | 0,103 | 0,582–0,841 | ≤1130 | 83,72 | 62,50 |
| rMSSD, мс / ms | 0,783 | 0,0037 | 0,0978 | 0,646–0,886 | ≤18 | 69,77 | 87,50 |
| LF, мс / ms | 0,719 | 0,0533 | 0,114 | 0,576–0,836 | ≤712 | 60,47 | 87,50 |
| HF, мс / ms | 0,833 | 0,0001 | 0,0662 | 0,702–0,923 | ≤770 | 76,74 | 87,50 |

***Примечание:*** *AUC – площадь под кривой, MSE – среднеквадратическая ошибка, ДИ – доверительный интервал, t – связанный критерий, Sen – чувствительность, Spe – специфичность, КСИ – конечно-систолический индекс, КДИ – конечно-диастолический индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ANN – средний интервал NN, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, LF – низкочастотный спектральный компонент, HF – высокочастотный спектральный компонент.*
***Note:*** *AUC – area under curve, MSE – mean-square error, CI – confidence interval, t – related criterion, Sen – sensitivity, Spe – specificity, ESI – end-systolic index, EDI – end-diastolic index, LV EF – left ventricle ejection fraction, ANN – average NN interval, rMSSD – root mean square of successive differences, LF – low frequency domain, HF – high frequency domain.*

Многофакторный ROC-анализ среди показателей клинико-инструментальных методов диагностики выявил лишь два независимых предиктора развития пароксизмов ЖТА. Ими оказались КДИ (p = 0,0185) и SDNN (p = 0,0370). Уровень достоверности данной прогностической модели оказался достаточно высоким (AUC = 0,890, среднеквадратическая ошибка = 0,0692, 95% доверительный интервал составил от 0,770 до 0,960, p = 0,0001). По данной прогностической модели был произведен расчет коэффициента вероятности развития пароксизмов ЖТА по следующей формуле:

$$\text{КВ} = \frac{1}{1+e^{-(-2{,}12751\ +0{,}10761\ *\text{ЧЗ КДИ}-0{,}033347\ *\text{ЧЗ}\ SD\ NN\ )}},$$

где КВ – коэффициент вероятности развития желудочковых тахиаритмий, e – независимый коэффициент (e = 2,71), ЧЗ КДИ – числовое значение конечно-диастолического индекса, ЧЗ SDNN – числовое значение стандартного отклонения NN-интервалов.

И при значении коэффициента более 0,5613 у пациентов развивались пароксизмы ЖТА (AUC = 0,890; p = 0,0001) (Рис. 3).

## Обсуждение

Выявление предикторов развития ЖТА является актуальной проблемой ввиду того, что традиционные критерии отбора, в частности определение ФВ ЛЖ, недостаточны для выявления пациентов с высоким риском развития ЖТА, в особенности у группы лиц с первичной профилактикой ВСС [6]. Анализ современной литературы показал, что перспективным в этом плане является определение ВСР.

Снижение ВСР может отражать понижение вагусной активности в отношении сердца, приводящее к доминированию симпатических механизмов и электрической нестабильности сердца. В острой фазе инфаркта миокарда снижение суточной SDNN достоверно связано с развитием дисфункции левого желудочка [9]. Также продемонстрировано, что пониженная ВСР является значимым предиктором смертности и аритмических осложнений (симптоматическая устойчивая ЖТ) у пациентов, перенесших острый ИМ [10]. В исследовании Algra A. et al. было показано, что прогностическая значимость ВСР не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска, таких как пониженная ФВ ЛЖ, повышенная эктопическая желудочковая активность и наличие поздних желудочковых потенциалов [11]. В этой же работе установлено, что в целях прогнозирования общей смертности ВСР сравнима с показателем ФВ ЛЖ, однако превышает ее в отношении прогнозирования ВСС.

По результатам нашего исследования пароксизмы ЖТА чаще развивались у пациентов со II ФК по NYHA (71,8%). Корреляционный анализ между показателями теста 6-минутной ходьбы и количеством эпизодов ЖТА выявил, что пароксизмы ЖТА чаще возникали у пациентов с низким показателем данного теста (p = 0,027). Также было выявлено, что в первой группе ФВ ЛЖ была ниже, чем во второй (p = 0,049). Однако проведенный корреляционный анализ связи между снижением ФВ ЛЖ и количеством эпизодов ЖТА не выявил. В свою очередь, по результатам ROC-анализа установлено, что, у пациентов с ФВ ЛЖ ≤52% чаще развиваются

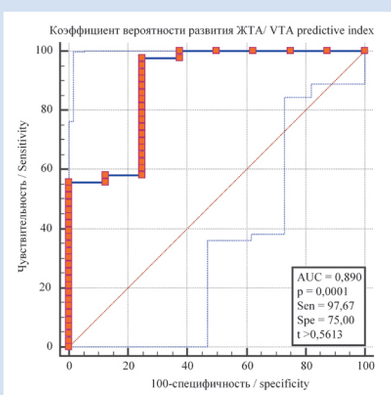


**Рисунок 3.** ROC-кривая прогностического коэффициента развития ЖТА
**Figure 3.** ROC-curve of the VTA predictive index

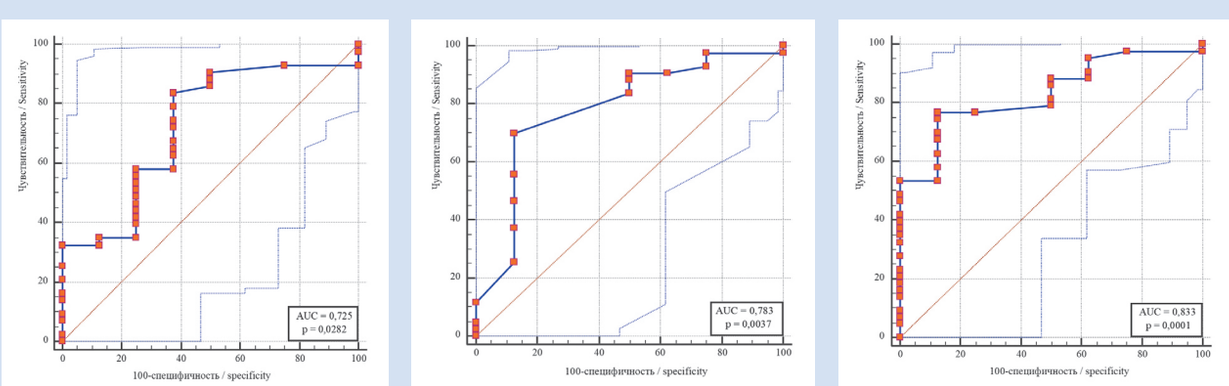


**Рисунок 2.** ROC-кривая среднего интервала NN, квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами и высокочастотного спектрального компонента.
**Figure 2.** ROC-curve of the average NN interval, root mean square of successive differences and high frequency domain.

пароксизмы желудочковых нарушений ритма (AUC = 0,722; Sen = 74,42; Spe = 75,00), однако уровень достоверности оказался низким и составил 0,06. Сравнительный анализ других показателей ЭхоКГ продемонстрировал, что у пациентов с увеличенными КСИ (p = 0,0003) и КДИ (p = 0,001) чаще развиваются пароксизмы ЖТА. Также обнаружена прямая корреляция между показателями КСИ (R = 0,418; p = 0,002), КДИ (R = 0,451; p = 0,001) и частотой пароксизмов ЖТА. Однофакторный ROC-анализа среди эхокардиографических показателей продемонстрировал, что высокие значения КСИ (AUC = 0,882; p = 0,0001; t>30,7 мл/м²) и КДИ (AUC = 0,837; p = 0,0001; t>65,9 мл/м²), соответствовали более частому развитию ЖТА.

Также было выявлено, что у пациентов со сниженными значениями ВСР, в частности ANN (p = 0,046), SDNN (p = 0,024), rMSSD (p = 0,011), LF (p = 0,05) и HF (p = 0,003), чаще развиваются желудочковые нарушения ритма. В то время как, из всех показателей ВСР только с ASDNN (R = -0,304; p = 0,05) обнаружена обратная корреляционная связь. По результатам однофакторного ROC-анализа выявлено, что низкие значения ANN (AUC = 0,725; p = 0,0282; t<1130 мс), rMSSD (AUC = 0,783; p = 0,0037; t<18 мс) и HF (AUC = 0,833; p = 0,0001; t<770 мс) соответствовали более частому развитию ЖТА.

Многофакторный анализ продемонстрировал, что среди всех показателей клинико-инструментальных методов диагностики, лишь КДИ (p = 0,0185) и SDNN (p = 0,0370) являются независимыми предикторами развития ЖТА. Расчет предсказательной вероятности развития ЖТА по данной прогностической модели выявил, что увеличение прогностического коэффициента более 0,5613 у пациентов соответствовало более частому развитию пароксизмов ЖТА (AUC = 0,927; p = 0,0001).

## Заключение

Снижение показателей ВСР может служить неинвазивным предиктором развития ЖТА у пациентов с ИБС. Совместное использование показателей эхокардиографии и анализа ВСР позволяет эффективно идентифицировать пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти.

Снижение SDNN, а также увеличение КДИ являются независимыми прогностическими маркерами возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ИБС.

## Конфликт интересов

Т.А. Атабеков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Е. Баталов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Криволапов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Хлынин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Попов входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

## Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.



**Информация об авторах**

*Атабеков Тариель Абдилазимович,* аспирант, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2645-4142

*Баталов Роман Ефимович,* доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии Наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1415-3932

*Криволапов Сергей Николаевич,* врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8121-8287

*Хлынин Михаил Сергеевич,* кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского

**Author Information Form**

*Atabekov Tariel A.,* PhD student, surgeon at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2645-4142

*Batalov Roman E.,* PhD, leading researcher at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1415-3932.

*Krivolapov Sergey N.,* interventional electrophysiologist at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8121-8287

*Khlynin Michail S.,* PhD, researcher at the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9885-5204

центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9885-5204

*Попов Сергей Валентинович,* доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9050-4493

*Popov Sergey V.,* PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Department of Surgical Treatment of Complicated Cardiac Arrhythmias and Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9050-4493

**Вклад авторов в статью**

*АТА* – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*БРЕ* – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*КСН* – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ХМС* – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ПСВ* – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Author Contribution Statement**

*ATA* – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*BRE* – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KSN* – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*KMS* – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*PSV* – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lopera G., Curtis A.B. Risk stratification for sudden cardiac death: current approaches and predictive value. Curr Cardiol Rev. 2009;5(1):56-64. doi: 10.2174/157340309787048130.

2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(16):1374-450. doi: 10.1053/euhj.2001.2824.

3. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. Indian Heart J. 2014;66 Suppl 1:S10-7. doi: 10.1016/j.ihj.2014.01.005.

4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Perry ME, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez A., Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Dirk J. Van Veldhuisen. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти. Российский кардиологический журнал. 2016;7(135):5-86. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86.

5. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowing. Am J Cardiol. 2010;105(8):1070-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.007.

6. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assos. 2014;3(6). doi: 10.1161/JAHA.114.001289.

7. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. Анналы аритмологии. 2009. Т. 6. №4. С. 21-32.

8. Brateanu A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out. Curr Med Res Opin. 2015;31(10):1855-60. doi: 10.1185/03007995.2015.1086992.

9. Wilinski J, Sondej T, Kusiak A, Wilinski B, Kameczura T, Bacior B, Czarnecka D. Heart rate variability in the course of ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in elderly and younger patients. Przeql Lek. 2014;71(2):61-5.

10. Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, Piao JY, Yin LL, da Cheng H. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:59. doi: 10.1186/1471-2261-14-59.

11. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation. 1993;88(1):180-5. doi: 10.1161/01.cir.88.1.180.

## REFERENCES

1. Lopera G, Curtis AB. Risk stratification for sudden cardiac death: current approaches and predictive value. Curr Cardiol Rev. 2009;5(1):56-64. doi: 10.2174/157340309787048130.

2. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L,

Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22(16):1374-450. doi: 10.1053/euhj.2001.2824.

3. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. Indian Heart J. 2014;66 Suppl 1:S10-7. doi: 10.1016/j.ihj.2014.01.005.

4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Perry ME, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez A., Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Dirk J. Van Veldhuisen. ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Russian Journal of Cardiology. 2016;7(135):5-86. (in Russian) doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86.

5. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Liao H. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowing. Am J Cardiol. 2010;105(8):1070-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.007.

6. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assos. 2014;3(6). doi: 10.1161/JAHA.114.001289.

7. Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. Annals of Arrhythmology. 2009; 6 (4): 21-32. (in Russian)

8. Brateanu A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out. Curr Med Res Opin. 2015;31(10):1855-60. doi: 10.1185/03007995.2015.1086992.

9. Wilinski J, Sondej T, Kusiak A, Wilinski B, Kameczura T, Bacior B, Czarnecka D. Heart rate variability in the course of ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in elderly and younger patients. Przeql Lek. 2014;71(2):61-5.

10. Song T, Qu XF, Zhang YT, Cao W, Han BH, Li Y, Piao JY, Yin LL, da Cheng H. Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:59. doi: 10.1186/1471-2261-14-59.

11. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation. 1993;88(1):180-5. doi: 10.1161/01.cir.88.1.180.

***Для цитирования:*** *Т.А. Атабеков, Р.Е. Баталов, С.Н. Криволапов, М.С. Хлынин, С.В. Попов. Снижение вариабельности сердечного ритма как неинвазивный предиктор развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25*

***To cite:*** *T.A. Atabekov, R.E. Batalov, S.N. Krivolapov, M.S. Khlynin, S.V. Popov. Heart rate variability reduction as a non-ivasive predictor of ventricular tachyarrythmias in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 16-25. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-16-25*