

## НОВЫЕ КРИТЕРИИ ТУРБУЛЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ РИСКА ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Канд. мед. наук Т. Г. ВАЙХАНСКАЯ, канд. мед. наук С. М. КОМИССАРОВА, О. П. МЕЛЬНИКОВА

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск,  
Республика Беларусь*

**Исследованы показатели автономной регуляции ритма при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии с желудочковыми нарушениями ритма. Наряду с общепринятыми электрокардиографическими риск-предикторами жизнеугрожающих желудочковых аритмий (сниженная вариабельность сердечного ритма, изменения сегмента ST, дисперсия и удлинение интервала QT) анализировались параметры турбулентности ритма сердца, которые подтвердили возможность прогноза риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий при суточном мониторировании.**

*Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, турбулентность и вариабельность сердечного ритма.*

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — одна из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм наследственно обусловленных кардиомиопатий, заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией. По мнению большинства авторов [1–4], неоспоримыми факторами высокого риска внезапной смерти (ВС) при ГКМП являются: молодой возраст (моложе 14 лет); наличие у больных обмороков и тяжелых желудочковых нарушений ритма (спонтанная устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков, эпизоды неустойчивой ЖТ по результатам суточного ЭКГ-мониторирования; неадекватность прироста артериального давления при выполнении нагрузочного теста; выраженная (более 3 см) гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также указание на наличие ГКМП и/или ВС в семейном анамнезе.

Проведенные многочисленные исследования по оценке состояния вегетативной регуляции и нарушений сердечного ритма показали высокую информативность в определении прогноза и риска развития осложненных сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В 1999 г. G. Schmidt с соавт. [6, 7] был предложен новый метод оценки турбулентности ритма сердца (TRC) для определения степени риска ВС у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми тахикардиями. С помощью многофакторного анализа авторами определены прогностически неблагоприятные показатели TRC, позволяющие прогнозировать ВС у данного контингента больных. Полученные результаты способствовали дальнейшему изучению параметров TRC у пациентов с кардиомиопатиями и другой кардиоваскулярной патологией [8, 9].

Целью настоящего исследования явился поиск прогностических критериев внезапной сер-

дечной смерти, определение неблагоприятных показателей TRC наряду с общепринятыми эхокардиографическими, электрокардиографическими и клиническими предикторами жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА) у больных обструктивной ГКМП.

Обследовано 43 больных обструктивной формой ГКМП (из них 56,7% мужчин и 43,3% женщин), проживающих на территории Республики Беларусь. У 16 из них выявлен высокий градиент давления ( $68,7 \pm 19,4$  мм рт. ст.) в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) с прогрессированием симптомов заболевания. Средний возраст пациентов составил  $45,5 \pm 11,7$  года. Всем больным проводились следующие исследования: эхокардиография (ЭКГ) по разработанному протоколу на ультразвуковом сканере «IE-33» (Phillips), суточное мониторирование ЭКГ на аппаратных системах «OXFORD Medilog Optima» (Великобритания) и «Phillips ZIMED» (Германия) на фоне базисной медикаментозной терапии бета-блокаторами. Наряду с общепринятыми электрокардиографическими риск-предикторами ЖЖА (сниженная вариабельность сердечного ритма (ВСР), изменения сегмента ST, дисперсия и удлинение интервала QT) анализировались параметры TRC при желудочковых аритмиях.

Анализ турбулентности проводился по критериям, предложенным G. Schmidt с соавт. [6], с вычислением параметров начала турбулентности ритма (HRT0-turbulence onset) — учащения синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолью или ЖТ и наклона турбулентности (HRTS-turbulence slope) — интенсивности замедления синусового ритма, следующей за его учащением. Параметр HRT0, процентная разница между частотой сердечных сокращений (ЧСС), следующей

за желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) или ЖТ, и ЧСС, предшествующей желудочковой эктопии (ЖЭ), рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{HRTO} = ((\text{RR1} + \text{RR2}) - (\text{RR-2} + \text{RR-1})) / (\text{RR-2} + \text{RR-1}) \times 100$$

где RR-2 и RR-1 — первые 2 нормальных интервала до ЖЭ, RR1 и RR2 — первые 2 нормальных интервала, следующих за ЖЭС. Положительные значения turbulence onset указывают на замедление, а отрицательные — на ускорение синусового ритма.

Для определения HRTS (ms/RR) рассчитывали максимальный позитивный наклон изменений RR-интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждого пяти RR-интервалов из 20, следующих за компенсаторной паузой. Данные обрабатывались с помощью математического пакета SPSS 11,0 for Windows и усреднялись с использованием стандартных статистических методов.

Для включения ЖЭС в анализ ТРС использовались следующие критерии: наличие не менее 20 синусовых интервалов RR перед ЖЭС и не менее 20 синусовых интервалов RR подряд после ЖЭС. Из анализа исключались участки записи с RR-интервалами менее 300 мс и более 2000 мс при разнице с предшествующим синусовым интервалом более 200 мс, при разнице с нормальным интервалом (от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов) более 20%. Кроме того, в оценке ТРС анализировались ЖЭС с индексом преждевременности более 20% и постэкстрасистолическим интервалом, который длиннее среднего RR на 20% и более. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel 2003 for Windows.

У 13 (30,2%) пациентов с обструктивной формой ГКМП при холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМ-ЭКГ) были выявлены жизнеугрожающие желудочковые нарушения сердечного ритма: пароксизмы неустойчивой ЖТ (у 11 больных); пароксизмы устойчивой ЖТ (у 1 больного), частая желудочковая одиночная и групповая полиморфная экстрасистолия (у 1 пациента с выраженной, более 30 мм, гипертрофией миокарда ЛЖ). У 30 (69,8%) больных ГКМП при ХМ-ЭКГ-исследовании регистрировалась непатологическая желудочковая эктопическая активность до 10 одиночных экстрасистол в час. Сочетание желудочковой и суправентрикулярной эктопической активности наблюдалось у 38 (88,4%) больных.

На основании клинической значимости этих результатов нами были выделены две группы больных ГКМП с двумя типами желудочковых аритмий: I — клинически значимые желудочковые аритмии (ЖЭ полиморфная, групповая и одиночная более 50 экстрасистол в час, пароксизмальные желудочковые нарушения ритма с устойчивой и неустойчивой ЖТ), прогностически неблагоприятные и влияющие на клиническое состояние и самочувствие больных (13 пациентов); II —

желудочковые аритмии (желудочковая одиночная эктопия до 10 экстрасистол в час), не имеющие клинического значения и не влияющие на самочувствие больных и прогноз (30 пациентов). При анализе полученных данных нами выявлены достоверные различия показателей ТРС (параметр начала турбулентности) и дисперсии скорректированного интервала QTdc в двух группах больных ГКМП с желудочковыми нарушениями ритма различной степени значимости при отсутствии достоверных различий других электрокардиографических риск-предикторов ЖЖА (табл. 1).

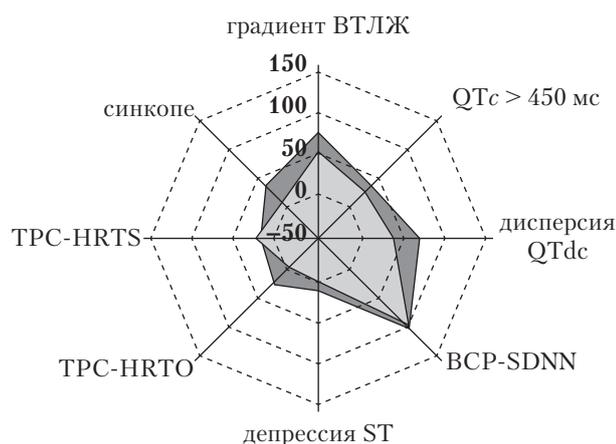
Таблица 1

**Предикторы риска ЖЖА  
(общепринятые гемодинамические  
и электрокардиографические) и параметры  
ТРС при ХМ-ЭКГ у больных с обструктивной  
ГКМП на фоне терапии бета-блокаторами**

Показатели Эхо-КГ и параметры суточного ХМ-ЭКГ	Больные обструктивной формой ГКМП, n = 43	
	I группа, n = 13	II группа, n = 30
Градиент давления в ВТЛЖ, мм рт. ст.	75,7±21,3	53,4±13,4
Среднесуточный скорректированный QTc > 450 мс, %	37,9±15,1	26,7±18,4
Дисперсия скорректированного интервала QTdc, мс	131±34,7*	36,2±9,61
Среднесуточная вариабельность сердечного ритма (SDNN), мс	123±35,0	135±29,3
Максимальная депрессия сегмента ST, мм	-3,32±0,63	-2,15±0,33
Количество эпизодов депрессии сегмента ST в сут, превышающих 30 мин, n	3,39±0,85	2,57±1,01
Начало турбулентности ритма (HRTO), %, норма < 0 %	2,36±1,29*	-5,09±2,02
Максимальный позитивный наклон турбулентности (HRTS), ms/RR, норма > 2,5 ms/RR	10,3±9,17	34,9±15,8

\* Различия достоверны между группами (p < 0,05).

При проведении анализа полученных данных нами были выбраны наиболее информативные инструментальные и клинические критерии высокого риска ЖЖА. На рисунке представлена диаграмма сравнительной характеристики этих параметров у больных обструктивной формой ГКМП при желудочковых нарушениях ритма.



Сравнительная диаграмма критериев высокого риска ЖЖА у больных ГКМП I и II групп:

- I группа (ЖЖА)
- II группа (ЖЭС)

На базе полученных клинико-инструментальных данных был проведен пошаговый дискриминантный анализ, по результатам которого в математическую модель были включены следующие независимые показатели: ТРС (патологический HRTO), наличие в анамнезе синкопальных состояний, патологическая дисперсия скорректированного интервала QTdc, максимальная депрессия сегмента ST.

Были построены функции классификации — линейные функции, которые вычисляются для каждой группы и могут быть использованы для классификации наблюдений. Наблюдение приписывается той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение. В табл. 2 приведены коэффициенты и свободные члены переменных линейных функций.

Таблица 2

**Коэффициенты и свободные члены переменных линейных функций классификационных уравнений для выявления ЖЖА**

Клинико-электрокардиографические критерии	Высокий риск ЖЖА	Низкий риск ЖЖА
Патологический HRTO — ТРС	36,9116	70,0543
Синкопе в анамнезе	7,3310	9,1840
Максимальная депрессия ST	0,7521	0,6743
Патологическая дисперсия скорректированного QTdc	6,2924	5,6227
Constant	-30,9763	-82,9308

Таким образом, классификационные уравнения для выявления риска жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у больных обструктивной формой ГКМП имеют вид:

$$I = 36,9 \times \text{патологический HRTO} + 7,3 \times \text{синкопе} + 0,8 \times \text{максимальная депрессия ST} + 6,3 \times \text{патологическая дисперсия QTdc} - 31;$$

$$II = 70,1 \times \text{патологический HRTO} + 9,2 \times \text{синкопе} + 0,7 \times \text{максимальная депрессия ST} + 5,6 \times \text{патологическая дисперсия QTdc} - 82,9.$$

Для определения риска ЖЖА у больных обструктивной формой ГКМП и неблагоприятного прогноза жизни уже при первом обследовании больного можно использовать разработанные нами на основе дискриминантного анализа классификационные уравнения.

Определение высокого риска ЖЖА для конкретного пациента проводится путем подстановки полученных показателей в каждое из двух уравнений. Пациент попадает в ту группу, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение. Попадание больного в I группу свидетельствует о высоком риске ЖЖА и более неблагоприятном прогнозе. Лечебная стратегия в отношении таких больных строится на базовых принципах медикаментозной антиаритмической терапии и предусматривает более тщательное наблюдение и частый ХМ-контроль. Такая категория пациентов является потенциальными кандидатами для проведения имплантации кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, а при необходимости — и миоэпектомии.

Попадание больного во II группу свидетельствует о более благоприятном прогнозе и низком риске ЖЖА.

Наиболее значимым показателем высокого риска ЖЖА при использовании классификационных уравнений у данной категории больных является патологический параметр наклона ТРС.

ТРС является физиологической двухфазной реакцией синусового узла с предположительным барорефлекторным механизмом системы автономной регуляции, приводящим к быстрой компенсации внутрисердечных гемодинамических изменений, вызванных желудочковыми аритмиями [7–9]. При нарушенном автономном контроле ритма сердца эта реакция ослаблена или полностью отсутствует, что подтверждается нашими исследованиями. Патологические показатели турбулентности ритма: HRTO > 0% выявлено у 12 (92,3%) обследованных и HRTS < 2,5 ms/RR — у 5 (38,5%) пациентов из 13 больных обструктивной формой ГКМП I группы, имеющих ЖЖА на фоне терапии бета-блокаторами. Во II группе больных, также получающих препарат первой линии, патологические параметры ТРС регистрировались у 4 (13,3%) больных (HRTO > 0% выявлен у 3 человек, HRTS < 2,5 ms/RR — у 1 человека,  $p < 0,05$ ) из 30 пациентов с ГКМП с клинически незначимыми желудочковыми нарушениями ритма. Взаимосвязь показателей HRTO и HRTS не отмечалась, лишь у 3 (6,9%) пациентов с обструктивной формой ГКМП зарегистрированы оба патологических параметра ТРС.

При анализе среднесуточных, средненочных и средненочных показателей BCP достоверных

различий параметров SDNN, rMSSD и pNN50 в двух группах больных выявлено не было. В то время как при суточном мониторинге с пятиминутным анализом ВСР нами было выявлено достоверное снижение показателей SDNN, rMSSD и pNN50 перед эпизодами ЖТ у всех больных ГКМП I группы (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительная характеристика показателей пятиминутной ВСР перед эпизодами ЖТ у больных обструктивной ГКМП I группы**

Показатель ВСР	Показатели пятиминутной ВСР	
	за 50–60 мин перед пароксизмами ЖТ	за 5–15 мин перед пароксизмами ЖТ
SDNN, мс	103,00±13,50	26,50±3,12*
rMSSD, мс	43,90±8,10	18,50±3,12
pNN50, %	23,40±9,09	4,88±2,29

\* Различия достоверны между группами ( $p < 0,05$ ).

Максимальное снижение ВСР, в частности SDNN, за 5 мин до желудочковой тахикардии выявлено у 3 больных, за 10 мин до пароксизма ЖТ — у 5 больных, и у 5 больных пиковое снижение ВСР происходило за 15 мин до эпизода ЖЖА. В среднем по группе значение SDNN снижалось в 4 раза перед желудочковым пароксизмом, достигая 9-кратного уменьшения в 3 случаях.

## Литература

1. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies // *Circulation*.— 1996.— Vol. 93.— P. 841–842.
2. A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1965–1991.
3. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review // *JAMA*.— 2002.— Vol. 287.— P. 1308–1320.
4. Kofford M. J. Hypertrophic cardiomyopathy in large community based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 987–993.
5. Watanabe M. A., Schmidt G. Heart rate turbulence: a 5-year review // *Heart Rhythm*.— 2004.— Vol. 1.— P. 732–738.
6. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel et al. // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 1390–1396.
7. Impact of coupling interval on heart rate turbulence / A. Bauer, P. Barthel, R. Schneider et al. // *Eur. Heart J.*— 2001.— Vol. 22, Suppl. 438.— P. 2324.
8. Dynamics of heart rate turbulence / A. Bauer, P. Barthel, R. Schneider, G. Schmidt // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104, Suppl. II-339.— P. 1622.
9. Cygankiewicz I., Krzysztof Wrancisz. Circadian changes in heart rate turbulence parameters // *J. Electrocardiol.*— 2004.— Vol. 4.— P. 297–303.

**НОВІ КРИТЕРІЇ ТУРБУЛЕНТНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ОЦІНЦІ РИЗИКУ ЖИТТЄЗАГРОЖУЮЧИХ ШЛУНОЧКОВИХ АРИТМІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ОБСТРУКТИВНОЮ ФОРМОЮ ГІПЕРТРОФІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ**

Т. Г. ВАЙХАНСЬКА, С. М. КОМІСАРОВА, О. П. МЕЛЬНИКОВА

Досліджено показники автономної регуляції ритму при холтеровському моніторингу ЕКГ у хворих на обструктивну форму гіпертрофічної кардіоміопатії із шлуночковими порушеннями ритму. Поряд із загальноприйнятими електрокардіографічними ризик-предикторами життєзагрожуючих шлуночкових аритмій (знижена варіабельність серцевого ритму, зміни сегменту ST,

Патологічна дисперсія коригованого інтервала QTdc реєструвалася у 92,3% больних ГКМП I групи і у 30% больних II групи. Максимальне значення патологічної дисперсії QTdc (187 мс) було виявлено у пацієнтки с ГКМП с пароксизмом устойчивої мономорфної ЖТ на фоні предшествуючого удлиннения інтервала QTc в нічне время.

Таким образом, полученные нами результаты оценки функции автономной системы сердца у пациентов с обструктивной формой ГКМП с помощью новых информативных критериев: ТРС, динамического резкого снижения ВСР (в 4 раза и более) — подтвердили возможность прогноза риска ЖЖА при ХМ-ЭКГ даже на фоне лечения бета-блокаторами, являющимися препаратами первой линии в терапии ГКМП. Ранее выявление высокого риска ЖЖА определяет необходимость особой, более активной врачебной тактики в отношении этой категории пациентов (индивидуальный подбор лекарственной терапии, использование пейсмеккеров, дефибриляторов-кардиовертеров, хирургическое вмешательство). Представляются актуальными накопление результатов анализа ТРС, разработка протокола дифференцированной оценки его параметров в различных клинических группах, что может способствовать формированию новых высокоинформативных критериев прогноза жизнеугрожающих желудочковых тахикардий, которые могут использоваться в широкой клинической практике.

дисперсія та подовження інтервалу QT) аналізувались параметри турбулентності ритму серця, які підтвердили можливість прогнозу ризику життєзагрожуючих шлуночкових аритмій при добовому моніторингу.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, життєзагрожуючі шлуночкові порушення ритму, турбулентність і варіабельність серцевого ритму.

**NEW CRITERIA OF CARDIAC RHYTHM TURBULENCE IN ASSESSMENT OF THE RISK OF LIFE-THREATENING VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH OBTURATION HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY**

T. G. VAYKHANSKAYA, S. M. KOMISSAROVA, O. P. MELNIKOVA

The parameters of autonomic rhythm regulation at Holter ECG monitoring in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with ventricular rhythm disorders were investigated. In addition to the generally accepted electrocardiographic risk predictors of life-threatening ventricular arrhythmias (decreased variability of cardiac rhythm, changes of ST, dispersion and prolongation of QT interval) the parameters of the heart rhythm turbulence were analyzed, which proved the possibility of prognosis of the risk of life-threatening ventricular arrhythmias at circadian monitoring.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, life-threatening ventricular rhythm disorders, turbulence and variability of heart rhythm.

Поступила 22.10.2009

---