

## ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ – РОЛЬ ПОСТРЕПЕРФУЗИОННЫХ АРИТМИЙ. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

ЛОЛЛИНИ В.А.\*, ЛОЛЛИНИ С.В.\*, СМИРНОВА О.И.\*\*

\*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

\*\*Новополоцкая городская больница, г.Новополоцк, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 7-18.

## SUDDEN CARDIAC DEATH – THE ROLE OF POST-REPERFUSION ARRHYTHMIAS. DIAGNOSTIC VALUE OF PROGNOSTIC PREDICTORS

LOLLINI V.A.\*, LOLLINI S.V.\*, SMIRNOVA O.I.\*\*

\*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

\*\*Novopolotsk City Hospital, Novopolotsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):7-18.

### Резюме.

Цель обзора – анализ современных представлений о причинах возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС), роли реперфузионных аритмий в этом и диагностической ценности существующих прогностических предикторов.

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и зачастую успешное хирургическое лечение, больные ИБС имеют повышенный риск ВСС. Наиболее частой причиной ВСС у данной группы пациентов является развитие реперфузионных аритмий.

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез фатальных аритмий предполагают взаимодействие множества факторов: наличие анатомического субстрата в виде ишемизированного миокарда, электрической нестабильности сердечной мышцы, суточных адаптационных механизмов, генетических дефектов и нейрогуморальных триггерных факторов. В роли таких пусковых агентов выступают неэстерифицированные жирные кислоты – энергетический субстрат миокарда. Повышение концентрации этих кислот способствует активации перекисного окисления липидов и оказывает влияние на структуру биомембранных элементов. Кроме того, у больных ИБС повышается синтез эндотелина-1 (ЭТ-1) вследствие эндотелиальной дисфункции, который также отнесен к группе триггерных факторов в отношении развития аритмий. Повышенный синтез, а также сниженный клиренс приводят к накоплению вышеперечисленных аритмогенных субстанций в ишемизированном участке миокарда. В результате проведения стентирования и соответственно восстановления перфузии сердечной мышцы, происходит их «вымывание» и поступление в системный кровоток. Воздействуя вкупе с нарушениями электролитного и вегетативного баланса у больных ИБС, уязвимый миокард приобретает аритмогенную предрасположенность.

*Ключевые слова:* внезапная сердечная смерть, аритмии, прогностические предикторы.

### Abstract.

The purpose of this review is to analyze modern views about the causes of sudden cardiac death (SCD) and the role of reperfusion arrhythmias in it as well as the diagnostic value of the existing prognostic predictors.

Despite optimal medicamentous therapy and often successful surgical treatment, patients with coronary artery disease (CAD) have an increased risk of SCD. The most common cause of SCD in these patients is the development of reperfusion arrhythmias.

According to modern concepts, the etiology and pathogenesis of fatal arrhythmias involve the interaction of a

great number of factors: the presence of the anatomical substrate in the form of ischemic myocardium, electrical instability of the heart muscle, daily adaptation mechanisms, genetic defects and neurohumoral trigger factors. The role of such trigger agents is played by unesterified fatty acids – the energy myocardium substrate. Increased concentrations of these acids promote the activation of lipid peroxidation and have an impact on the structure of formed elements biological membranes. Moreover, in patients with CAD the synthesis of endothelin-1 (ET-1) increases as a result of endothelial dysfunction, this is also referred to a group of trigger factors with respect to the development of arrhythmias. The increased synthesis and reduced clearance lead to the accumulation of the above arrhythmogenic substances in the ischemic area of the myocardium. As a result of the stent and thus myocardial perfusion restoration, their «washout» and entering the systemic circulation take place. Acting in combination with electrolyte and autonomic balance disturbances in patients with coronary artery disease the vulnerable myocardium acquires arrhythmogenic predisposition.

*Key words: sudden cardiac death, arrhythmias, prognostic predictors.*

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ) умирает до 17,5 миллиона человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире. Из них 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца, около 50% из которых по причине внезапной сердечной смерти (ВСС). Ежегодно ВСС уносит из жизни огромное количество активных, трудоспособных людей, среди которых около 20% не имеют явного кардиологического заболевания, еще больший процент составляют больные с, казалось бы, успешно выполненным хирургическим вмешательством по поводу ИБС [1].

На фоне осознания в полной мере проблемы смертности от сердечно-сосудистых заболеваний значимость проблемы ВСС становится все более очевидной, что в значительной степени связано с увеличением заболеваемости острыми коронарными синдромами.

В современном определении внезапная сердечная смерть (англ. – sudden cardiac death) – это ненасильственная смерть вследствие сердечной патологии, когда остановка кровообращения развивается в течение часа от момента появления острых симптомов и ей предшествует внезапная потеря сознания [2]. О наличии заболевания сердца может быть известно или неизвестно, но независимо от этого наступление смерти является неожиданным. Диагноз «внезапная сердечная смерть» шифруется пунктом I46.1 Международной классификации болезней (МКБ-10) и должен быть использован, когда смерть соответствует вышеперечисленным критериям. Ключевые понятия в определении ВСС – это ее нетравматическая природа, неожиданность, скоротеч-

ность (в течение 1 часа) и самое главное – необратимость.

Следует чётко отделить от ВСС такое понятие, как «внезапная остановка кровообращения» (ВОК). ВОК (англ. - sudden cardiac arrest) проявляется внезапной потерей сознания, остановкой дыхания, отсутствием сердечной деятельности и артериального давления и является обратимым состоянием [2]. Смертельный исход в результате внезапной остановки кровообращения будет отнесен к случаям ВСС, если в качестве причины рассматривается кардиальная причина смерти.

Во многих работах, посвященных изучению проблемы ВСС, можно встретить противоречия как в теоретических, так и в практических аспектах, которых, следует отметить, в последние годы стало значительно меньше. В связи с четким разграничением определений ВСС и ВОК практически нивелирована проблема некорректной интерпретации исследований. Кроме того, унификация определений позволила избежать путаницы, присутствующей в работах 1980-1990-х годов, посвященных этой проблеме, где понятие ВСС характеризовалось более продолжительными временными рамками (от 6 до 24 часов) от манифестации симптомов до остановки кровообращения, что затрудняло постановку посмертного диагноза, и в итоге игнорировался признак внезапности.

Для понимания временных ограничений в определении ВСС представляется интересным исследование L. Hinkle и соавт., где было показано, что из 142 случаев смерти в 58% случаев прекращение сердечной деятельности происходило без предшествующего коллапса, когда регистрировался аритмический механизм остановки кровообращения. В 42%

случаев прекращению пульса предшествовало падение АД, что расценивалось как «смерть от острой недостаточности кровообращения». В исходе в 93% терминальных состояний, которые продолжались менее 1 ч, был документирован аритмический механизм остановки кровообращения, а в 74% аналогичных ситуаций, продолжавшихся более 1 суток, летальный исход наступал вследствие падения АД. При анализе смертей, где исходной причиной была сердечная патология, в 90% случаев непосредственной причиной остановки кровообращения являлась аритмия [3].

В исследовании С.М. Albert и соавт. было наглядно продемонстрировано, насколько вероятен аритмический механизм ВСС при временном интервале в 1 час. Изучая обстоятельства 570 смертельных исходов среди женщин вследствие кардиальных причин, авторы пришли к выводу, что определение ВСС, содержащее ограничение по времени в 1 час, представляет равную позитивную и негативную прогностическую значимость – 88% для аритмии. Это означает, что среди документированных случаев ВСС 88% были аритмическими, а среди смертельных исходов продолжительностью более 1 часа – 88% случаев не были связаны с аритмией. Специфичность данного определения для аритмического механизма соответствует 95%, а чувствительность – 73%. Приводимые цифры показывают, что чем меньше временной промежуток от манифестации симптомов до остановки сердца, тем больше вероятность, что эта остановка была следствием аритмии. И хотя не всегда ВСС и аритмическая смерть одно и то же, однако в подавляющем большинстве случаев смерть все же наступает в результате развития фатальных аритмий [4].

По этому факту приводим наиболее современную статистику, опубликованную в Национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС. Так, доля брадисистолии составляет до 15%, желудочковых тахикардий – 45 %, фибрилляций желудочков – 40% [5]. Известно достаточно много факторов, имеющих доказанную связь с возникновением ВСС, в первую очередь это мужской пол, избыточный вес, гиподинамия, дисфункция левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность, желудочковая эктопия, фибрилляция желудочков.

### **Патофизиологические аспекты развития фатальных аритмий**

Несомненно, своевременная и успешная реваскуляризация венечных сосудов – залог восстановления нормального кровотока в сердце и предупреждения некроза миокарда, однако больные, подвергшиеся, казалось бы, наиболее рациональному и современному лечению ИБС – применению техник малых кардиохирургических вмешательств, установке стентов – определенно продолжают оставаться угрожаемыми в отношении возможности внезапной сердечной смерти. Наиболее частой причиной ВСС у данной группы пациентов является развитие реперфузионных аритмий (РА) [6]. С чем связан такой парадокс и почему надежды на такой привлекательный метод реваскуляризации, как стентирование, не оправдались? Ответы на эти вопросы можно дать при рассмотрении патофизиологических событий, происходящих в миокарде в ранний послеоперационный период после восстановления адекватного коронарного кровотока.

Еще в 1935 г. Tennant и Wiggers описали возникновение фибрилляции желудочков при внезапном восстановлении кровотока в коронарной артерии у собаки (фибрилляция при реперфузии или устранении окклюзии) [7]. Это первое лабораторное наблюдение привлекло к себе большой интерес клиницистов и экспериментаторов после того, как было установлено, что у жертв внезапной сердечной смерти (при фибрилляции желудочков) в случаях реанимации и тщательного наблюдения необязательно выявляются признаки миокардиального повреждения и инфаркта. В связи с этим было высказано предположение, что внезапная смерть (в случаях невыявления у подопытных признаков некроза миокардиальных клеток) была ускорена фибрилляцией желудочков, вызванной реперфузией, скорее всего, при разрушении тромба или резком прекращении спазма коронарной артерии.

С точки зрения современного понимания патофизиологических процессов в основе развития реперфузионного повреждения миокарда, следовательно, и РА лежат следующие механизмы, которые дополняют друг друга и взаимосвязаны:

1) неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образовани-

ем свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс») [8, 9, 10];

2) избыточное поступление ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) из экстрацеллюлярного пространства внутрь КМЦ с последующим нарушением функции митохондрий;

3) накопление недоокисленных жирных кислот и снижение продукции аденозинтрифосфата (АТФ);

4) образование контрактуры кардиомиоцитов и в последующем их гибель («кальциевый парадокс») [11, 12, 13];

5) механическое повреждение кардиомиоцитов во время восстановления кровотока и др. [14, 15].

Положительное влияние кислорода на функциональное состояние сердца в раннем периоде ИМ во многом обусловлено уменьшением размера зоны ишемии и сохранением большего количества кардиомиоцитов, способных к эффективному сокращению. С другой стороны, реоксигенация является важным фактором, способствующим развитию аритмий. При образовании гидроксильного радикала ( $\text{OH}^\cdot$ ), являющегося сильным окислителем и запускающего процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах кардиомиоцитов, было установлено, что под его воздействием причиной возникновения брадиаритмий и последующей остановки сердца является не повреждение сократительного миокарда и асистолия, а повреждение синусового узла и депрессия генерации в нем импульсов, то есть нарушение функции автоматизма [16].

При электрофизиологических исследованиях установлено, что повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик потенциала действия, нарушениям различных фаз деполяризации и увеличению автоматизма, которое проявляется в виде нарушений ритма [17, 18, 19].

Большое внимание в развитии реперфузионного повреждения отводится активированным полиморфноядерным лейкоцитам, которые способны продуцировать большое количество супероксидных анионов и являются источником протеиназ, в частности эластазы, коллагеназы и липооксигеназы, секретирующихся во внеклеточную среду при дегрануляции и обладающих мощным альтеративным действием на клеточные мембраны [20, 21]. Также они способствуют высвобождению

биологически активных веществ (тромбоксан, лейкотриены, активизирующий тромбоцитарный фактор), которые участвуют в локальной реакции воспаления [22]. Кроме того, значение нейтрофилов в патогенезе реперфузионного повреждения миокарда обусловлено их способностью закупоривать капилляры в зоне ишемии/реперфузии, что лежит в основе феномена no-reflow [23].

По данным ряда авторов, во время восстановления кровотока снижение коронарной перфузии приводит к возникновению аритмий и постишемической сократительной дисфункции (stunning myocardium) [24]. Это может подтверждаться тем, что при использовании скавенджеров свободных радикалов и вазодилаторов (нитропруссид натрия, дипиридамола) не происходит повышения перфузионного давления в коронарных артериях, наблюдается быстрое восстановление потенциала действия, что способствует восстановлению сократительной способности миокарда и уменьшению частоты развития аритмий [25].

Важным в отношении ионных расстройств является ранняя перегрузка клеток кальцием [26]. Содержание кальция в цитоплазме кардиомиоцитов повышается еще в период ишемии вследствие нарушения функции  $\text{K}^+/\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -насосов и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма в условиях дефицита АТФ. Сразу же после реперфузии происходит ресинтез АТФ, что делает возможным возобновление обратного захвата  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом и его «перекачивание» во внеклеточную среду. Поскольку к этому времени концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клеток оказывается значительно повышенной, амплитуда кальциевых токов резко увеличивается, что создает условия для возникновения РА.

Кроме того, установлено вымывание больших количеств лактата и ионов калия после реперфузии. Выброс  $\text{K}^+$  во внеклеточное пространство, окружающее нормальные миокардиальные клетки, может вызвать их частичную деполяризацию и развитие ритмической пейсмекероподобной активности, напоминающей описанную Katzung и соавт. [27]. Такая активность, если она действительно присутствует в интактном миокарде, может вызвать приступы желудочковой тахикардии и фибрилляцию. Более того, вызванная  $\text{K}^+$  частичная деполяризация затронутых миокардиальных клеток мо-



жет инактивировать потенциалы действия с быстрым ответом и увеличить число потенциалов действия с медленным ответом при проведении импульсов. Такие импульсы распространяются медленно и способствуют возникновению однонаправленного блока. Все эти события в итоге приводят к циркуляторной преждевременной деполяризации желудочков. В зависимости от размеров и количества волн, циркулирующих одновременно при преждевременном возбуждении, ритм желудочков может проявляться в диапазоне от одиночных преждевременных желудочковых комплексов (одна большая цепь циркуляции) до фибрилляции (множество небольших циркулирующих волн). Следовательно, реперфузионные нарушения ритма могут быть связаны как с механизмом циркуляции, так и с определенной автоматической активностью [28].

Еще одним важным следствием ишемии миокарда является накопление недоокисленных жирных кислот (ЖК), которые также могут быть отнесены к триггерам фатальных аритмий. Происходит это вследствие реализации следующей последовательности событий: в физиологических условиях 10% АТФ образуется при окислительном фосфорилировании в митохондриях за счет аэробного гликолиза (расщепление глюкозы до пирувата). Этого количества АТФ, образующегося в результате аэробного гликолиза, недостаточно для обеспечения полноценных обменных процессов в миокарде. Восполнение остального количества энергии происходит за счет окисления свободных жирных кислот (СЖК), распад которых при окислительном фосфорилировании обеспечивает синтез АТФ до 80%. Однако СЖК по сравнению с глюкозой – менее эффективный источник АТФ – «топливо» для сердца-насоса, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется  $O_2$  на 10% больше [29, 30]. Выраженный дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к тому, что при ишемии (резкое падение доставки кислорода) в митохондриях кардиомиоцитов накапливается большое количество недоокисленных активных форм ЖК, что еще больше усугубляет разобщение окислительного фосфорилирования. Недоокисленные активные формы ЖК блокируют транспорт АТФ от места синтеза в

митохондриях к месту их потребления внутри клетки. Кроме того, повышенная концентрация метаболитов ЖК в митохондриях оказывает разрушительное действие на мембрану последней, что еще больше ведет к дефициту энергии, необходимой для жизнедеятельности кардиомиоцита.

Существует мнение о действии на начальном этапе восстановления кровотока дополнительного (механического) фактора повреждения мембран кардиомиоцитов в связи с их перерастяжением и разрывами [28].

Известно, что развитие ОИМ сопровождается значительной активацией симпатoadренальной системы и выбросом катехоламинов, которые участвуют в развитии процессов ишемии/реперфузии. Их воздействие приводит к дестабилизации липидного обмена в кардиомиоцитах, активируя процессы ПОЛ, нарушению регуляции тонуса сосудистого русла, изменяя микроциркуляцию миокарда. Кроме того, катехоламины оказывают непосредственное влияние на электрофизиологические параметры миокарда, активизируя эктопический автоматизм и триггерный механизм инициирования желудочковых аритмий, а также способствуют формированию петли re-entry и запуску желудочковых тахикардий и фибрилляций желудочков [31].

Суммируя вышеизложенные факты, обобщаем, что данные изменения наряду с ишемией и некрозом клеток вследствие ОИМ способствуют формированию аритмогенного субстрата, который, по современным представлениям, является зоной электрической нестабильности и характеризуется нарушением нормальных физиологических соотношений между скоростью проведения импульса и длительностью рефрактерного периода в соседствующих группах миоцитов. Это обуславливает локальные нарушения проводимости, рефрактерности и автоматизма, что приводит к формированию электрической негомогенности миокарда желудочков и в итоге к развитию жизнеугрожающих аритмий [32].

Современные рекомендации предлагают производить этот отбор на основании следующих критериев: определение систолической функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ 35% или менее) и сердечной недостаточности (II или III функциональный класс по классификации NYHA).

## Фракция выброса ЛЖ

Наиболее значимым предиктором, выдержавшим испытание временем (более 30 лет), является фракция выброса левого желудочка. На сегодняшний день этот параметр является «золотым стандартом» для стратификации риска злокачественных аритмий. На основании данных рандомизированного исследования MADIT, показавших улучшение выживаемости у больных этой категории после установки имплантируемых кардиодефибрилляторов (ИКД), ФВ ЛЖ 35% и менее является основным показанием для имплантации ИКД у постинфарктных больных, что согласуется с современными международными рекомендациями [33].

По результатам крупного рандомизированного исследования VALIANT, влияние ФВ ЛЖ на риск развития ВСС наибольшее в первые 6 мес. после острого события. Этот факт делает параметр ФВ ЛЖ крайне чувствительным к времени, прошедшему с начала острого события (чем больше время – тем менее информативен показатель в стратификации риска ВСС) [34]. Вероятно, это связано с тем, что ФВ ЛЖ может варьироваться до известных пределов под влиянием поддерживающей медикаментозной терапии (прием  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и др.).

В то же время рандомизированное исследование DINAMIT, в которое были включены пациенты в ранние сроки (6-40 дней) после ИМ, не выявило улучшения выживаемости (в течение 30 мес.) в результате установки ИКД на основании низкой ФВ ЛЖ и нарушенной вегетативной регуляции.

Таким образом, несмотря на очевидную значимость, изолированное применение определения фракции выброса для отбора пациентов для установки ИКД не приводит к желаемому результату. Число эффективных разрядов в этой группе больных остается относительно небольшим. Среди множества источников приводятся данные, что из всех устройств, установленных лишь на основании низкой ФВ ЛЖ, срабатывает только каждое четвертое. Следовательно, такой маркер как снижение ФВ ЛЖ не является в достаточной степени чувствительным и/или специфичным из-за недостаточной чувствительности и специфичности [35].

## Функциональный класс по New York Heart Association (NYHA)

Этот простой клинический показатель, отражающий степень сердечной недостаточности, немаловажен для стратификации риска и способен сохранить свою значимость в любое время, несмотря на очевидный субъективный характер. Доказано, что риск внезапной сердечной смерти выше у больных, имеющих II или III функциональный класс. У пациентов с IV ФК по NYHA ВСС встречается столь же часто, однако летальность в результате прогрессирующей сердечной недостаточности ставит аритмическую смерть на второе место по значимости [36].

Таким образом, в современных клинических рекомендациях по установке ИКД пациентам после ИМ для первичной профилактики ВСС учитываются ФВ ЛЖ 35% и менее, II или III функциональный класс по NYHA, а также время (не менее 40 дней) с момента острого события (класс I; уровень доказанности A).

Очевидно, что поиски максимально чувствительно и специфичного критерия в стратификации ВСС актуальны до сих пор. Известны следующие альтернативные критерии:

- инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием;
- современные эхокардиографические методики (тканевый доплер, показатели деформации (strain) и скорости деформации миокарда (strain rate));
- нейрогуморальные маркеры (маркеры перегрузки миокарда: мозговой натрийуретический пептид – B-type natriuretic peptide (BNP) и его неактивный аналог – NT-proBNP, продукты обмена коллагена) и др. [37].

Данные критерии, бесспорно, являются высокоинформативными и привлекательными с точки зрения стратификации риска ВСС. Однако внедрение в широкую клиническую практику они все же не получили. Вероятно, это связано с колоссальными денежными затратами на их проведение, неподготовленностью кадров среди медицинского персонала для работы на столь высокотехнологичном оборудовании, а также сложностью методик их проведения.

В данной работе мы предлагаем обратить внимание на более доступный, но, несмотря на это, не менее перспективный критерий, а именно на вычисление параметров турбулентности сердечного ритма. С нашей точки зрения, известный еще с 1990-х гг., он был неоправданно забыт и не до конца раскрыты все его возможности.

### Турбулентность сердечного ритма

Турбулентность ритма сердца (ТСР) – барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС) после спонтанных желудочковых экстрасистол, ускорение ЧСС с последующим постепенным замедлением. То есть ТСР фактически служит отражением барорефлекторной чувствительности.

В 1999 году исследовательской группой под руководством G.Schmidt было замечено, что за желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) следуют короткие колебания продолжительности синусового цикла (RR интервалов), выражающиеся в краткосрочном учащении ритма с последующим урежением ЧСС и его восстановлением до прежних величин. Этот феномен впервые и послужил основой понятия «турбулентность сердечного ритма» [38]. Дальнейшие исследования позволили установить, что у пациентов после ИМ определяется другой постэкстрасистолический паттерн, а у лиц с высоким риском смерти ТСР уменьшена или даже отсутствует.

Расчет выполняется на основании колебаний длительности интервалов R–R после единичного эктопического желудочкового комплекса и оценивается при проведении стандартной методики регистрации ЭКГ и АД посредством Холтеровского мониторирования. Для этого в отличие от других методов, таких как анализ альтернации Т-волны, не требуется никаких специальных электродов или другого оборудования. ТСР описывается двумя параметрами: начало турбулентности (turbulence onset (TO)) и наклон кривой турбулентности (turbulence slope (TS)).

ТО рассчитывается по формуле (1):

$$TO = \frac{(RR1 + RR2) - (RR - 2 + RR - 1)}{(RR - 2 + RR - 1)} \times 100 \%,$$

где:

RR-2 и RR-1 – интервалы перед ЖЭ,

RR1 и RR2 – два RR интервала, следующие сразу за компенсаторной паузой.

TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии, оценивающийся по 5 и более последовательным интервалам RR в течение первых 15 RR интервалов после ЖЭ.

В норме происходит ускорение синусового ритма после ЖЭ, что находит свое отражение в отрицательном значении ТО с последующим замедлением сердечного ритма с положительным TS.  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5$  мс/RR интервала считаются показателями нормы [39]. Показатели ТСР могут быть измерены для каждой ЖЭ и представлены средним значением со стандартным отклонением [40]. Кроме того, допускается усреднение для групп ЖЭ, удовлетворяющих каким-либо критериям отбора, например нормализованному интервалу сцепления. Из анализа исключаются RR, соответствующие следующим показателям: интервалы  $< 300$  мс,  $> 2000$  мс, с разницей между предшествующими синусовыми интервалами  $> 200$  мс, с отличием  $> 20\%$  от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов.

Кроме того, к оценке ТСР допускаются те записи ЭКГ, в которых имеются ЖЭ с индексом преждевременности  $> 20\%$  и постэкстрасистолическим интервалом, который длиннее среднего RR на  $20\%$  и более. Феномен ТСР наблюдается не только после эктопических эпизодов, он также может быть индуцирован (т.н. «индуцированная» ТСР) внутрисердечной стимуляцией в условиях электрофизиологической лаборатории или у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) или ИКД [41]. Для пациентов в постинфарктном периоде такой подход обоснован, если не определена другая кардиальная патология, например дилатационная кардиомиопатия.

### Патофизиологические основы возникновения ТСР

Конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе ТСР, были в значительной степени неизвестны [42]. В последующем было установлено, что механизм развития ТСР является достаточно сложным и включает в себя обе ветви вегетативной нервной системы.

Феномен ТО связан с тем, что многочисленные ионные каналы кардиомиоцитов к моменту преждевременного эктопического сокращения еще не полностью восстановлены, что приводит к укорочению потенциала действия (ПД). Преждевременное сокращение связано с неполным диастолическим наполнением камер сердца, вследствие чего снижается ударный объем и уменьшается сократимость (механизм Франка-Старлинга). Это, в свою очередь, снижает уровень АД, приводя к активизации аортальных и каротидных барорецепторов и через барорефлекторную дугу к увеличению ЧСС. Десинхронизация сокращений желудочков при ЖЭ также имеет определенное значение.

Феномен TS можно объяснить так: с момента компенсаторной паузы медленные ионные каналы кардиомиоцитов полностью восстанавливаются, что ведет к удлинению ПД, увеличению ударного объема, повышению АД (феномен постэкстрасистолического потенцирования), а увеличенное АД через барорефлекс снижает ЧСС [43]. Таким образом, формирование ТСР схематично можно представить следующей последовательностью: ЖЭ вызывает компенсаторную паузу вследствие чего снижается АД, что через барорефлекс вызывает рост ЧСС и увеличение АД, которое (через барорефлекс) приводит к снижению ЧСС.

В отличие от описанного в общих чертах механизма, некоторые аспекты ТСР остаются невыясненными. Большинство вопросов касаются симпатовагального баланса. Так, остается спорным ответ на вопрос, что происходит при учащении синусового ритма, определяемого ТО: уходят вагусные влияния или активизируются симпатические? И в каком соотношении находятся эти системы при замедлении синусового ритма, определяемого показателем TS?

Ответы на эти вопросы крайне важны, т.к. они могут стать путем к пониманию ТСР как предиктора сердечной смерти и, следовательно, её профилактики. В некоторых исследованиях получены косвенные доказательства преобладания вагусных влияний на ТСР, одним из которых является факт устранения феномена ТСР атропином [44, 45], в то время как введение эсмолала не влияло на показатели ТСР [46]. Возможно, это объясняет сохранение

прогностической значимости данного показателя у пациентов, получающих адrenoблокаторы [47], хотя до сих пор существуют противоречивые данные об их влиянии на ТСР.

Математическая модель показала, что адrenoблокаторы снижают значения TS, хотя не влияют на ТО [48]. Однако до того как делать какие-либо заключения, необходимо учитывать т.н. феномен акцентуированного антагонизма. Симпатический и парасимпатический эффекты не просто дополняют друг друга: один компонент не может существовать без другого, при уменьшении тонуса одного снижается активность другого. К примеру, вагусные эффекты сильнее выражены при активизации симпатического тонуса, чем при его снижении. Следовательно, вклад активности симпатической нервной системы в явлении ТСР у здоровых лиц не может быть точно определен на основании исследований с использованием атропина и  $\beta$ -адrenoблокаторов. Тот факт, что значения TS и ТО являются независимыми факторами риска сердечной смерти, также говорит о том, что ТСР не может быть объяснена только вагусными влияниями.

Для изучения ТСР как предиктора остановки сердца были использованы данные исследования Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction (ATRAMI) [49]. В него включались пациенты, перенесшие ИМ, с меньшим риском сердечной смерти в сравнении с EMIAT, где участвовали пациенты с ФВ <40%, и MIPR, в котором пациентам проводилась тромболитическая терапия. Конечной точкой исследования ATRAMI была как фатальная, так и нефатальная остановка сердца, наблюдавшаяся у 49 пациентов (4,8%). Однофакторный анализ показал, что уровень TS и комбинация TS и ТО значительно увеличивают значение риска (4,1 и 6,9, соответственно,  $p < 0,0001$  для обоих значений). На основании этого был предложен комбинированный индекс автономной функции сердца, включающий параметры ТСР (ТО, TS), ВСР (SDNN) и чувствительность барорефлекса. Обнаружено, что у пациентов с патологически измененным комбинированным индексом остановка сердца встречалась в 16,8 раза чаще, чем у лиц, у которых значения этих четырех факторов были нормальными.

Таким образом, проблема ВСС остаётся весьма актуальной и имеет огромное клиниче-



ское значение. Широкое внедрение малоинвазивного кардиохирургического лечения ИБС привело к существенному увеличению возникновения жизнеугрожающих аритмий, что требует учёта и коррекции проявляющихся при этом патофизиологических механизмов и прогнозирования вероятности возникновения ВСС.

## Литература

1. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета / С. А. Бойцов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2011. – № 2. – С. 59–64.
2. 2005 American Heart Association Guidelines Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association // Circulation. – 2005 Dec. – Vol. 112, N 24, suppl. – P. IV1–203.
3. Lawrence, E. Clinical classification of cardiac deaths / E. Lawrence, Jr. M. D. Hinkle, H. T. Thaler // Circulation. – 1982. – Vol. 65, N 3. – P. 457–464.
4. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States / C. M. Albert [et al.] // Circulation. – 2003 Apr. – Vol. 107, N 16. – P. 2096–2101.
5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Всерос. науч. о-во специалистов по клинич. электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. – М. : МАКС Пресс, 2013. – 595 с.
6. Смирнова, О. И. Турбулентность и вариабельность сердечного ритма как методы оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС после коронарного стентирования / О. И. Смирнова, В. А. Лоллини // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XV междунар. науч.-практ. конф., 4–5 нояб. 2015 г. – Витебск : ВГМУ, 2015. – С. 214–215.
7. Tennant, R. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction / R. Tennant, Cl. Wiggers // Am. J. Physiol. – 1935. – Vol. 112. – P. 351–361.
8. Амосова, Е. Н. Руководство по тромболитической терапии / Е. Н. Амосова, Я. В. Дыкун, В. Г. Мишаков. – Киев, 1998. – 162 с.
9. Пархоменко, А. Н. Феномен невосстановленного кровотока у больных с острым коронарным синдромом и возможные пути улучшения тканевой перфузии / А. Н. Пархоменко // Україн. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 17–25.
10. Abuja, P. M. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins / P. M. Abuja, R. Albertini // Clin. Chim. Acta. – 2001 Apr. – Vol. 306, N 1/2. – P. 1–17.
11. Ambrosio, G. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – a review / G. Ambrosio, M. Chiariello // Am. J. Med. – 1991 Sep. – Vol. 91, N 3C. – P. 86S–88S.
12. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // Physiol. Rev. – 1999 Jul. – Vol. 79, N 3. – P. 917–1017.
13. Van Wagoner, D. R. Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger / D. R. Van Wagoner, M. Bond // J. Moll. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33, N 12. – P. 2071–2074.
14. Myocardial damage during ischemia and reperfusion / R. Ferrari [et al.] // Eur. Heart J. – 1993 Nov. – Vol. 14, suppl. G. – P. 25–30.
15. Opie, L. H. Reperfusion injury and its pharmacological modification / L. H. Opie // Circulation. – 1989 Oct. – Vol. 80, N 4. – P. 1049–1061.
16. Bolli, R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview / R. Bolli // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1991 Mar. – Vol. 5, suppl. 2. – P. 249–268.
17. Aiello, E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia / E. Aiello, R. Jabr, W. Cole // Circ. Res. – 1995 Jul. – Vol. 77, N 1. – P. 153–162.
18. Aufderheide, T. P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis / T. P. Aufderheide // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 1998 Aug. – Vol. 16, N 3. – P. 583–600.
19. Murohara, T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias / T. Murohara, S. Kamijikkoku, T. Honda // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 1861–1864.
20. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy / Y. Seino [et al.] // Am. J. Cardiology. – 1995 Oct. – Vol. 76, N 10. – P. 718–720.
21. Hansen, P. R. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion / P. R. Hansen // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1872–1885.
22. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction / J. Henriques [et al.] // Eur. Heart J. – 2002 Jul. – Vol. 23, N 14. – P. 1112–1117.
23. Ganz, W. Coronary blood flow and myocardial ischemia / W. Ganz // Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine / ed. E. Braunwald. – Philadelphia : W.B. Saunders, 1997. – Ch. 36. – P. 1161–1183.
24. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion / R. Pabla [et al.] // Circ. Res. – 1996 Jan. – Vol. 78, N 1. – P. 65–72.
25. Myerburg, R. J. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances / R. J. Myerburg, K. M. Kessler, A. Castellanos // Alexander, R. W. Hurst's The heart, arteries and veins / R. W. Alexander, R. C. Schiant, V. Fluster. – New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998. – Ch. 27. – P. 873–941.
26. Glycolytic inhibition and calcium overload as consequences of exogenously generated free radicals in rabbit hearts / M. C. Coretti [et al.] // J. Clin. Invest. – 1991 Sep. – Vol. 88, N 3. – P. 1014–1025.
27. Katzung, B. G. Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle / B. G. Katzung // Circ. Res. – 1975 Jul. – Vol. 37, N 1. – P. 118–127.
28. Долженко, М. Н. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему / М. Н. Долженко, Н. В.

- Довганич // Медицина неотлож. состояний. – 2008. – № 3. – С. 72–78.
29. Капелько, В. И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда / В. И. Капелько // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 55–61.
  30. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine / P. Libby [et al.]. – 8th ed. – United States : Saunders Company, 2007. – 2304 p.
  31. Бобров, В. А. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции / В. А. Бобров, В. Н. Симорот // Терапевт. архив. – 1993. – Т. 65, № 9. – С. 56–62.
  32. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 2. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А. И. Дядык [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 104–109.
  33. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008 May. – Vol. 51, N 21. – P. e1–e62.
  34. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop / G. I. Fishman [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, N 22. – P. 2335–2348.
  35. Camm, J. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality / J. Camm, H. Klein, S. Nisam // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 392–397.
  36. Голухова, Е. З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? / Е. З. Голухова // Креатив. кардиология. – 2008. – № 1. – С. 7–24.
  37. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий / О. И. Громова [и др.] // Креатив. кардиология. – 2012. – № 2. – С. 30–46.
  38. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt [et al.] // Lancet. – 1999 Apr. – Vol. 353, N 9162. – P. 1390–1396.
  39. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence / M. A. Watanabe [et al.] // Circulation. – 2002 Jul. – Vol. 106, N 3. – P. 325–330.
  40. Watanabe, M. A. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database / M. A. Watanabe, M. E. Josephson // PACE. – 2000. – Vol. 23, part II. – P. 686.
  41. Turbulence jump – a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients / A. Berkowitsch [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, suppl. 547. – P. 2941.
  42. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity / N. M. Segerson [et al.] // Heart Rhythm. – 2007 Mar. – Vol. 4, N 3. – P. 284–289.
  43. Hemodynamics and auto-nomic control of heart rate turbulence / D. Wichterle [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006 Mar. – Vol. 17, N 3. – P. 286–291.
  44. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence / N. Güttler [et al.] // PACE. – 2001. – Vol. 24, N 4, part II. – P. 625.
  45. Effect of atropine on heart rate turbulence / J. E. Marine [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 767–769.
  46. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis / L. Y. Lin [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002 May. – Vol. 13, N 5. – P. 427–431.
  47. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off  $\beta$ -blockers / G. Schmidt [et al.] // PACE. – 2000. – Vol. 23, part II. – P. 619.
  48. Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence / R. Mrowka [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000 Oct. – Vol. 279, N 4. – P. 1171–1175.
  49. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) / A. Ghuran [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002 Jan. – Vol. 89, N 2. – P. 184–190.

Поступила 23.08.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

## References

1. Boytsov SA, Nikulina NN, Yakushin SS, Akinina SA, Furmenko GI. Sudden cardiac death in patients with CHD: prevalence, detection and problems of statistical accounting. Ros Kardiolog Zhurn. 2011;(2):59-64. (In Russ.)
2. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. American Heart Association Guidelines Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2005 Dec 13;112(24 Suppl):IV1-203.
3. Lawrence E, Hinkle JrMD, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. Circulation. 1982;65(3):457-64. doi:10.1161/01.CIR.65.3.457
4. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation. 2003 Apr;107(16):2096-101. doi:10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
5. Vseros Nauch O-vo Spetsialistov po Klinich Elektrofiziologii Aritmologii i Kardiostimulatsii. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardioverter. Moscow, RF: MAKSS Press; 2013. 595 p. (In Russ.)
6. Smirnova OI, Lollini VA. Turbulence and heart rate

- variability as methods for risk assessment of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease after coronary stenting. V: Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka: materialy XV mezhdunar nauch-prakt konf, 4-5 noiab 2015 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2015. P. 214-5. (In Russ.)
7. Tennant R, Wiggers Cl. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol.* 1935;112:351-61.
8. Amosova EN, Dykun YaV, Mishalov VG. A guideline to thrombolytic therapy. Kiev, Ukraine; 1998. 162 p. (In Russ.)
9. Parkhomenko AN. Phenomenon of unrestored blood flow in patients with acute coronary syndrome and the possible ways of improving tissue perfusion. *Ukraïn Kardiolog Zhurn.* 2007;(5):17-25. (In Russ.)
10. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2001 Apr;306(1-2):1-17.
11. Ambrosio G, Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management – a review. *Am J Med.* 1991 Sep;91(3C):86S-88S.
12. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999 Jul;79(3):917-1017.
13. Van Wagoner DR, Bond M. Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Moll Cell Cardiol.* 2001;33(12):2071-4. doi:10.1006/jmcc.2001.1470
14. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Alfieri O, Visioli O. Myocardial damage during ischemia and reperfusion. *Eur Heart J.* 1993 Nov;14(Suppl G):25-30. doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/14.suppl\_G.25
15. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circulation.* 1989 Oct;80(4):1049-62.
16. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991 Mar;5 Suppl 2:249-68.
17. Aiello E, Jabr R, Cole W. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. *Circ Res.* 1995 Jul;77(1):153-62.
18. Aufderheide TP. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Emerg Med Clin North Am.* 1998 Aug;16(3):583-600.
19. Murohara T, Kamijikkoku S, Honda T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1861-4.
20. Seino Y, Setsuta K, Tomita Y, Nejima J, Takano T, Hayakawa H. Increased plasma levels of interleukin-6 and myocardial stunning after coronary reperfusion therapy. *Am J Cardiol.* 1995 Oct 1;76(10):718-20.
21. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1995;91:1872-1885.
22. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002 Jul;23(14):1112-7.
23. Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. Chapter 36, Ganz W. Coronary blood flow and myocardial ischemia; p. 1161-83.
24. Pabla R, Buda AJ, Flynn DM, Blessé SA, Shin AM, Curtis MJ, et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion. *Circ Res.* 1996 Jan;78(1):65-72.
25. Alexander RW, Schiant RC, Fluster V. Hurst's The heart, arteries and veins. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. Chapter 27, Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances; p. 873-941.
26. Corretti MC, Koretsune Y, Kusuoka H, Chacko VP, Zweier JL, Marban E. Glycolytic inhibition and calcium overload as consequences of exogenously generated free radicals in rabbit hearts. *J Clin Invest.* 1991 Sep;88(3):1014-25. doi: 10.1172/JCI115361
27. Katzung BG. Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle. *Circ Res.* 1975 Jul;37(1):118-27.
28. Dolzhenko MN, Dovganich NV. Reperfusion arrhythmias: a new view at an old problem. *Meditsina Neotlozh Sostoianii.* 2008;(3):72-8. (In Russ.)
29. Kapelko VI. Evolution of concepts and metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;(9):55-61. (In Russ.)
30. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. United States: Saunders Company; 2007. 2304 p.
31. Bobrov VA, Simorot VN. Reperfusion arrhythmia: mechanisms of development, the ways of correction. *Terapevt Arkhiv.* 1993;65(9):56-62. (In Russ.)
32. Dyadyk AI, Bagriy AE, Prikolota OA, Vishnevetskiy IV, Zhukov KV. Ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. Part 2. The pathogenesis of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Ukr Kardiolog Zhurn.* 2001;(4):104-9. (In Russ.)
33. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May;51(21):e1-62. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.032.
34. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation.* 2010 Nov 30;122(22):2335-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.
35. Camm J, Klein H, Nisam S. The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality. *Eur Heart J.* 2007;28:392-7.
36. Golukhova EZ. Do the results of randomized trials change our understanding of the potential predictors and the ways of prevention? *Kreativ Kardiologiya.* 2008;(1):7-24. (In Russ.)

37. Gromova OI, Aleksandrova SA, Makarenko VN, Golukhova EZ. Modern predictors of life-threatening arrhythmias. *Kreativ Kardiologii*. 2012;(2):30-46. (In Russ.)
38. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999 Apr;353(9162):1390-6.
39. Watanabe MA, Marine JE, Sheldon R, Josephson ME. Effects of ventricular premature stimulus coupling interval on blood pressure and heart rate turbulence. *Circulation*. 2002 Jul;106(3):325-30.
40. Watanabe MA, Josephson ME. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database. *PACE*. 2000;23 Part II:686.
41. Berkowitsch A, Guettler N, Neumann T, Vukajlovic D, Schulte B, Neuzner J, et al. Turbulence jump – a new descriptor of heart-rate turbulence after paced premature ventricular beats. A study in dilated cardiomyopathy patients. *European Heart J*. 2001;22 Suppl 547:2941.
42. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, Pai RK, Daccarett M, Akoum N. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. *Heart Rhythm*. 2007 Mar;4(3):284-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.020
43. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and auto-nomic control of heart rate turbulence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Mar;17(3):286-91. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.00330.x
44. Güttler N, Vukajlovic D, Berkowitsch A, Schulte B, Erdogan A, Carlsson J, et al. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence. *PACE*. 2001;24(4 Part II):625.
45. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol*. 2002;89:767-9.
46. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 May;13(5):427-31.
47. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Camm AJ, Schömig A. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off  $\beta$ -blockers. *PACE*. 2000;23 Part II:619.
48. Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes «pathological» heart rate turbulence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Oct;279(4):R1171-5.
49. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, 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 Jan;89(2):184-90.

Submitted 23.08.2016

Accepted 13.10.2016

#### Сведения об авторах:

Лоллини В.А. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лоллини С.В. – к.б.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Смирнова О.И. – врач отделения анестезиологии и реанимации, Новополоцкая городская больница.

#### Information about authors:

*Lollini V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No.1, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Lollini S.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Smirnova O.I. – physician of the Department of Anesthesiology & Resuscitation, Novopolotsk City Hospital.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Лоллини Владимир Альбертович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.1. E-mail: v.a.lol@mail.ru – Lollini Vladimir A.