

Обзор литературы

ТУРБУЛЕНТНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Солнышков С.К.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, физиотерапии и военно-полевой терапии

РЕЗЮМЕ Представлен новый ЭКГ-метод стратификации риска пациентов с заболеваниями миокарда. Этот метод, названный «анализом турбулентности сердечного ритма» (ТСР), описывает кратковременные колебания продолжительности синусового цикла после преждевременного желудочкового сокращения. Обсуждается вопрос о возможных механизмах феномена ТСР.

Ключевые слова: заболевания миокарда, метод стратификации риска.

Прогноз у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями является актуальной проблемой кардиологии. К сожалению, известные в настоящее время риск-стратификаторы имеют невысокие чувствительность и положительную предсказательную точность. В этой связи представляет интерес разработка новых прогностических показателей у больных с различными сердечно-сосудистыми патологиями.

В настоящем обзоре приводятся данные о новом параметре автономной функции сердца — ТСР. Этим термином обозначены кратковременные колебания продолжительности интервалов RR синусового ритма, возникшие вследствие преждевременного желудочкового сокращения (желудочковой экстрасистолы, ЖЭ).

Феномен ТСР впервые описан исследовательской группой G. Schmidt при анализе суточных записей электрокардиограммы методом Холтера (ХЭКГ) [30]. Было замечено, что после одиночной ЖЭ ритм сердца сначала учащается, затем урежается. Однако различия интервалов RR настолько небольшие, что

могут быть определены только после компьютерной обработки ЭКГ-сигнала (разработка метода была проведена с использованием Oxford Excel Holter system с частотой дискретизации 128 Гц). Предложены два количественных параметра для характеристики ТСР: начальная турбулентность (turbulence onset, TO) и наклон турбулентности (turbulence slope, TS). TO высчитывается как отношение разницы среднего значения длительности первых двух синусовых циклов после компенсаторной паузы и среднего значения длительности двух синусовых циклов перед ЖЭ к среднему значению длительности двух синусовых циклов перед ЖЭ, выраженной в процентах. Формула для вычисления TO выглядит следующим образом:

$$TO (\%) = 100 \cdot [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-1} + RR_{-2})] / (RR_{-1} + RR_{-2}),$$

где RR_1 , RR_2 — продолжительность 1-го и 2-го интервалов синусового ритма после компенсаторной паузы; RR_{-1} , RR_{-2} — соответственно последнего и предпоследнего интервалов перед ЖЭ.

Solnyshkov S.K.

HEART RATE TURBULENCE

ABSTRACT A new EEG method for risk stratification of the patients with myocardial diseases is presented. This method called as «heart rate turbulence» (HRT) describes short term fluctuations of sinus rhythm cycle duration following ventricular premature contraction. The issue of the HRT phenomenon possible mechanisms is discussed.

Key words: myocardial diseases, risk stratification method.

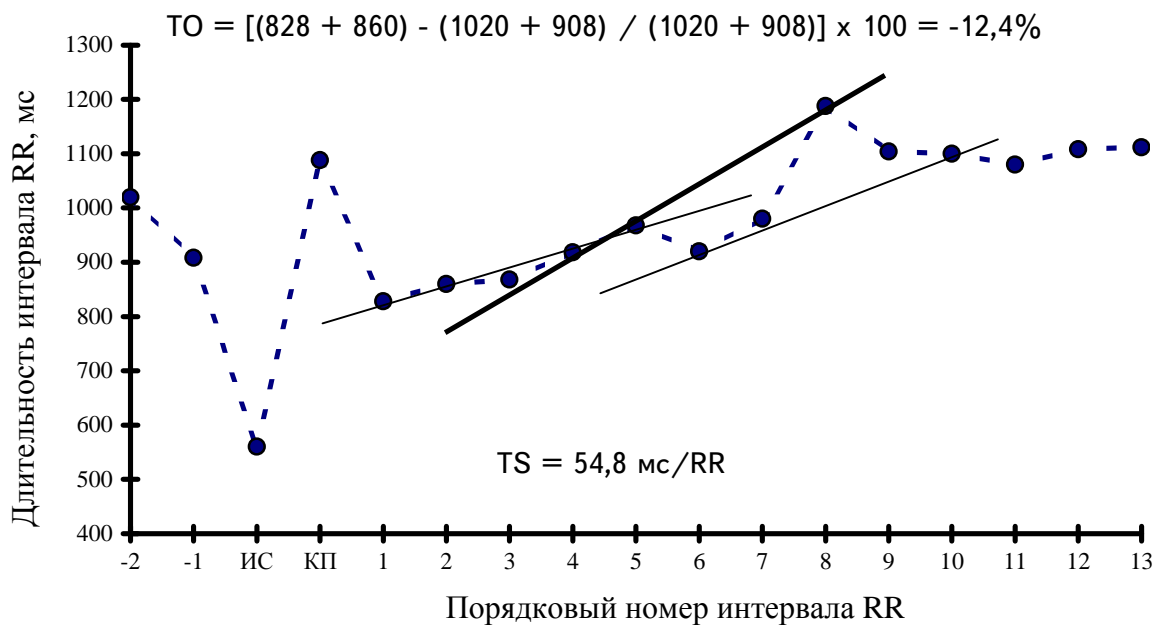


Рис. Схема определения параметров ТСП. ИС — интервал сцепления ЖЭ; КП — компенсаторная пауза после ЖЭ. В качестве примера показаны только три линии регрессии для интервалов $RR_1\text{--}RR_5$, $RR_4\text{--}RR_8$, $RR_6\text{--}RR_{10}$, линия с максимальным углом наклона выделена жирным.

TS определяется как максимальный из наклонов линий регрессии, высчитанных для каждых 5 последовательных интервалов RR, следующих за компенсаторной паузой в течение 20 синусовых сокращений ($RR_1\text{--}RR_5$; $RR_2\text{--}RR_6$; ...; $RR_{16}\text{--}RR_{20}$) (рис.).

Следовательно, TO показывает, как изменяется синусовый ритм сразу после ЖЭ, а TS — темп его изменения в интервале 20 сокращений после компенсаторной паузы.

Измерение параметров ТСП еще не стандартизировано. В первых исследованиях вычисления выполнялись вручную после коррекции записи и компьютерной обработки сигнала. Из подсчета исключаются фрагменты ЭКГ, не имеющие по крайней мере 3—5 синусовых интервалов перед и 15 после одиночной ЖЭ. Параметры ТСП определяются для каждой подходящей ЖЭ и затем усредняются. Таким образом, каждый пациент имеет одно значение TO и TS.

В настоящее время создана компьютерная программа для определения усредненных параметров ТСП в суточных записях некоторых систем холтеровского мониторирования, доступная для копирования на сайте www.h-r-t.com.

ТСП — предиктор постинфарктной смертности

Первая журнальная статья, посвященная ТСП, была опубликована в 1999 г. [30]. Для определения порога нормы и патологии параметров ТСП проведено открытое проспективное исследование. У 100 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) минимум за 3 месяца до включения в исследование, были проанализированы суточные записи ЭКГ. Все пациенты имели частые ЖЭ (10 и более в час). Наблюдение продолжалось 2 года, в течение которых зафиксировано 17 летальных исходов.

Оказалось, что у выживших ТСП характеризуется ранним учащением и последующим урежением синусового ритма. Ускорение ритма начинается сразу после эктопического сокращения. Последующее урежение достигает максимального темпа между 3 и 7 синусовыми циклами, а самый длинный интервал RR обычно находится около 10 постэктопического цикла. Напротив, у умерших пациентов подобные колебания ритма были существенно ниже или отсутствовали. После статистического анализа оказалось, что нормальная ТСП характеризуется показателями $TO < 0\%$ и $TS > 2,5 \text{ мс/RR}$, а патологическая — $TO \geq 0\%$ и $TS \leq 2,5 \text{ мс/RR}$.

Для оценки прогностического значения ТСР эти критерии слепым методом были оценены у 1191 пациента с ИМ, включенных в два больших многоцентровых рандомизированных исследования: группу плацебо European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT, $n = 614$) и Multicentre Post Infarction Programm (MPIP, $n = 577$). ХЭКГ проводились на 2-й или 3-й неделе от начала заболевания. За последующий период наблюдения (21 мес. в EMIAT и 22 мес. в MPIP) было зарегистрировано 162 летальных исхода (13,6%).

Однофакторный анализ показал, что TS оказался наиболее сильным предиктором риска смерти в исследовании EMIAT (относительный риск (ОР) составил 2,7) и вторым после низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (менее 30%) в исследовании MPIP (ОР — 3,5). Это означает, что больные с низким TS имели примерно в 3 раза больший риск смерти, чем лица с нормальным TS.

Многофакторный анализ установил, что ТО, TS, перенесенный ИМ, низкая ФВ и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) более 75 в минуту были независимыми предикторами смерти в исследовании EMIAT; и только низкие TS и ФВ были независимыми предикторами в исследовании MPIP. Комбинация ненормальных ТО и TS оказалась наиболее сильным стратификатором риска в обоих исследованиях. В EMIAT ОР составил 3,2 при 95% доверительном интервале 1,8—5,6; в MPIP соответственно 3,2 при 1,7—6,0; и был выше в сравнении с такими известными предикторами, как низкая ФВ, возраст, средняя ЧСС, вариабельность сердечного ритма (BCP), наличие желудочковой эктопии.

В 2003 г. группой G. Schmidt доложены результаты последнего крупного исследования по оценке ТСР в стратификации риска у больных ИМ [3]. У 1455 пациентов на 2-й неделе после ИМ были выполнены ХЭКГ, из которых пригодными для определения ТСР оказалось 1031. Следует отметить, что практически все больные получали современную терапию: коронарная ангиопластика выполнена у 90% пациентов (80% со стентированием), тромболитическая у 6% и аортокоронарное шунтирование у 2% больных. Медикаментозное лечение включало аспирин (99%), β -блокаторы (93%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (90%) и статины (84%). При последующем наблюдении (медиана 22, минимум 12 месяцев) зафиксировано 70 летальных ис-

ходов. С учетом ТСР пациенты были разделены на три категории: 0 — ТО и TS в норме, 1 — если один и 2 — если оба параметра были патологическими.

Многофакторный анализ показал, что категория 2 ТСР оказалась сильнейшим независимым предиктором смерти (ОР — 5,9; $p < 0,0001$), опередив низкую ФВ (ОР — 4,5; $p < 0,0001$), наличие сахарного диабета (ОР — 2,5; $p < 0,0001$), возраст старше 65 лет (ОР — 2,4; $p < 0,001$) и категорию ТСР 1 (ОР — 2,4; $p < 0,05$).

ТСР — предиктор внезапной сердечной смерти

Данные исследования Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction (ATRAMI) были использованы для оценки параметров ТСР в качестве предикторов внезапной смерти [9]. В это исследование было включено 1212 больных, перенесших острый ИМ (ОИМ). Средний период наблюдения составил 20,3 месяца. Пациенты имели более низкий риск в сравнении с больными в исследовании EMIAT, куда включались только лица с ФВ $< 40\%$, и с пациентами исследования MPIP, которым тромболитическая терапия не проводилась. Конечной точкой считали случаи фатальной и нефатальной остановки сердца, которых всего было зарегистрировано 49 (4%).

Однофакторный анализ показал, что TS и сочетание TS и ТО имели умеренно высокое значение относительного риска (4,1 и 6,9 соответственно, $p < 0,0001$). Проведена оценка комбинированного показателя автономной сердечной функции, включавшего в себя ТО, TS, BCP и барорефлекторную чувствительность. Оказалось, что больные, у которых все 4 значения были ненормальными, имели риск смерти в 16,8 раза выше, чем пациенты со всеми нормальными показателями. Тем не менее, из 49 случаев остановки сердца только в 5 отмечена такая ситуация. В то же время выявлено 10 больных, не имевших внезапной смерти, у которых все указанные параметры были патологическими.

Схожие данные получены в исследовании Multicenter Autonomic Defibrillator Trial II (MADIT II), в котором сравнивалась эффективность традиционной терапии и имплантации кардиовертера-дефибриллятора у больных ИМ с тяжелой дисфункцией левого желудочка [5, 33]. У 884 пациентов с помощью 10-минутных ХЭКГ определялись параметры

ТСР. Обнаружен более низкий TS у умерших впоследствии больных (2,3 против 4,5 мс/RR у выживших, $p < 0,05$). Однако при многофакторном анализе не выявлено независимого значения ТСР в прогнозировании внезапной смерти.

С другой стороны, D. Malidze et al. на основании проспективного наблюдения за 386 больными нестабильной стенокардией (32 внезапные смерти) отметили независимое предиктивное значение TS для внезапной сердечной смерти [20].

Действительно, хотя чувствительность и положительная предсказательная точность нового метода лучше других неинвазивных тестов, однако эта разница невелика [21, 30].

В целом, при установке пороговых значений нормы для TS (2,5 мс/RR) и ТО (0%) с использованием комбинированного показателя ТСР смертельный исход прогнозируется у 30% пациентов. Вместе с тем, будет много ложноположительных результатов, поскольку из 100 больных с ненормальной ТСР только одна треть получит правильный прогноз.

Комментируя эти данные, P.W. Macfarlane сравнил их с точностью других ЭКГ-предикторов: ВСР, поздними желудочковыми потенциалами, изменениями ST-T, дисперсией и продолжительностью интервала QT [19]. По степени чувствительности, специфичности и положительной предсказательной точности наиболее близким к комбинированному параметру ТСР оказался параметр ВСР SDNN < 50 мс за сутки (34, 89 и 34% соответственно). При этом позитивная предсказательная точность ТСР и ВСР по крайней мере в 2 раза выше, чем у других указанных предикторов.

В исследовании ATRAMI TS также показал более высокую положительную предсказательную точность (12,5%), чем низкая барорефлекторная чувствительность (7,8%) [9].

По-видимому, прогностическая точность неинвазивных критериев может быть повышена за счет их комбинации. В сообщении группы G. Schmidt сочетание низкой ТСР с ФВ $< 30\%$ или сочетание низкой ТСР с ФВ $> 30\%$, возрастом более 65 лет, наличием сахарного диабета повышает уровень положительного прогноза смерти до 37% при чувствительности 24,3% и специфичности 97,9%. [3]. Еще более оптимистичные цифры приводят E. Sade et al., отмечая улучшение положительной предсказательной точности

до 60% при комбинации TS $< 2,5$ мс/RR и низкой ФВ [28]. Тем самым полученные данные подтверждают предиктивное значение ТСР и в реперфузионную эру.

Резюмируя изложенное, следует заметить, что ключевым числом при оценке прогностических возможностей ТСР является, по крайней мере, 30. Комбинация TS и ТО имеет чувствительность 30% и положительную предсказательную точность 30%. Эти цифры сопоставимы с уровнем общей смертности в исследованиях EMIAT и MPIP. Двухгодичная летальность больных, имеющих 0, 1 или 2 патологических параметра ТСР, составила 9, 18 и 34% в EMIAT и 9, 15 и 32% в MPIP соответственно [30]. Таким образом, каждый третий пациент, имеющий ТО $\geq 0\%$ и TS $\leq 2,5$ мс/RR на 2-3 неделе после ИМ, умер в течение 2 лет.

ТСР — предиктор риска осложнений при другой патологии

Имеются отдельные сообщения об оценке ТСР у больных сахарным диабетом (СД) [1, 2, 15], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [16, 23], дилатационной (ДКМП) и гипертрофической (ГКМП) кардиомиопатиями [4, 10, 14, 32], болезнью Чагаса [27].

В результате исследования, в котором участвовали 100 пациентов с ИБС, в группе больных с СД отмечена прогностическая точность ТО (ОР 10,8; $p = 0,04$), но не TS [2]. При СД 1 типа в сравнении с контролем, напротив, выявлено достоверное снижение только TS [15]. В группе плацебо EMIAT параметры ТСР у 95 больных, имевших СД, оказались неинформативны в качестве предикторов смерти [1].

При исследовании ТСР у 199 больных ХСН (длительность наблюдения — 971 ± 378 дней; средняя ФВ — 22%; 47 смертельных исходов) этот комбинированный параметр оказался лучшим предиктором сердечной смерти (ОР — 4,1) в сравнении с наличием желудочковой тахикардии (ОР — 3,3), низкой барорефлекторной чувствительностью (ОР — 2,6) и треугольным индексом ВСР (ОР — 2,0) [23]. В другой работе проведено наблюдение за 50 больными с ХСН (ФВ $< 50\%$, 6 летальных исходов, 14 госпитализаций). TS оказался предиктором таких клинических событий, как смерть и обострение ХСН, но не угрожающих желудочковых аритмий [16]. У больных с тяжелой [25] и умеренной [8] дисфункцией левого желудочка отмечена достоверная

связь параметров ТСР с функциональным классом по NYHA, ФВ, максимальным потреблением кислорода.

У больных ДКМП параметры ТСР оказались достоверно хуже, чем у здоровых лиц [32]. В другом исследовании у 242 больных ДКМП оценивалось значение ТСР в прогнозе смерти и трансплантации сердца (всего 54 случая) [10]. Все параметры ТСР у лиц, требующих пересадки сердца, были хуже, однако ОР оказался невысоким. При многофакторном анализе ТО показал себя достоверным предиктором выживаемости у больных без трансплантации сердца. Тем не менее параметры ТСР не прогнозировали жизнеугрожающие аритмии. Напротив, в небольшой работе A. Berkowitch et al. TS менее 4,1 мм/RR достоверно предсказывал эпизоды желудочковых тахикардий у больных ДКМП с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [4].

Прогностическая роль ТСР оценена у 104 больных ГКМП (у 8 был обструктивный вариант заболевания, в одном случае зафиксирован летальный исход, в шести — госпитализация по поводу ХСН) [14]. Не отмечено различий между параметрами ТСР у больных и у лиц контрольной группы, а также между значениями ТСР у пациентов с клиническими событиями и у лиц без таковых.

При изучении ТСР при болезни Чагаса ТО и TS оказались значительно хуже, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) [27].

Возможные механизмы ТСР

Пусковой механизм возникновения ТСР общепризнан [24]. Преждевременное сокращение левого желудочка вызывает острое снижение АД в силу ряда причин. Во-первых, недостаточное диастолическое заполнение приводит к малому ударному объему. Во-вторых, ионные каналы кардиомиоцитов не успевают открыться полностью, что приводит к более короткому потенциалу действия. Малый диастолический объем по механизму Франка-Старлинга уменьшает сократимость миокарда. Наконец, ненормальная последовательность возбуждения желудочков вызывает десинхронизацию их сокращений. Внезапное падение АД активирует аортальные и каротидные барорецепторы, что рефлекторно вызывает увеличение ЧСС.

За время компенсаторной паузы происходят противоположные явления (большее диасто-

лическое наполнение желудочков и внутриклеточное накопление ионов кальция). Большой ударный объем повышает АД (феномен постэкстрасистолической потенциации), что через барорефлекс урежает ритм сердца. При этом систолическое и диастолическое АД повышается постепенно, достигая пика около 7 постэкстрасистолического сокращения [32].

Тонкие механизмы ТСР еще не установлены. Например, не ясны взаимоотношения симпатических и парасимпатических регуляторных воздействий. Что вызывает начальное учащение ритма сердца: снижение вагусной активности или повышение симпатической? Какой механизм регулирует последующее урежение ритма? Ответы на эти вопросы позволят понять, почему ТСР является предиктором сердечной смерти, и наметить пути для ее предотвращения.

Некоторые данные свидетельствуют о большей роли в генезе ТСР вагусного механизма. Так, введение атропина подавляет ТСР [11, 22]. С другой стороны, показано, что у здоровых лиц введение β -блокатора эсмолола не изменяет ТО и TS [17], а постоянный прием β -блокатора не лишает ТСР предиктивного значения [13, 31].

Тем не менее окончательные выводы делать рано, поскольку вегетативные эффекты не являются простой суммой симпатических и парасимпатических реакций. Устраняя одно звено, мы вызываем снижение эффекта и другого звена. Например, вагусные влияния значительно сильнее в присутствии, нежели в отсутствии симпатического тонуса. Следовательно, значение симпатических воздействий на индукцию ТСР в норме не могут быть исключены только исследованиями с атропином или β -блокадой. Тот факт, что ТО и TS являются независимыми предикторами смерти, также позволяет говорить, что ТСР — не только вагусный феномен. В противном случае патологические ТО и TS встречались бы у одних и тех же пациентов.

Поскольку вегетативные влияния, индуцированные разнонаправленными колебаниями АД, вызывают феномен ТСР, представляет интерес поведение ее параметров при неполной или отсутствующей компенсаторной паузе. Имеются сообщения о том, что и предсердные экстрасистолы (ПЭ) провоцируют феномен ТСР. В частности, у здоровых пациентов ПЭ индуци-

ровали значительно меньший TS, чем ЖЭ у тех же лиц [12, 18, 29]. Этот факт наводит на мысль о несущественной роли компенсаторной паузы в возникновении ТСР. Меньший TS после ПЭ, по-видимому, обусловлен меньшим падением АД, поскольку при предсердных экстрасистолах преждевременному сокращению желудочков предшествует предсердный вклад [12]. С другой стороны, A.Voss et al. у больных ДКМП при низкой ТСР отметили значительно более высокое, чем в контроле, постэкстрасистолическое АД [32]. Авторы заключили, что у больных высокое АД после компенсаторной паузы подавляет различные эффекты экстрасистолического падения АД, тем самым снижая ТСР. Другими словами, именно компенсаторная пауза значительно нарушает ТСР. Возможный недостаток этой гипотезы в том, что у больных ДКМП значительно снижена ВСР, нивелируя колебания сердечного ритма после ЖЭ. Тем не менее постэкстрасистолическая потенциация появляется даже в отсутствии полной компенсаторной паузы, а ПЭ вызывают постэкстрасистолический подъем

АД, который, вероятно, ответственен за фазу урежения ТСР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограничения применения, такие как наличие фибрилляции предсердий или отсутствие ЖЭ, ТСР — простой и элегантный метод оценки автономной функции сердца, прежде всего у пациентов с органической патологией миокарда. В сравнении с другими неинвазивными предикторами относительный риск и положительная предсказательная точность этого метода выше незначительно. Однако простота измерения и валидность использования у больных, принимающих β -блокаторы, делает ТСР методом выбора. С учетом возможности расчета ТСР при коротких записях ЭКГ и ее индукции, практическое применение этого метода, безусловно, перспективно. Это тем более вероятно, что появились сообщения об использовании ТСР для оценки эффективности лечебных воздействий [6, 7, 8, 26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Barthel P., Schmidt G., Malik M. et al. Heart rate turbulence in post-mi patients with and without diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 144.
2. Barthel P., Schmidt G., Schneider R. et al. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 136.
3. Barthel P., Schneider R., Bauer A. et al. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 1221—1226.
4. Berkowitsch A., Guettler N., Neumann T. et al. Prognostic Significance of Heart-Rate Turbulence in ICD Patients with DCM. // *The XII World Congress on Cardiac Pacing & Electrophysiology.* — Hong Kong, 2003. — P. 299—303.
5. Berkowitsch A., Zareba W., Neumann T. et al. Risk Stratification Using Heart Rate Turbulence and Ventricular Arrhythmia in MADIT II: Usefulness and Limitations of a 10-Minute Holter Recording // *Ann. of Noninvasive Electrocardiol.* — 2004 — Vol. 9. — P. 270—279.
6. Bonnemeier H., Wiegand U.K.H., Friedlbinder J. et al. Reflex Cardiac Activity in Ischemia and Reperfusion. Heart Rate Turbulence in Patients Undergoing Direct Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 958—964.
7. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Bolinska H. et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94 (2). — P. 186—189.
8. Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Zaslonka J. et al. Clinical covariates of abnormal heart rate turbulence in coronary patients // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* — 2003. — Vol. 8 (4). — P. 289—295.
9. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T. 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. — Vol. 89. — P. 184—190.
10. Grimm W., Sharkova J., Christ M. et al. Prognostic Significance of Heart Rate Turbulence Following Ventricular Premature Beats in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14 (8). — P. 819—824.
11. Guettler N., Vukajlovic D., Berkowitsch A. et al. Effect of vagus blockade with atropine on heart rate turbulence // *PACE.* — 2001. — Vol. 24, part II. — P. 625.
12. Indik J.H., Ott P., Marcus F.I. Heart rate turbulence and fractal scaling coefficient in response to premature atrial and ventricular complexes and relationship to the degree of prematur-

- ity // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, suppl. A.
13. Jokinen V., Tapanainen J.M., Seppänen T., Huihuri H.V. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92. (8). — P. 907—912.
 14. Kawasaki T., Azuma A., Asada S. et al. Heart Rate Turbulence and Clinical Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy and Myocardial Infarction // *Circ. J.* — 2003. — Vol. 67. — P. 601—604.
 15. Konduracka E., Pietrucha A.Z., Galicka-Latata D. et al. Analysis of heart rate turbulence in patients with 1st type diabetes mellitus // *Europace.* — 2003. — Vol. 4, suppl. A 41. — P. 2.9.
 16. Koyama J., Watanabe J., Yamada A. et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure // *Circ. J.* — 2002. — Vol. 66. — P. 902—907.
 17. Lin L.Y., Lai L.P., Lin J.L. et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2002. — Vol. 13. — P.427—431.
 18. Lindgren K.S., Mäkikallio T.H., Seppänen T. et al. Heart Rate Turbulence after Ventricular and Atrial Premature Beats in Subjects without Structural Heart Disease // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14 (5). — P. 447—452.
 19. Macfarlane P.W. Renaissance in electrocardiography // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P.1377—1379.
 20. Malidze D., Sychov O., Romanova E. et al. Heart-rate turbulence as risk factor of sudden cardiac death in patients with unstable angina and left ventricular dysfunction // *Europace.* — 2003. — Vol. 4. — P. 2.21.
 21. Malik M., Wichterle D., Schmidt G. Heart-rate turbulence // *G. Ital. Cardiol.* — 1999. — Vol. 29 (5). — P. 65—69.
 22. Marine J.E., Watanabe M.A., Smith T.W., Monahan K.M. Effect of atropine on heart rate turbulence // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 767—769.
 23. Morley-Davies A., Dargie H.J., Cobbe S.M. et al. Heart rate turbulence: a novel holter derived measure and mortality in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21, Abstr. Suppl. — P. 408.
 24. Mrowka R., Persson P.B., Theres H., Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes “pathological” heart rate turbulence // *Am. J. Physiol Regulatory Integrative Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. 1171—1175.
 25. Nessler J., Kubinyi A., Nessler B., Piwowarska W. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with ischemic heart failure // *Europace.* — 2003. — Vol. 4, Suppl., B170. — P. 442.
 26. Osman F., Franklyn J.A., Daykin J. et al. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during and after treatment // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94 (4). — P. 465—469.
 27. Ribeiro A.L., Schmidt G., Sousa M.R. et al. Heart rate turbulence in Chagas disease // *PACE.* — 2003. — Vol. 26 (1 Pt. 2). — P 406—410.
 28. Sade E., Aytimir K., Oto A. et al. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 26 (2 Pt. 1). — P. 544—550.
 29. Savelieva I., Wichterle D., Ghuran A. et al. Heart rate turbulence can be detected after atrial premature beat // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, Suppl. A.
 30. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1390—1396.
 31. Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence in post-MI patients on and off β -blockers // *PACE.* — 2000. — Vol. 23, part II. — P. 619.
 32. Voss A., Baier V., Schumann A. et al. Postextrasystolic regulation patterns of blood pressure and heart rate in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Physiol.* — 2002. — Vol. 538 (1). — P. 271—278.
 33. Zareba W., Moss A.J. Noninvasive Risk Stratification in Postinfarction Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Methodology of the MADIT II. Noninvasive Electrocardiology Substudy // *J. Electrocardiol.* — 2003, Vol. 36, Suppl. — P. 101—108.

Поступила 16.05.2007 г.