

УДК 612.1

## КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Д. Жемайтите

Каунасский медицинский университет

Институт психофизиологии и реабилитации, Паланга, Литва

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты анализа variability сердечного ритма (СР) у больных хронической формой ИБС в контексте поиска информативных характеристик для прогнозирования течения болезни и её исходов на базе исследования 297 здоровых и 4561 больных ИБС (в возрасте от 20 до 84 лет). Анализ variability СР проводился с помощью определения основных компонентов энергетического спектра интервалов RR, реакцию СР на комплексное тестирование (активный ортостаз, велоэргометрия, сон), методы анализа нелинейных динамических процессов и определение чувствительности барорефлекса. Показано, что картина variability СР зависит от степени развития ИБС и от осложнений или сопутствующих заболеваний, влияющих на отдельные параметры СР в зависимости от механизма и звена поражения регуляции СР. Степень снижения variability СР зависит также от ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы, особенно развития хронической недостаточности сердца. Изменение variability СР, в основном, зависит от повышения относительного влияния гуморально-метаболического звена регуляции СР, за счёт снижения нервного рефлекторного, особенно парасимпатического звена. Таким образом динамика variability СР позволяет судить о тенденциях течения болезни и эффективности лечения. Как и после острого инфаркта миокарда, в случае хронической ИБС возможно использование комплекса характеристик variability СР, отражающих парасимпатическое звено регуляции, для прогнозирования кардиальной смерти.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма, ИБС, кардиальная смерть, прогноз течения болезни, информативные характеристики

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности взрослого населения в развитых странах мира. Поэтому поиску стратегии прогнозирования общей кардиальной смертности, особенно после острого инфаркта миокарда (ИМ) [1], составлению экономически обоснованной стратегии стратификации риска смерти у этой категории больных [2] уделяется большое внимание в кардиологической литературе. Среди наиболее информативных маркеров кардиальной смерти основное внимание уделяется определению variability сердечного ритма (ВСР) [3-9] и барорефлекторной чувствительности (БРС) [10-13], определению значимости обоих факторов, а также в сочетании с другими факторами, особенно в сочетании с нарушением сократительной функции миокарда [1, 2, 14-16]. Такой исключительный интерес к определению уровня автономной регуляции сердечного ритма (СР) обусловлен ролью последней в развитии опасных нарушений СР, связанных с механизмом запуска фибрилляции желудочков сердца [10, 12, 17-24]. Нарушение автономной регуляции СР в случае кардиоваскулярной патологии [4] зависит от ряда конкретных процессов

определяющих механизм этих нарушений [11]. Среди них наиболее важное значение играет ишемия миокарда [22, 25-30] и развитие недостаточности левого желудочка (ЛЖ) сердца (НС) [15, 31-38]. Среди другой кардиоваскулярной патологии, существенно влияющей на автономную регуляцию СР, следует учитывать наличие артериальной гипертензии [4, 39-41] и диабета [42-45]. Показано, что возникшее нарушение автономной регуляции СР может усугубляться при развитии патологии сердца или восстанавливаться при ее лечении. Так степень нарушения автономной регуляции сердца зависит от стадии развития ИМ [1, 13, 14, 19, 22, 26, 46, 47], от степени недостаточности ЛЖ [33, 36, 37, 48], она может восстанавливаться после трансплантации сердца [32] или лечения НС медикаментами, снижающими смертность больных ИБС [49-51]. Таким образом анализ степени нарушения автономной регуляции СР представляет интерес не только для определения степени риска кардиальной смерти больных после острого ИМ, но и в хронической стадии ИБС, при ее усугублении, особенно оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при развитии НС или нарушений ритма, а также для оценки эффективности медикамен-

тозного или хирургического лечения.

Целью данной статьи является представление результатов анализа variability сердечного ритма у больных хронической формой ИБС в контексте поиска информативных характеристик для прогнозирования течения болезни и ее исходов.

Контингент исследуемых лиц составили: контрольная группа 297 здоровых лиц и 4561 больной ИБС (в возрасте от 20 до 84 лет).

Данные 4561 больного ИБС послужили для ретроспективного анализа при поиске информативных характеристик для прогнозирования кардиальной смерти. Использовались результаты их первого обследования, проведенного в среднем за 1,6 лет (от 3 мес. до 8 лет) до момента изучения исхода болезни. За конечный исход принималась кардиальная смерть. За период наблюдения зарегистрировано 147 кардиальных смертей: умерли 126 мужчин (36-84 лет) и 21 женщина (34-84 лет). Возраст в группе умерших в среднем был  $56,4 \pm 9,2$  лет. Среди умерших основным заболеванием, бывшим причиной обследования 100 больных после ИМ: 44- артериальная гипертензия, 10- кардиоваскулярная патология на фоне диабета II типа, у 100 больных были клинические симптомы нарушения мозгового кровотока и у 108 - недостаточность левого желудочка. В качестве контрольной группы использовали данные 1594 больных выживших во время периода наблюдения (того же возраста) и 243 больных ИБС из группы выживших, которые были рандомизированы по возрасту и полу относительно группы умерших по основному заболеванию, сопутствующей патологии и осложнениям, среди которых - по степени недостаточности левого желудочка сердца.

Для анализа взаимосвязи между уровнем сенситивности барорефлекса (БРС) и характеристиками variability СР использованы данные 47 людей: 14 здоровых (возраст  $38 \pm 2,5$  лет) и 33 больных ИБС (возраст  $54 \pm 1,6$  лет): 11 больных ИБС имели НС, 18- гипертензию.

Для анализа влияния наличия и степени НС было использовано 1893 больных без и 2031 больной с наличием НС, разделенные по степени ее развития на 1553 больных с начальной формой клинического проявления, соответствующей НС I степени по Стражеско-Василенко, и 478 больных со средней степенью клинического проявления, соответствующей НС IIa степени по той же классификации (больные, применяющие бета-адреноблокаторы исключены).

Для анализа влияния сопутствующих забо-

леванний на характер автономной регуляции СР использовались 3994 больных ИБС распределенных на следующие две основные подгруппы: без наличия НС (1893 больных) и с наличием НС (2031 больной). Обе подгруппы были разделены относительно основной формы ИБС (без ИМ и перенесшие ИМ) и относительно наличия сопутствующих заболеваний (гипертензия и диабет II). Таким образом в группе без наличия НС было: 557 больных хронической ИБС без ИМ или другой сопутствующей патологии ИБС; 612 больных ИБС после перенесенного ИМ (но без гипертензии или диабета) - ИМ; 387 больных ИБС сопутствующей гипертензией (но без наличия ИМ и диабета) и 142 больных ИБС на фоне диабета, но без ИМ и гипертензии. В группе с наличием НС соответственно было: 324 больных ИБС; 922 - ИМ; 244 - гипертензией; 105 - диабетом.

Для анализа уровня фоновой автономной регуляции СР у больных с транзиторным наличием дизритмии использованы данные 122 здоровых (возраст  $43,5 \pm 0,7$  лет), 1398 больных ИБС без наличия (возраст  $53,9 \pm 0,3$  лет) и 1007 лиц ( $58,0 \pm 0,4$  лет) с наличием дизритмий. Последняя группа была разделена на подгруппы относительно доминирующего типа дизритмий: желудочковая транзиторная тахикардия (ЖТТ) - 29 больных; смешанная экстрасистолия (СЭ) - 98 больных; наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) - 169 больных; наджелудочковая транзиторная тахикардия (НТТ) - 70 больных; пароксизмальное мерцание предсердий (ПМП) - 291 больной (138 - на фоне синусовой брадикардии, т.е.  $RR > 1,0$  сек. и 153 больных с учащенным фоновым СР, т.е.  $RR < 1,0$  сек.).

Для исследования изменения автономной регуляции СР после хирургического лечения больных коронарной болезнью (КБ) использованы данные 147 больных, обследованных до и после хирургического лечения за периоды наблюдения спустя 1, 3, 6, 12, 18 месяцев после операции. Дополнительное сравнение наблюдалось между группами больных с благоприятным течением (35 больных) т.е. без признаков ишемии миокарда после операции, и больных с неблагоприятным течением (30 больных), у которых были признаки ишемии миокарда или ангинозной боли (в покое или при нагрузке) в послеоперационном периоде.

Для исследования изменения автономной регуляции СР у больных ИБС вследствие воздействия лечения ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (ИАКФ), исполь-

зованы данные 183 больных ИБС (127 после ИМ, 97 - НС, среди них 80 - с сопутствующей гипертензией, и 39 - после острого ИМ) и 130 больных ИБС (аналогичной структуры), рассматриваемых в качестве контрольной группы: больные наблюдались до начала лечения и на фоне его применения (эналаприл 5-20 мг в сутки) в следующие периоды наблюдения: после 1, 3, 6, 12 месяцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Каждому исследуемому проводилось обычное клиническое обследование сердечно-сосудистой системы, проводились обычные лабораторные и инструментальные (ЭКГ, эхоско-

пическое, функциональное тестирование), анализы как минимум один раз в начале наблюдения и на каждом этапе последующего наблюдения (через 1, 3, 6, 12, 18, 24 месяца).

Компьютеризованное тестирование сердечно-сосудистой функции проводилось в покое, при активной ортостатической пробе (АОП), при дозированной физической нагрузке (ФН) на велоэргометре (начиная от 25 ватт в течение 3 мин и повышая нагрузку на 25 ватт каждые 3 мин до достижения субмаксимальной или пороговой нагрузки (ПН) по критериям ВОЗ), а для части больных и при смене стадий сна [52]. Схема определения основных характеристик СР при АОП представлена на рис. 1.

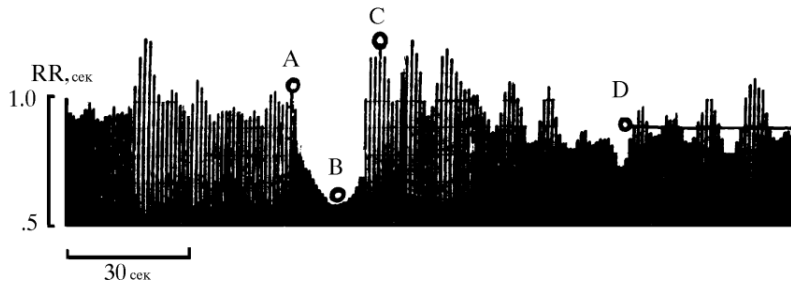


Рис. 1. Динамика сердечного ритма во время ортостатической пробы: А – исходная частота ( $RR_1$ ), В и С – фазовые изменения ( $RR_c$ ) ритма при вставании, D – установившаяся частота стоя ( $RR_2$ )

Неинвазивное определение характеристик СР и гемодинамики проводилось используя реографический метод исследования. Определялись средние значения (на каждом этапе исследования) ударного объема (УОК) и минутного объема (МОК) крови по длительной записи реограммы и интервалов RR. Высчитывалось общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) на основе измеренного МОК и артериального давления (АД) методом Короткова. Эхоскопическое исследование проводилось с целью оценки инотропной функции, т.е. определения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца, а также конечного систолического (КСО) и диастолического (КДО) объема и диаметра ЛЖ, его массы (МС) и диаметра левого предсердия (ЛПД), а также других характеристик, отражающих процесс ремоделинга миокарда.

Вариабельность СР анализировалась по периодическим составляющим: респираторной аритмии (РА) и общей дисперсии СР ( $\sigma RR$ ). Определение частотных составляющих энерге-

тического спектра СР базировались на методике использования авторегрессионной модели СР, при этом спектральная плотность разделялась на три полосы (<0,06 Гц, 0,06-0,2 Гц и 0,2-0,4 Гц), в пределах которых проводился поиск пиков трех основных составляющих спектра: низкочастотной составляющей (НЧС) с пиком около 0,03 Гц, среднечастотной составляющей (СЧС) - около 0,1 Гц и высокочастотной составляющей (ВЧС) - около 0,25 Гц. Вклад каждой составляющей определялся как часть  $\sigma RR$ , находящейся в вышеописанных пределах, измеренной в мс, а также в качестве относительного вклада, т.е. нормированных (%) величинах относительно общей  $\sigma RR$  [53]. Иллюстрация такого разделения спектра представлена на рис. 2.

Кроме этого, для иллюстрации степени вариабельности СР использовались диаграммы Пуанкаре, т.е. один из простых методов представления нелинейных динамических процессов [52], пример которых иллюстрирует (рис. 2).

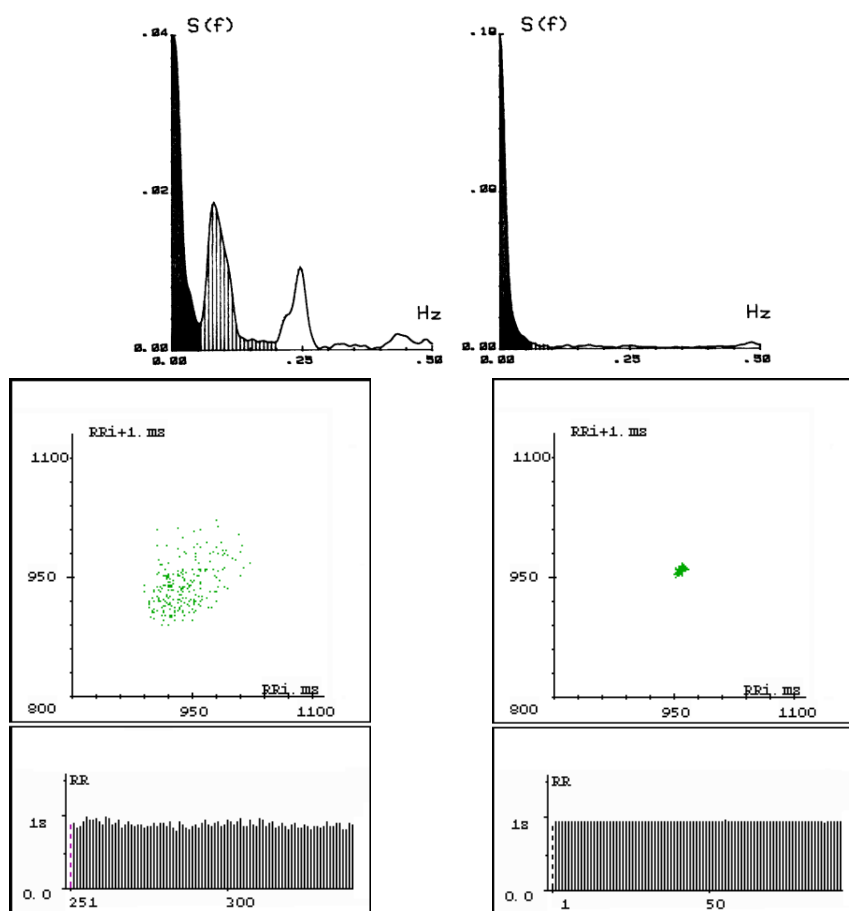


Рис. 2. Примеры анализа сердечного ритма у здорового (слева) и больного ИБС (справа): (1) вверху - энергетический спектр интервалов RR с выделением трёх основных составляющих, соответственно, низкочастотной (тёмная), среднечастотной (серая) и высокочастотной (без штриховки); (2) внизу - диаграммы Пуанкаре (скатерограммы) последовательности интервалов RR

Определение основных характеристик, отражающих чувствительность барорефлекса проводилось методом определения соотношения изменения интервалов RR относительно повышения систолического АД при инфузии фенилэфрина. Процедура проводилась в лежачем положении больного при четырехэтапном методе исследования: (1) введение физиологического раствора (1 мл/мин) в течении 5 мин; (2) 0,4 мг/кг/мин фенилэфрина в течении 10 мин; (3) 0,8 мг/кг/мин фенилэфрина в течении 10 мин; (4) повторная инфузия физиологического раствора до нормализации АД. В течении всей процедуры постоянно регистрировались RR интервалы, УОК и МОК, определялось ежеминутно систолическое и диастолическое АД (сАД, дАД) и высчитывалось ОПСС. Инфузия фенилэфрина прерывалась в случае повышения нарушений ритма. БРС высчитывалось используя метод регрессионного анализа: определялся наклон кривой динамики роста

средних RR интервалов (мс) относительно повышения АД (мм рт. ст.) на каждой минуте исследования. Линейный регрессионный анализ проводился на каждом этапе исследования и на основе всего теста.

Статистический анализ данных проводился, используя критерий Стьюдента для сравнения средних значений количественных данных в группах, а также их взаимосвязи, определяя корреляционную связь ( $r$ ). Качественные характеристики сравнивались используя  $\chi^2$  критерий, а их влияние на количественные данные методом ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*Прогнозирование кардиальной смерти.* Возможности прогнозирования кардиальной смерти в случае хронической формы ИБС [54] демонстрируют сравнение данных СР и гемодинамики у больных выживших период дол-

госрочного наблюдения и умерших от кардиальной смерти за этот период (рис. 3). Больных умерших за период наблюдения, по сравнению с больными ИБС, выжившими (группа которых не отличается по возрасту и полу) этот период, характеризует более высокая частота СР ( $RR_1 = 917$  мс и  $965$  мс соответственно), сниженный уровень гемодинамики

( $УОК_1 = 61$  мл и  $90$  мл соответственно;  $МОК = 4,0$  л и  $5,6$  л соответственно), повышенное ОПСС ( $2921$  дин·с·см<sup>-5</sup> и  $1594$  дин·с·см<sup>-5</sup> соответственно) в спокойном состоянии лежа и при пороговой нагрузке, а также сниженная физическая работоспособность ( $2546$  кгм и  $3362$  кгм соответственно).

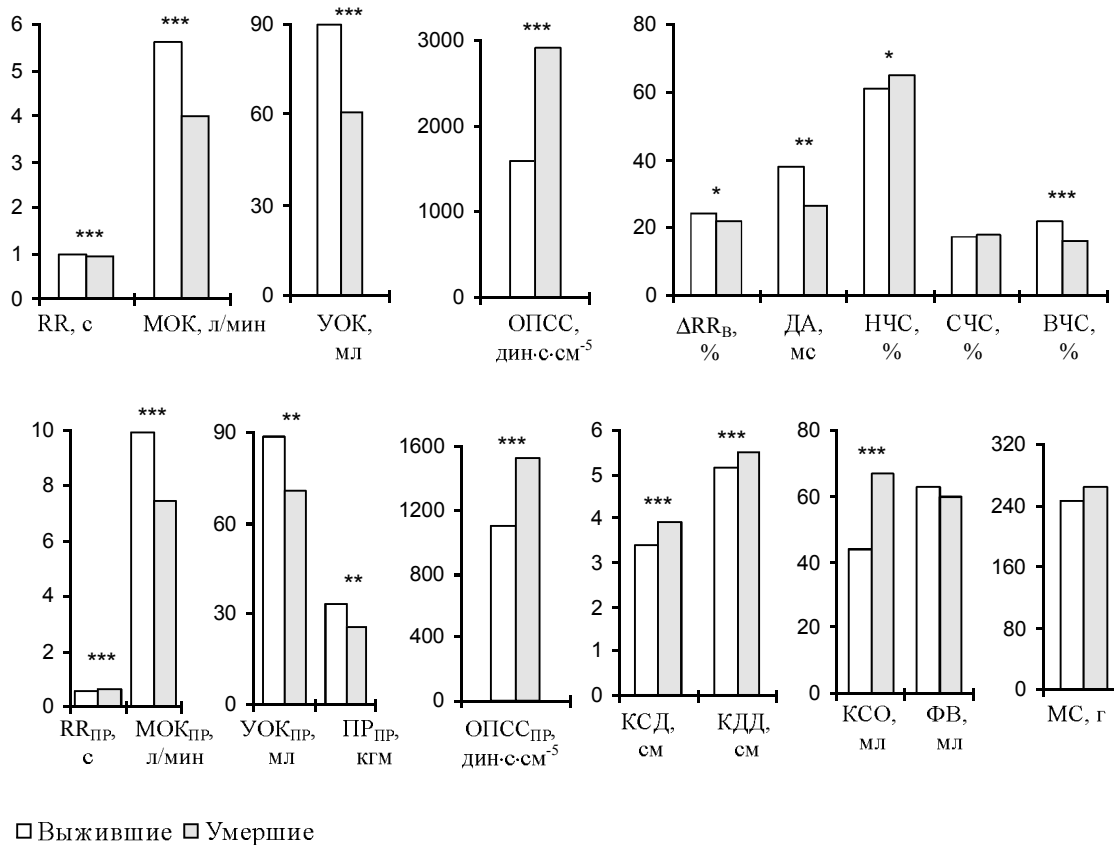


Рис. 3. Различия сердечного ритма и гемодинамики у больных ИБС - умерших и выживших за период наблюдения (\*\*\*  $p < 0.001$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*  $p < 0.05$ )

Им характерны повышенные конечный систолический ( $3,94$  см и  $3,40$  см соответственно) и конечный диастолический ( $5,53$  см и  $5,18$  см соответственно) диаметры и объемы сердца, более низкая, хотя и недостоверно, фракция выброса ЛЖ сердца, а также более высокий УОК, измеренный по эхокардиограмме, нежели по реограмме.

Вариабельность СР является достоверно ниже в группе умерших за счет сниженного парасимпатического контроля СР: снижение  $\sigma RR$  было очевидным только за счет достоверного снижения высокочастотной составляющей спектра СР ( $ВЧС = 10$  мс и  $14$  мс или  $16\%$  и  $22\%$  соответственно). Хотя общая энергия спектра в группе умерших была ниже

( $\sigma RR = 45$  мс и  $52$  мс соответственно) по всем составным компонентам спектра, но в связи с доминирующим снижением ВЧС, наблюдается относительное возрастание низкочастотной компоненты ( $НЧС = 65\%$  и  $61\%$  соответственно), отражающей гуморальное адренергическо-вазопрессорное звено регуляции. Доминирующее снижение парасимпатического регулирования подтверждает и более сниженная максимальная реакция СР во время АОП ( $\Delta RR_в = 210$  мс и  $235$  мс соответственно).

Сравнение группы умерших лиц с рандомизированной группой выживших (по основным клиническим симптомам, влияющим на выживание по данным ранговой корреляции) еще более четко выявляет вышеописанные

различия, т.е. большая разница снижения парасимпатической регуляции СР (ВЧС = 15% и 22% и  $\Delta RR_B = 185$  мс и 233 мс соответственно) и подавления инотропной функции миокарда на фоне несколько сглаженных различий гемодинамики.

Таким образом, как и в случае острого ИМ [1-3, 6, 15, 16], основными характеристиками, информативными при прогнозировании кардиальной смерти, являются параметры вариабельности СР, указывающие на снижение парасимпатического звена регуляции СР, а также, подавление инотропной функции мио-

карда.

Пуанкаре диаграммы (рис. 4) иллюстрируют различия характеристик вариабельности СР, включая общий разброс RR на каждом этапе исследования (сон, бодрствование, физические пробы) и его реакцию на пробы, у здорового (слева), выжившего больного ИБС (средняя) и умершего (справа) за период наблюдения: наблюдается очевидное снижение возможности адаптации за счет вариабельности СР при реагировании на изменение состояния у больных, особенно у того, который умер спустя 3 месяца после исследования.

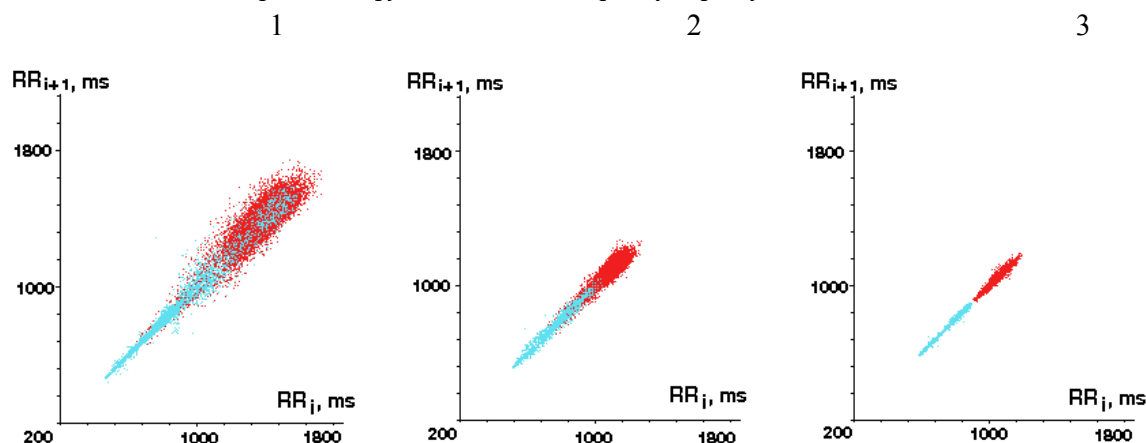


Рис. 4. Различия вариабельности СР (диаграммы Пуанкаре) здорового (1), больных выживших (2) и умерших (3) за период наблюдения

*Корреляция чувствительности барорефлекса и характеристик вариабельности сердечного ритма.*

Чувствительность барорефлекса [10-13], наряду с вариабельностью СР [3-7, 9], считается одним из основных маркеров кардиальной смерти [1] и используется при стратификации определения прогноза смерти после острого ИМ [2]. Однако определение чувствительности барорефлекса представляет некоторую трудность ввиду необходимости использования инвазивной методики и сложной аппаратуры измерения АД. Поэтому возникает интерес изучения возможности использования замены параметров БРС характеристиками вариабельности СР. Наши данные показали параллельность изменения характеристик БРС и вариабельности СР, особенно максимальной реакции СР ( $\Delta RR_B$ ) и пикового его уровня ( $RR_B$ ) при АОП [55]. Снижение БРС (4,1 мм рт. ст. и 8,5 мм рт. ст. соответственно) у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами наблюдается параллельно снижению общей вариабельности СР ( $\sigma RR = 22$  мс и 29 мс соответственно), снижению вклада рефлексорных

частотных составляющих спектра СР (ВЧС = 21% и 28% и СЧС = 18% и 32% соответственно). Последнее приводит к относительному повышению гуморального звена регулирования (НЧС = 61% и 40% соответственно) и снижению пиковой частоты СР при АОП ( $RR_B = 713$  мс и 605 мс соответственно), приводящего к снижению максимальной реакции на АОП ( $\Delta RR_B = 23\%$  и 32% соответственно). Параллелизм изменения этих характеристик иллюстрирует представленный график (рис. 5). Пример сниженной чувствительности БР у больного с гипертонзией по сравнению со здоровым представлен на рис. 6.

Взаимосвязь БРС с характеристиками вариабельности СР (рис. 7) оказалась менее сильной чем можно было ожидать: отрицательная линейная связь оказалась наиболее сильной с пиковой частотой СР при АОП ( $RR_B$ ,  $r = -0,51$ ), а из составляющих спектра СР со вкладом НЧС ( $r = -0,36$ ). Положительная корреляция БРС оказалась наиболее сильной с максимальной реакцией СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ,  $r = 0,42$ ) и СЧС спектра ( $r = 0,43$ ).

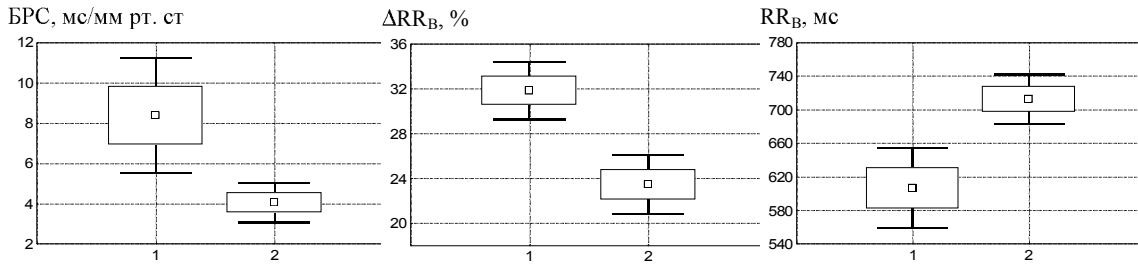


Рис. 5. Различия характеристик реакции сердечного ритма при ортостазе (RR<sub>B</sub>, и ΔRR<sub>B</sub>) и чувствительности барорефлекса (БРС) у здоровых и больных ИБС

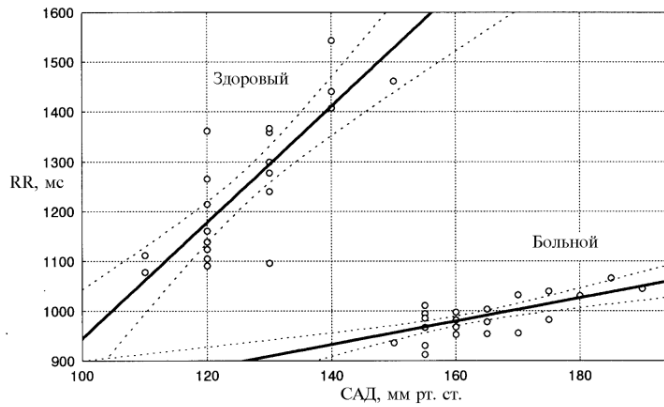


Рис. 6. Пример кривой регрессии, отражающей чувствительность барорефлекса у здорового и больного гипертонией

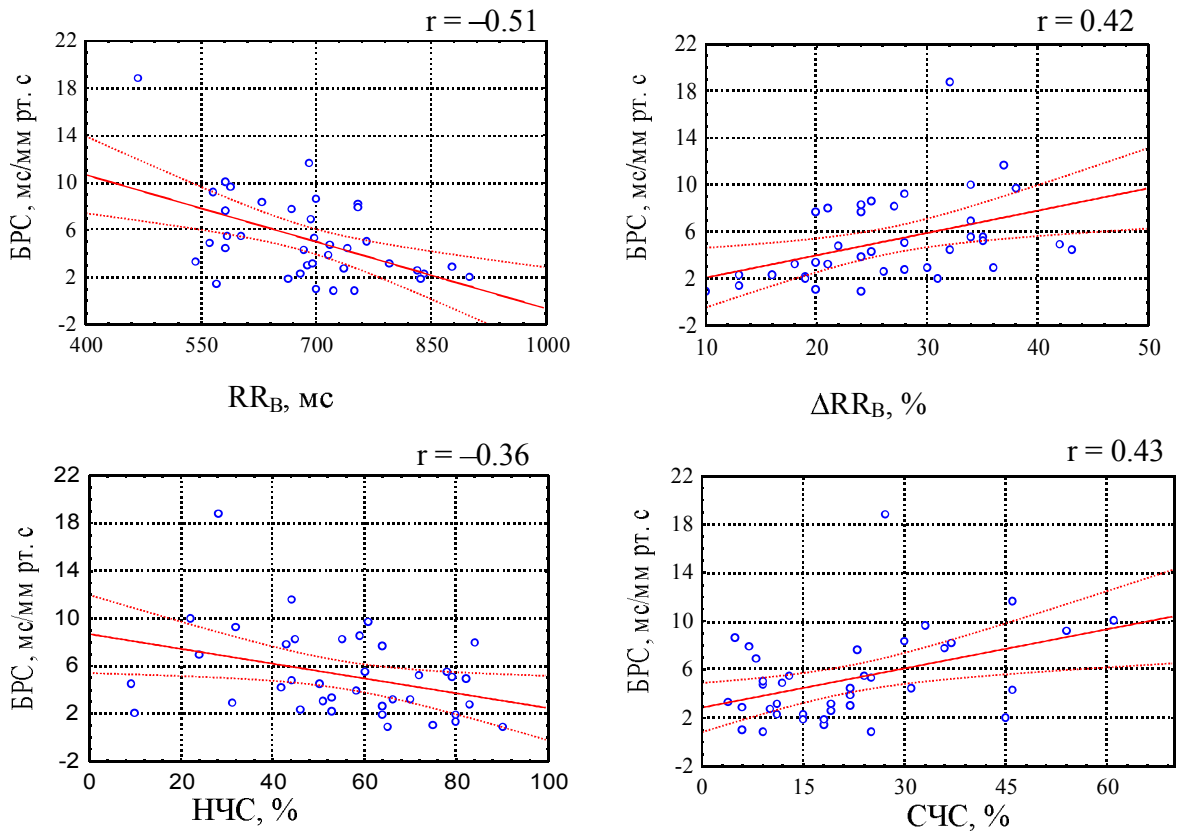


Рис. 7. Корреляционные графики между чувствительностью барорефлекса (БРС) и характеристиками сердечного ритма: пиковый частотой СР при АОМ (RR<sub>B</sub>) и максимальной реакцией СР на АОМ (ΔRR<sub>B</sub>), с низкочастотной (HCS) и среднечастотной (SCS) составляющими спектра СР

Следует отметить, что корреляция БРС и  $RR_B$  была заметно выше ( $r = -0,75$ ) в группе больных со сниженной максимальной частотой СР при АОП ( $RR_B > 700$  мс). Таким образом, можно считать, что в случае низкой пиковой частоты СР во время вставания, можно предполагать сниженную чувствительность барорефлекса (если не используются такие медикаменты, как бета-адреноблокаторы, амиодарон и т.п.). То есть, при отсутствии прямой информации о БРС, возможно косвенное предположение о снижении БРС на основе снижения вклада СЧС и повышения относительного вклада НЧС спектра СР в случае сниженной общей его вариабельности. Однако наиболее точную информацию об этом представляет низкая пиковая частота СР при АОП в случае сниженной реакции СР на АОП. Наиболее существенное влияние на изменение этих характеристик может проявлять наличие НС [15, 31-33, 35-38] и гипертензия [11, 39-41], а также определенная локализация ишемии миокарда [22, 25, 27, 28, 30], ввиду снижения БРС у этой категории больных [10-13].

*Недостаточность левого желудочка сердца у больных ИБС.* Влияние наличия НС на характеристики автономной регуляции сердечно-сосудистой системы продемонстрировали наши данные [56, 57]. На рис. 8 представлены результаты зависимости характеристик частоты и вариабельности СР, гемодинамики и эхокардиографических данных, от наличия и клинической выраженности НС левого желудочка.

Больные ИБС по сравнению со здоровыми и при отсутствии НС демонстрируют достоверное снижение общей вариабельности СР ( $\sigma RR = 62$  мс и  $75$  мс; ДА =  $42$  мс и  $57$  мс соответственно) и основных частотных составляющих спектра СР (НЧС =  $29$  мс и  $30$  мс; СЧС =  $17$  мс и  $22$  мс и ВЧС =  $16$  мс и  $22$  мс соответственно). Однако, в связи с более заметным снижением СЧС и ВЧС, отражающих влияние рефлекторного контроля СР, относительный вклад в регуляцию СР последнего снижен (соответственно  $20\%$  и  $24\%$ ;  $10\%$  и  $26\%$ ) а гуморального звена повышен (НЧС =  $59\%$  и  $49\%$  соответственно). Снижение максимальной реакции СР при АОП ( $\Delta RR_B = 278$  мс и  $301$  мс) зависит больше от повышения пиковой частоты при АОП ( $RR_B = 687$  и  $632$  соответственно) нежели его учащение в покое ( $RR_1 = 963$  и  $941$  соответственно), т.е. предполагается возможное воздействие НС на БРС. Эти изменения автономной регуляции СР сопровождаются снижением гемодинамики (УОК =

$83$  мл и  $105$  мл, МОК =  $5,2$  л/мин и  $6,8$  л/мин соответственно) и повышением тонуса сосудов (ОПСС =  $1740$  и  $1261$  дин·с·см<sup>-5</sup> соответственно) в спокойном состоянии и при пороговой нагрузке, величина которой снижена также (ФР =  $3526$  и  $6712$  кгм соответственно).

Изменения гемодинамики связаны с достоверным увеличением массы (МС =  $231$  и  $182$  г соответственно) и конечных объемов ЛЖ (КСО =  $46$  и  $41$  мл и КДО =  $121$  и  $105$  мл соответственно), но не инотропной функции (ФВ).

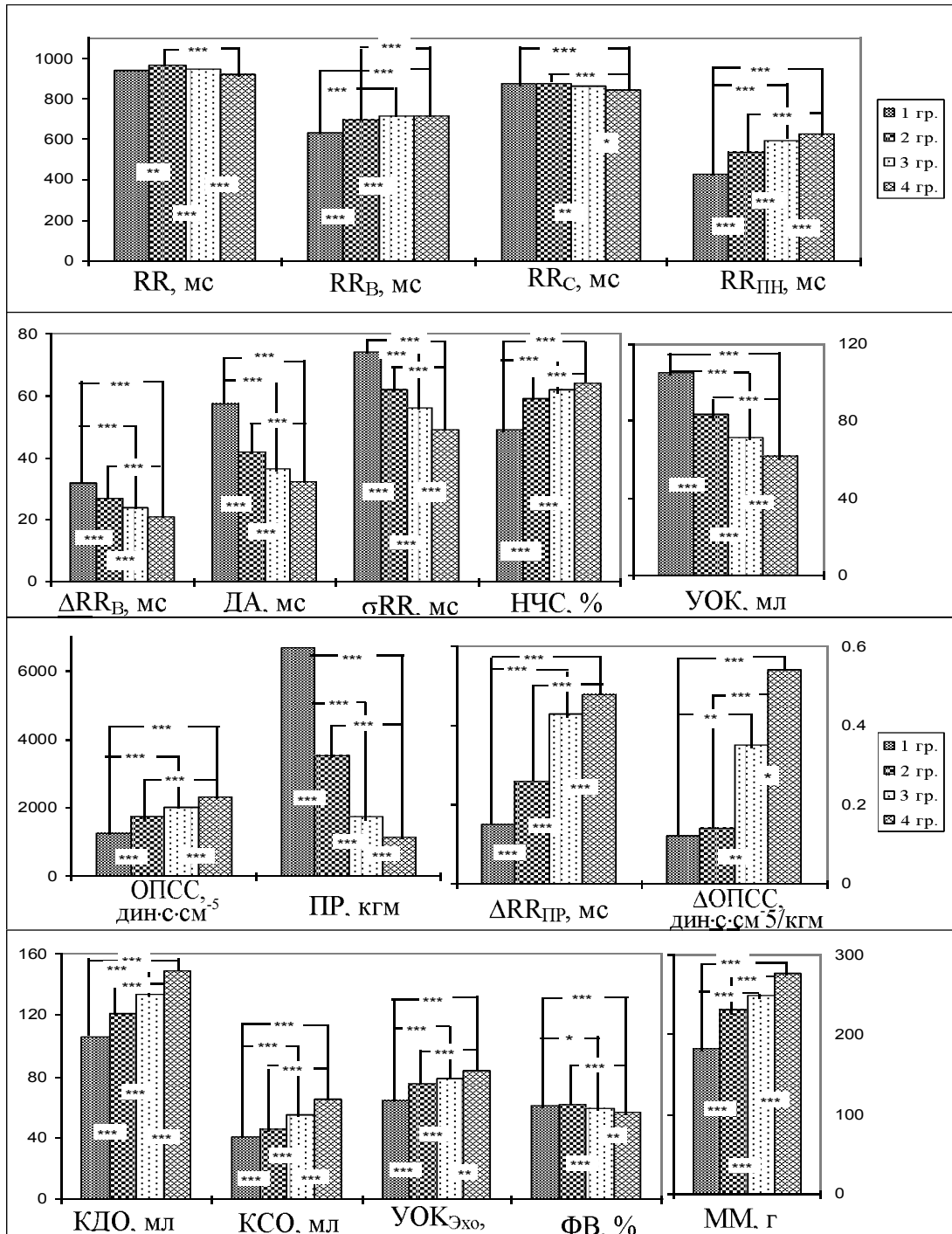
Инотропная функция миокарда достоверно снижается лишь при развитии НСЛЖ даже при незначительной степени, но больше при средней степени выраженности клинической картины НС. Эти изменения происходят параллельно росту объемов ЛЖ сердца, (соответственно КСО до  $55$  и  $65$  мл, а КДО до  $134$  и  $150$  мл) и его массы (МС до  $250$  и  $277$  г, соответственно) при незначительной и средней степени НС. Снижение инотропной функции сопровождается снижением гемодинамики (УОК до  $72$  и  $62$  мл, МОК до  $4,5$  и  $4,0$  л) и повышением ОПСС (до  $2007$  и  $2337$  дин·с·см<sup>-5</sup>) в покое, ввиду чего появляется несоответствие между величинами измеренными по реограме и по данным эхокардиографии (УОК<sub>Эхо</sub> =  $79$  и  $84$  мл). Таким образом появляется несоответствие между возможными (УОК<sub>ЭХО</sub>) и реальными (УОК<sub>РЕО</sub>) систолическими объемами, зависящими соответственно от увеличения объемов ЛЖ и снижения его ФВ, а также от повышения ОПСС, т.е. сопротивления сосудов выбросу.

У больных ИБС с наличием НС, снижение вариабельности СР происходит параллельно ухудшению клинического состояния: снижается общая вариабельность СР ( $\sigma RR$  до  $56$  и  $49$  мс, ДА до  $37$  и  $32$  мс), снижаются и все основные вклады составляющих спектра СР (НЧС до  $27$  и  $24$  мс, СЧС до  $15$  и  $12$  мс, ВЧС до  $14$  и  $13$  мс), т.е. еще более снижается регуляция по рефлекторному (СЧС до  $18$  и  $16\%$  и ВЧС до  $19\%$ ) звену в то время, как по гуморальному звену уровень регулирования СР относительно возрастает (НЧС до  $62$  и  $64\%$ ). Продолжается при этом и снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$  до  $235$  и  $202$  мс), но за счет обеих, снижения пиковой частоты при АОП ( $RR_B$  до  $714$  и  $719$  мс) и учащения СР в покое ( $RR_1$  до  $948$  и  $922$  мс), особенно в случае средней выраженности клиники НС. Иными словами, снижение автономной регуляции СР при развитии НСЛЖ происходит по типу снижения рефлекторного звена регуляции СР, более парасимпатического, а также из-за снижения чувствительности



барорефлекса ввиду относительного увеличения влияния гуморального звена регулирования на уровне СР и сосудов. Следует обратить внимание также на факт, что усугубление НС приводит лишь к дальнейшему относительно-му снижению рефлекторного звена симпати-

ческой, но не парасимпатической регуляции. Такой результат можно понять лишь учитывая возможность изменения механизма респираторной аритмии ввиду увеличения объемов сердца и проявления кардио-кардиальных ре-флексов на этом фоне.



**Рис. 8.** Различия сердечного ритма и гемодинамики у здоровых (1 гр.) и больных ИБС (2 гр.) без и с наличием недостаточности сердца (НС) в зависимости от клинической картины: умеренная (УНС) (3 гр.) и средняя (СНС) (4 гр.) выраженность клинической картины. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

*Сопутствующие заболевания ИБС.* Не только осложнения течения ИБС, но и наличие сопутствующих заболеваний, в зависимости от механизма нарушения воздействия на автономную регуляцию СР, показывают специфическое влияние на вариабельность СР [58]. Эти изменения остаются значимыми и на

фоне осложнения течения ИБС недостаточностью ЛЖ сердца, которая существенно нарушает вариабельность сердца. На рис. 9 представленные графики основных характеристик СР, которые показывают, что наличие гипертензии или диабета сохраняют специфическую картину нарушения автономной регуляции СР.

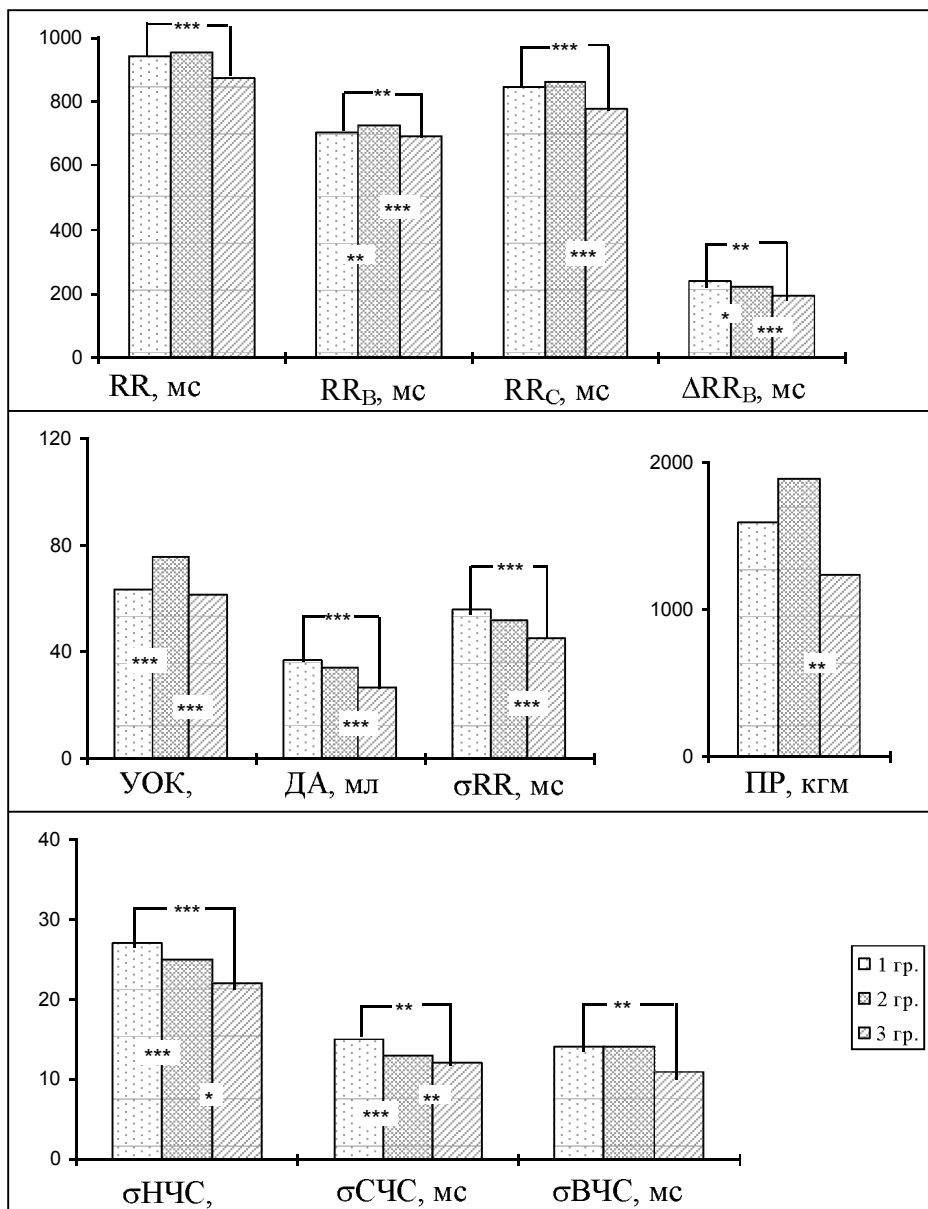


Рис. 9. Различия сердечного ритма и гемодинамики у больных ИБС осложнённой недостаточностью левого желудочка сердца (НС) (1 гр.) и с гипертензией (Г) (2 гр.) или диабетом типа II (Д) (3 гр.). \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

Так у больных с наличием гипертензии сохраняется тенденция более низкой частоты СР в спокойном состоянии лежа ( $RR = 952$  и  $942$  мс соответственно), но достоверно для пиковой частоты СР при АОП ( $RR_B = 730$  и  $705$  мс

соответственно) по сравнению с больными ИБС осложненной НС. У больных же диабетом типа II, наблюдается достоверное обратное влияние на частоту СР - она достоверно выше и в спокойном состоянии ( $RR = 872$  и

942 мс соответственно) и в пиковой точке АОП ( $RR_B = 692$  и  $705$  мс соответственно). Поэтому максимальная реакция СР на АОП снижена и у больных с сопутствующей гипертензией ( $\Delta RR_B = 223$  и  $240$  мс соответственно) и диабетом ( $\Delta RR_B = 191$  и  $240$  мс соответственно) по сравнению с больными ИБС осложненной НС, но это снижение достоверно более снижено у больных с сопутствующим диабетом. Отличается и основная причина снижения: у больных с гипертензией это происходит за счет большей степени урежения СР в пиковой точке АОП нежели в покое, а у больных диабетом – за счет большего учащения СР в спокойном состоянии нежели в пиковой точке АОП. Иными словами у больных гипертензией эти изменения СР связаны больше с подавлением БРС, а у больных диабетом - с выключением парасимпатического влияния СР. Это подтверждает и факт наибольшего снижения вариабельности СР ( $\sigma RR = 45$  и  $56$  мс соответственно), особенно ВЧС ( $ВЧС = 11$  и  $14$  мс соответственно), у больных ИБС с НС, осложненной диабетом.

Выше описанные различия картины нарушения автономной регуляции СР соответствуют основному механизму нарушения регуляции: в случае наличия НС - депрессия БРС из-за повышенной активности адрено-вазопрессорной системы, в основном происходящее на центральном уровне вагусного звена [11, 15, 31-33, 36-38, 48] и превалирования нарушения БРС при наличии гипертензии [11, 39-41], или выключения парасимпатической регуляции при наличии диабетической нейропатии [34, 43-45].

*Фон проявления транзиторных дизритмий.* Нарушения сердечного ритма, особенно желудочковые, как сами по себе, так и на фоне автономной регуляции СР, играют важную роль в развитии внезапной смерти [1, 10, 12, 15, 17-19]. Различия механизма развития желудочковых и наджелудочковых транзиторных дизритмий связаны с противоположным влиянием парасимпатической и симпатической системы на рефрактерный период желудочков и предсердий [20, 59-61]. Этот факт может быть основой для превалирующего влияния симпатической активации и выключения парасимпатической активности на появление желудочковых дизритмий [10, 12, 17, 18, 21, 23, 24, 62]. Таким образом изучение фонового уровня автономного регулирования СР в случае наличия разного типа транзиторных дизритмий играет важную роль при определении риска внезапной смерти у конкретного больного

ИБС. Как уже было представлено выше, больные ИБС без нарушения ритма отличаются от здоровых по уровню сниженной автономной регуляции СР и гемодинамики как в спокойном состоянии, так и при нагрузке (рис. 8, 10). Однако больные ИБС с наличием транзиторных дизритмий от больных без наличия последних отличаются лишь по более снижению уровню автономной регуляции СР и повышению уровня гуморальной (рис. 10). У больных ИБС с наличием дизритмий достоверно ниже уровень общей вариабельности СР ( $\sigma RR = 49$  и  $52$  мс, и  $ДА = 32$  и  $42$  мс соответственно), но за счет большего снижения СЧС ( $12$  и  $13$  мс) и ВЧС ( $13$  и  $15$  мс). По этому относительный вклад НЧС повышен достоверно ( $61$  и  $59\%$ ). Снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 225$  и  $238$  мс) происходит у больных дизритмиями за счет снижения пиковой частоты ( $RR_B = 739$  и  $726$  мс). Иными словами, у больных с наличием дизритмий большее снижение уровня автономной регуляции, по сравнению с остальной группой больных, происходит за счет большего подавления рефлекторного, как симпатического, так и парасимпатического звена регуляции СР при относительном повышении гуморального звена, способствующего подавлению чувствительности барорефлекса [63].

Разделение больных на подгруппы с наличием желудочковых и наджелудочковых дизритмий показывает специфику предполагаемой автономной регуляции СР (рис. 11). У больных с наличием транзиторной желудочковой тахикардии наблюдается, по сравнению с другими типами дизритмий, наибольшая частота СР в покое, наименьшая общая дисперсия СР ( $\sigma RR = 38$  мс), наибольшее снижение всех частотных составляющих в спектре ( $НЧС = 18$  мс,  $СЧС = 9$  мс,  $ВЧС = 11$  мс), но из-за большего снижения последних двух, наиболее завышено относительное влияние гуморального ( $НЧС = 67\%$ ) и наиболее занижено - рефлекторное влияние на регуляцию СР. Факт наибольшего снижения рефлекторной регуляции, подтверждает и наибольшее снижение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 178$  мс) за счет снижения пиковой СР частоты при АОП ( $RR_B = 726$  мс) и учащенного СР в покое ( $RR_1 = 903$  мс), т.е. наличие тенденции подавления парасимпатической регуляции СР, сопровождаемое снижением чувствительности барорефлекса. Такая картина характеристик СР близка к таковой в группе больных, умер-

ших в период наблюдения после первого их обследования. Обратная картина характеристик СР наблюдается у больных с транзиторной наджелудочковой тахикардией (рис. 11): частота СР в покое нормальная ( $RR_1 = 994$  мс), его вариабельность ( $\sigma RR = 51$  мс) и реакция

СР на АОП ( $\Delta RR_B = 258$  мс) умеренно снижены, доминирование гуморальной регуляции также меньше (НЧС = 63%), но пиковая частота СР при АОП ( $RR_B = 735$  мс), т.е. барорефлекторная чувствительность снижена.

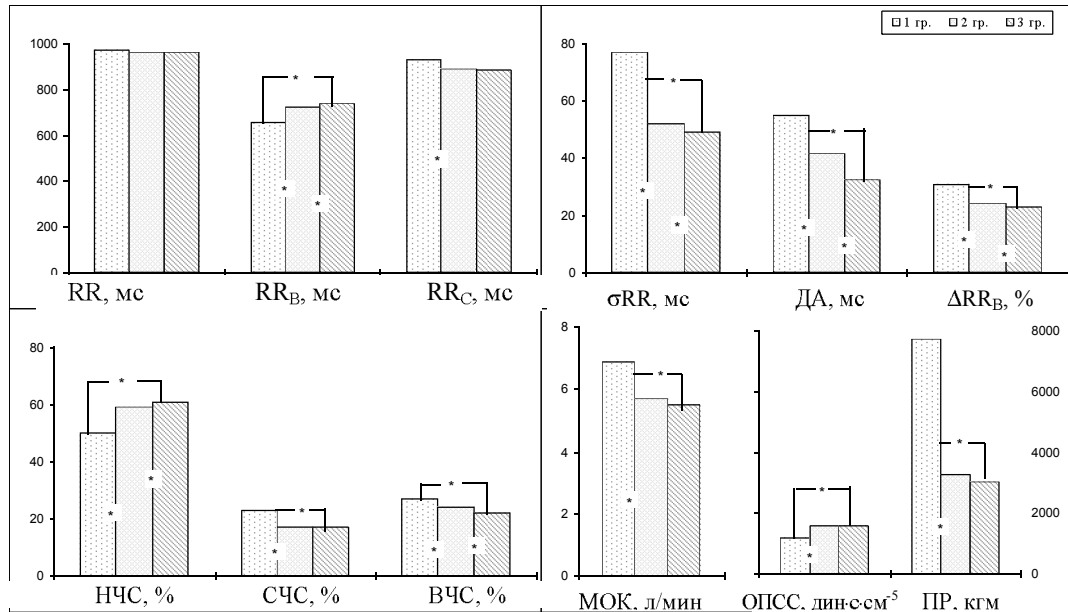


Рис. 10. Различия сердечного ритма и гемодинамики у здоровых (3) (1 гр.) и больных ИБС (ИБС) без (2 гр.) и с наличием транзиторных дизритмий (Д) (3 гр.). \* $p < 0.05$

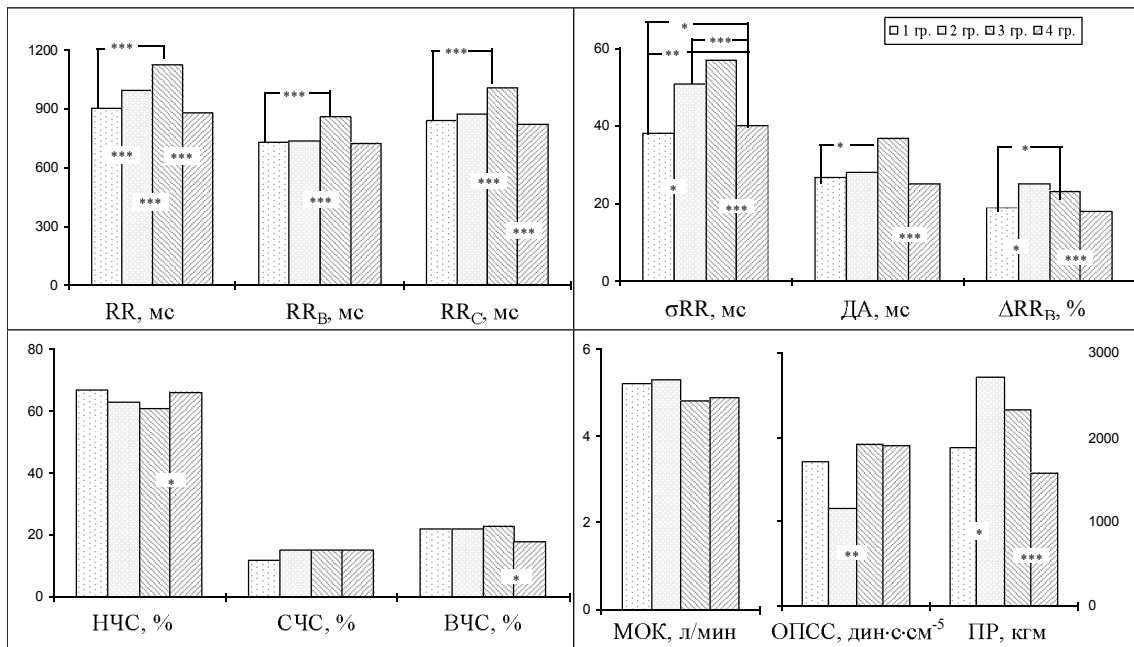


Рис. 11. Различия сердечного ритма и гемодинамики у и больных с разными типами дизритмий: желудочковой транзиторной тахикардией (ЖТТ) (1 гр.), наджелудочковой транзиторной тахикардией (НТТ) (2 гр.), пароксизмальным мерцанием предсердий (ПМП) на фоне синусовой брадикардии (Б) (3 гр.) и учащенного (Т) (4 гр.) сердечного ритма. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.001$

Больные с пароксизмальным мерцанием предсердий, возникающим на фоне синусовой брадикардии ( $RR_1 = 1124$  мс) характеризуются наиболее высокой вариабельностью СР ( $\sigma RR = 57$  мс), умеренным доминированием гуморального звена регуляции СР (НЧС = 61%) и доминированием парасимпатического (ВЧС = 23%) над симпатическим (СЧС = 15%) вкладом рефлекторной регуляции. Эту картину доминирования парасимпатического звена регуляции СР на фоне повышенного гуморального вклада дополняет наиболее близкая к норме реакция СР на АОП ( $\Delta RR_B = 265$  мс), хотя относительная величина этого параметра, нормированная на базовую частоту ( $RR_1 = 1124$  мс) остается сниженной ( $\Delta RR_B = 23\%$ ) из-за заметно заниженной частоты СР в пиковой точке АОП ( $RR_B = 860$  мс). Иными словами, у этой группы больных на фоне умеренного снижения автономной регуляции СР доминирует снижение вклада симпатической рефлекторной регуляции и повышения гуморальной, сопровождаемой подавленной чувствительностью барорефлекса по типу его ресеттинга на низкую частоту СР, как это характерно для больных гипертензией [11, 39].

Однако группа больных с пароксизмальным мерцанием предсердий не является однородной. После разделения больных на две подгруппы на основе фоновой частоты СР, т.е. больных с базовой брадикардией ( $RR_1 > 1,0$  мс) и учащенным СР ( $RR_1 \leq 1,0$  мс) оказалось, что характеристики вариабельности СР и гемодинамики существенно и достоверно отличаются. Если больные с ПМП на фоне брадикардии, как описано выше, характеризуются как группа с относительным превалированием парасимпатического регулирования СР на фоне умеренно повышенного гуморального адренергического влияния, то больные с ПМП на фоне учащения СР наиболее близки больным ВТТ, т.е. превалирование гуморальной регуляции на фоне наибольшего выключения влияния парасимпатического отдела на СР: наибольшее снижение рефлекторного регулирования (ВЧС = 9 с, СЧС = 10 с) и максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 160$  мс), но за счет учащения СР в покое ( $RR_1 = 879$  мс). К этой группе отнесены больные из группы коронарных послеоперационных больных или больных с наличием НС, у которых нередко наблюдаются смешанные формы нарушения ритма. Больные со смешаной желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией занимали

по характеру нарушения автономной регуляции СР и гемодинамики промежуточные значения между ЖТТ и НТТ, составляя как бы плавный переход от доминирования гуморальной до близкой к нормальной рефлекторной регуляции СР.

Выше представленные данные подтверждают экспериментальные данные и теоретические постулаты о противоположном активизирующем влиянии симпатического и парасимпатического отделов автономной системы на появление нарушения ритма: более вероятного появления транзиторных желудочковых дизритмий на фоне подавления парасимпатического отдела и активизации адренергической гуморальной системы, и обратных соотношений вклада отделов автономной регуляции при наджелудочковой транзиторной тахикардии. Пароксизмальное мерцание предсердий появляется на базе наиболее подавленной чувствительности барорефлекса, в случае базовой синусовой брадикардии. Эти соотношения наглядно представляют Пуанкаре диаграммы интервалов RR, зарегистрированных во время сна, спокойного бодрствования, активного ортостаза и дозированной нагрузки (рис. 12) у представителей основных типов дизритмий.

*Прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения ИБС.* Ишемия миокарда у больных ИБС является одной из основных причин, влияющих на уровень автономной регуляции ритма [22, 25, 27, 28, 30]. Характер изменений регуляции СР зависит от локализации и площади ишемических изменений [22, 27, 47, 58]. Хирургическое лечение коронарных сосудов сопровождается восстановлением автономной регуляции [58, 64] после определенного периода в послеоперационном этапе исследования. Однако, степень восстановления зависит от успеха операции и характера послеоперационного периода. Так как непосредственный послеоперационный этап из-за операционной травмы сопровождается сильной активацией гуморальной адренергической системы, вызывающей подавление рефлекторного звена регулирования, ему характерно снижение вариабельности СР ( $\sigma RR = 32$  и  $47$  мс соответственно) и максимальной реакции на АОП ( $\Delta RR_B = 146$  и  $238$  мс соответственно) за счет учащенного СР в покое ( $RR_1 = 891$  и  $1019$  мс соответственно) по сравнению с предоперационным периодом (рис. 13).

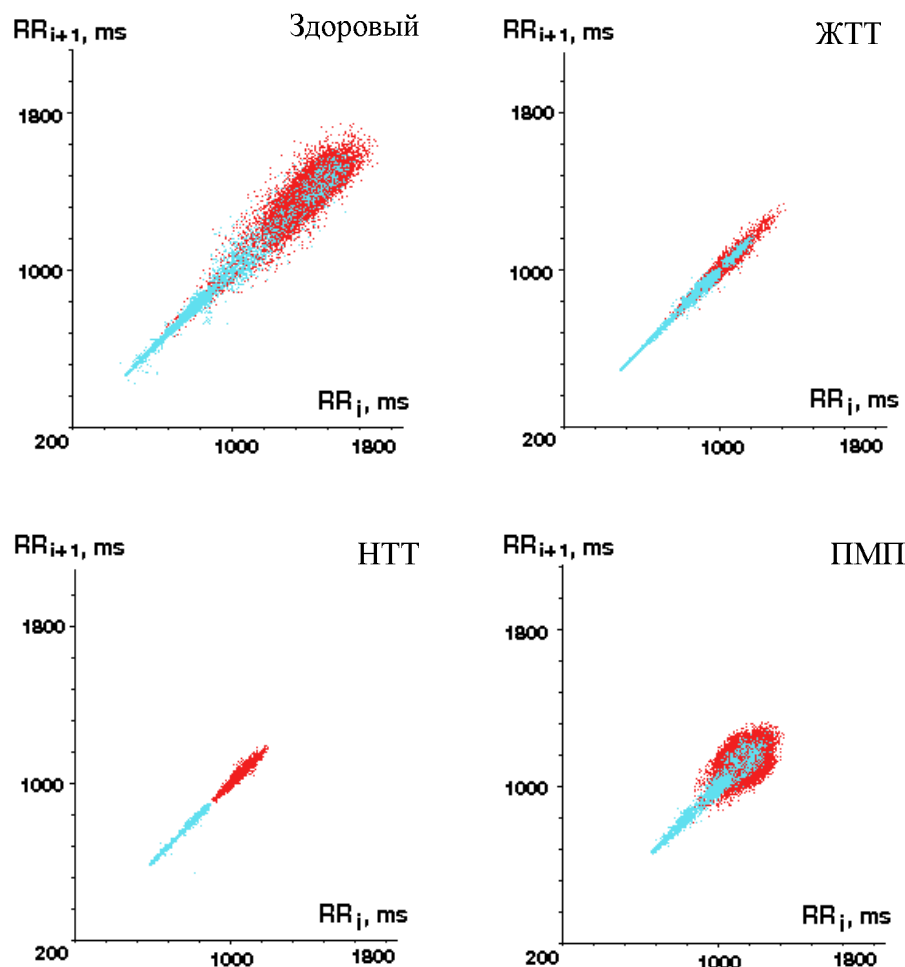


Рис. 12. Примеры различия variability сердечного ритма (диаграммы Пуанкаре) у больных ИБС с наличием разных типов дизритмий: желудочковая транзиторная тахикардия (ЖТТ), наджелудочковая транзиторная тахикардия (НТТ), пароксизмальное мерцание предсердий (ПМП)

Как видно из рисунка 13, динамика послеоперационного восстановления variability зависит от наличия (группа неблагоприятного течения) или отсутствия (группа благоприятного течения) признаков ишемии (в покое или при нагрузке) после операции. Исходный уровень variability СР достигается лишь на 6 - 12 мес. после операции, т.е. после достижения восстановления гемодинамики и физической работоспособности. Однако разница темпа и величины восстановления этих характеристик в группах благоприятного и неблагоприятного течения болезни начинает выявляться по характеристикам variability СР после 3 мес., а по максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B = 204$  и  $279$  мс соответ-

ственно) и вкладу ВЧС (ВЧС = 15 и 27%) она присутствует и на предоперационном этапе. Иными словами, сниженный вклад парасимпатической регуляции СР уже на предоперационном этапе позволяет прогнозировать неблагоприятное течение болезни после операции. Степень ранговой корреляции, например параметра максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ) с наличием благоприятного течения ИБС увеличивается по увеличению послеоперационного периода: до операции ( $R = 0,39$ ), после операции, сразу и через один месяц ( $R = 0,36$ ), после 6 мес. ( $R = 0,62$ ). Иллюстрация примерами течения восстановления variability СР представлена на рис. 14.

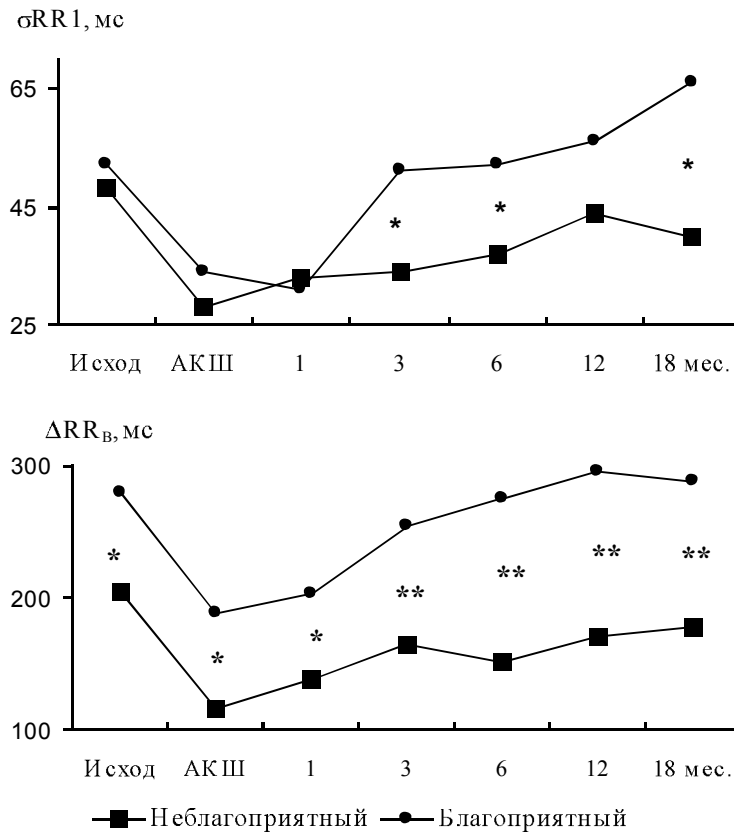


Рис. 13. Динамика характеристик variability CP до и после хирургического лечения больных ИБС в случае благоприятного и неблагоприятного течения болезни на разных этапах наблюдения (\*\*p<0.001; \*\* p<0.01; \* p<0.05)

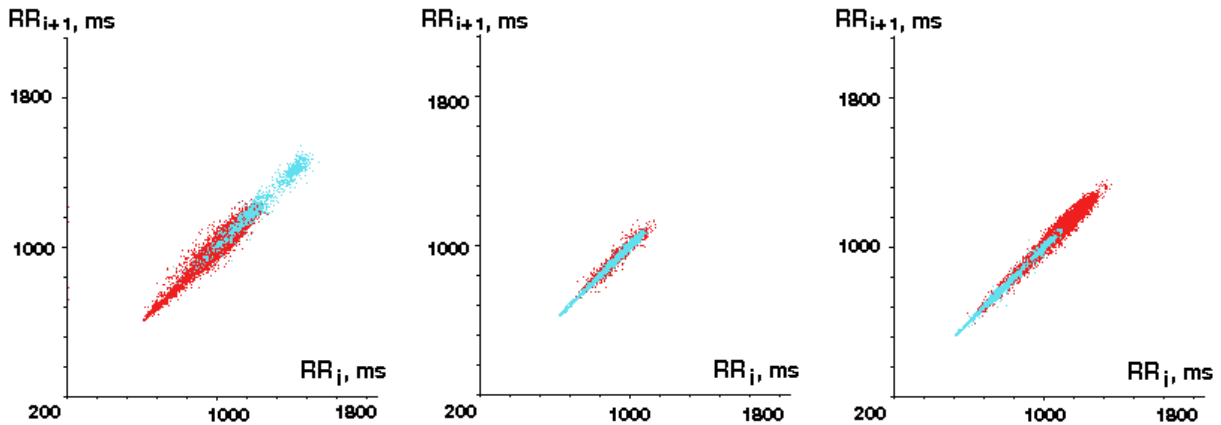


Рис. 14. Пример динамики variability CP (диаграммы Пуанкаре) в случае положительного течения болезни послеоперационного течения ИБС

Таким образом анализ динамики variability CP позволяет прогнозировать не только отдаленные исходы заболевания, но и следить за ходом развития ИБС, прогнозировать направленность его динамики при хирургическом и медикаментозном лечении.

Лечение ингибиторами ангиотензинкон-

вертирующих ферментов (АКФ). Подтверждению этого служит изучение динамики variability CP и гемодинамики в ходе лечения ингибиторами АКФ [49-51, 54], снижающими уровень смертности у больных после ИМ [65, 66]. Лечение ингибиторами АКФ сопровождается нормализацией частоты CP и

его вариабельности, нормализацией гемодинамики и вазопрессорной активации, а также нормализацией объемов и массы полостей сердца, восстановлением физической работоспособности больных ИБС. Однако это в некоторой степени зависит от основной причины

применения медикамента. Иллюстрацией такого воздействия эналаприла может послужить повышение вариабельности СР во время одного года от его назначения (рис. 15), лечившегося по поводу НС.

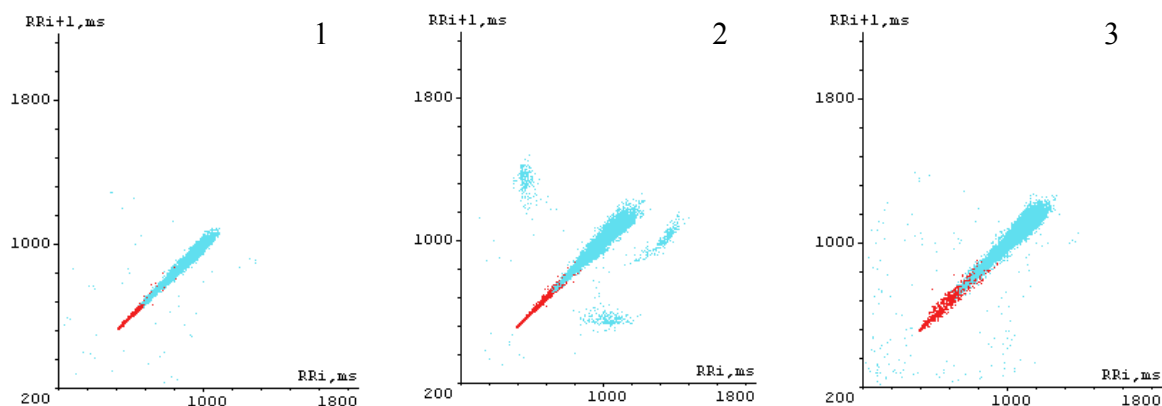


Рис. 15. Динамика вариабельности сердечного ритма (диаграммы Пуанкаре) у больных ИБС при лечении ингибиторами ангиотензин конвертирующих ферментов: 1 - перед лечением, 2 - через 3 месяца лечения, 3 - через 12 месяцев лечения

Время от назначения препарата до восстановления отдельных параметров отличается и зависит от причины назначения медикамента. В общей группе больных (рис. 16) восстановление параметров СР начинается с нормализации реакции СР на физическую нагрузку и повышения физической работоспособности (за 1 мес. от начала лечения) и такое направление этих изменений продолжается в течении года. После 3 месяцев проявляются признаки достоверного снижения конечного-систолического и конечного-диастолического объемов ЛЖ, а также возрастание общей вариабельности СР ( $\sigma_{RR}$ ,  $\sigma_{НЧС}$ ,  $\sigma_{СЧС}$ ). После 6 месяцев дополнительно достоверно возрастает максимальная реакция СР на АОП, а после года - повышение гемодинамики (УОК, МОК), снижение СР и ОПСС в покое, а также уменьшение массы ЛЖ, следуя за дальнейшим положительным изменением вариабельности СР и ФР.

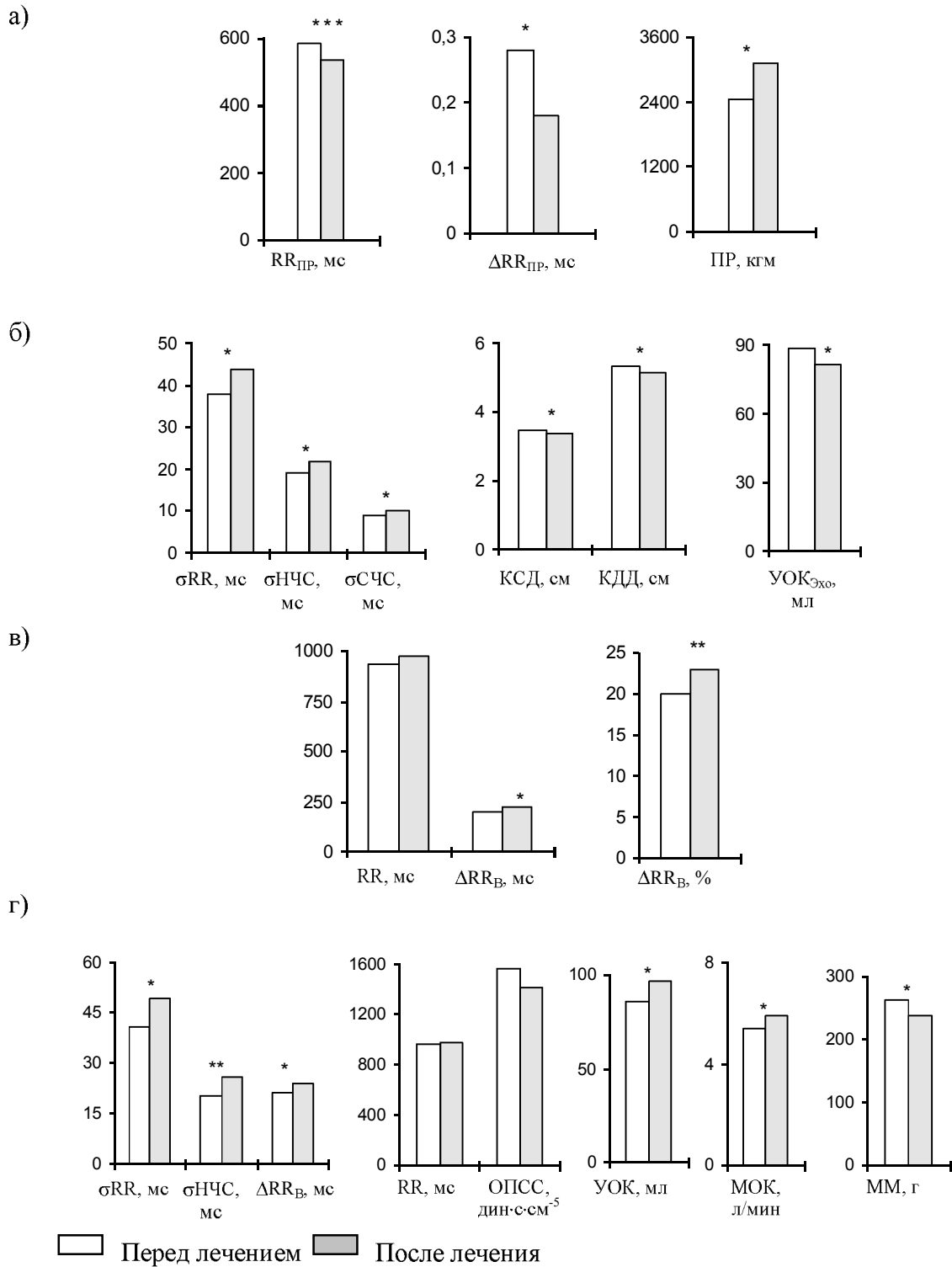
У больных ИБС, когда лечение начато по поводу НС (при наличии увеличенных объемов ЛЖ) после месяца приема медикамента эффект ингибиторов АКФ проявляется лишь в увеличении реакции СР на физическую нагрузку и снижении конечного систолического диаметра ЛЖ, а после 3 месяцев снижается и КСО, КДО, происходит также относительное

снижение вклада ВЧС. Физическая же работоспособность достоверно повышается лишь после повышения фракции выброса ЛЖ (после 6 месяцев), однако существенного повышения вариабельности СР у этой группы больных не обнаружено.

Таким образом, ингибиторы АКФ приводят к нормализации частоты СР и его вариабельности, восстановлению реакции СР на АОП и ФН, уровень которой повышается, а также к нормализации гемодинамики после снижения объемов и массы ЛЖ. Сроки и порядок этих изменений, однако, связаны с основной причиной, по поводу которой назначено лечение. Снижение относительного вклада ВЧС на фоне уменьшения объемов левого предсердия, очевидно связано со снижением роли кардиокардиальных рефлекс в реакции СР. Наблюдение за последовательностью и степенью этих изменений, параллельно изменению общей картины вариабельности СР (Рис. 15), позволяет судить об эффективности АКФ ингибиторов на основные регулируемые параметры сердечно-сосудистой системы.

Базируясь на вышеописанной логике, ранее была представлена классификация ритмограмм по периодической структуре СР [67].





**Рис. 16.** Динамика характеристик сердечного ритма, гемодинамики и характеристик эхокардиограммы при лечении ингибиторами АКФ у больных ИБС: а) - через 1 месяц, б) - через 3 месяца, в) - через 6 месяцев, г) - через 12 месяцев лечения (\*\*\*)  $p < 0.001$ ; \*\*)  $p < 0.01$ ; \*)  $p < 0.05$

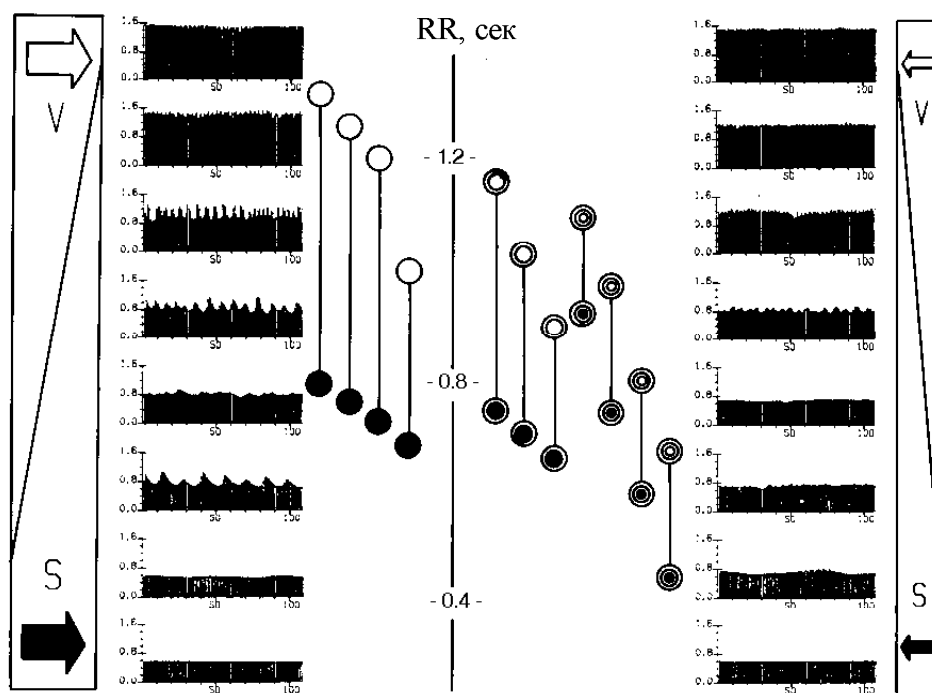


Рис. 17. Соотношение периодической структуры сердечного ритма и диапазона его реакции на физические пробы в зависимости от баланса парасимпатического (V) и симпатического (S) звена регуляции: слева - нормальная регуляция СР; справа - сниженная автономная регуляция у больных ИБС

Как видим (рис. 17) на левой стороне расположены записи ритмограммы, зарегистрированные в стационарных состояниях, распределенные сверху вниз по мере перехода парасимпатического-симпатического баланса от явного превалирования парасимпатического отдела (1-3 записи) через сбалансированное их влияние (4 запись) на превалирование симпатического отдела (2, 5-6 записи) и, наконец, на явное превалирование адренергической гуморальной регуляции (7-8 записи). Такой переход возможен для здоровых лиц в зависимости от функционального состояния, т.е. уровня физического и эмоционального напряжения и т. п. Иными словами хорошо тренированному спортсмену характерно то, что по мере уровня его тренированности или эмоционального состояния, регуляция СР в покое может перейти через выше указанные уровни регуляции СР, тем самым отражая диапазон возможностей адаптации к нагрузкам (указанные справа от записей) в зависимости от состояния соотношений парасимпатического - симпатического баланса (в спокойном состоянии).

На правой стороне рисунка (рис. 17) представлены записи ритмограмм больных, зарегистрированные в состоянии покоя. Они, как бы, напоминают таковые, представленные на ле-

вой стороне рисунка, т.е. отражают тот же переход от превалирования парасимпатического отдела (1-3) через сбалансированный вклад обеих (4) и превалирование симпатического и гуморального адренергического (5-8) звена регулирования, но на фоне количественно сниженного влияния всех уровней регуляции (снижение уровня variability СР) особенно рефлекторного (парасимпатического и симпатического) звена при относительном превалировании гуморального звена регулирования СР. Иными словами, эта картина является отражением снижения возможностей адаптации к нагрузкам (слева от правой последовательности записей) в зависимости от того какое звено (холинергическое или адренергическое) превалирует: в первом случае наблюдается сниженная частота СР в пиковых точках физических проб, например, АОП, а во втором случае - учащение СР в покое.

Такая интерпретация различий по записям ритмограмм может быть сопоставлена с кривой регрессии соотношения величины артериального давления к интервалам RR (по Коху). Левая сторона последовательности записей соответствует изменению отделов автономной регуляции на участке линейных соотношений между ними с возможным достижением на-

сыщения (1 и 8-е записи) соответственно на холинергическом или адренергическом уровне. В то время последовательность на правой стороне таковых, характерная для случаев сниженной дисперсии СР (соответственно снижению чувствительности барорефлекса) у больных, также с возможным переходом на уровни насыщения в зоне холинергического (верхняя кривая) или адренергического (внизу) регулирования, однако, из-за относительно большого снижения противоположного звена регулирования. Это как бы сниженная чувствительности барорефлекса в случае гипертензии или недостаточности левого желудочка сердца. Примерами таких явных различий были больные ИБС с наличием пароксизмального мерцания предсердий и транзиторной желудочковой тахикардии, соответственно (рис. 12). Однако такого рода интерпретация нуждается в подтверждении на основе параллельного анализа вариабельности СР и чувствительности барорефлекса у тех же больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выше изложенные результаты показывают, что в случае хронической формы ИБС, как и сразу после перенесенного острого ИМ, возможно прогнозирование развития кардиальной смерти на отдаленный период течения болезни, используя для этого аналогичные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы. Среди основных характеристик достоверно значимыми оказались характеристики снижения вариабельности СР, особенно отражающие снижение роли парасимпатического отдела и относительное повышение роли адренергической-вазопресорной активности на уровне регуляции СР и сосудов, а также снижение чувствительности барорефлекса и депрессия инотропной функции. К такому состоянию приводит появление ишемии миокарда и развитие хронической недостаточности ЛЖ, связанной с процессом ремоделинга сердца приводящим к увеличению конечных объемов ЛЖ и его массы. Эти изменения параметров сердца, очевидно, приводят к переходу на превалирование кардио-кардиальных рефлексов перед барорефлексом у части больных и ответственны за дополнительное снижение уровня автономной регуляции СР. Наиболее очевидно на это указывает зависимость уровня снижения автономной регуляции от степени недостаточности ЛЖ. Наличие сопутствующего диабета, из-за развивающейся нейропатии, еще более усугубляет этот процесс дополнительно выключая парасимпати-

ческую регуляцию СР. Гипертензия, очевидно через снижения чувствительности барорефлекса и повышение массы ЛЖ в связи с развитием гипертрофии ЛЖ сердца, имеет дополнительное влияние на автономную регуляцию СР. Таким образом характеристики вариабельности СР позволяют получить достаточно точную картину нарушения автономной регуляции СР, т.е. отличить случаи, где доминирует выключение парасимпатического влияния на регуляцию СР, и случаи, когда доминирует поражение барорефлекса. Развития таких крайних типов нарушения регуляции отражают характер автономной регуляции у больных ИБС с наличием желудочковой транзиторной дизритмией и больных с наличием транзиторного мерцания предсердий. В первом случае, близком таковому умерших больных (если рассматривать это в контексте кривой регрессии барорефлекса), возможно предположение перехода регулирования на доминирование симпатического звена, а во втором случае - на превалирующее влияние парасимпатического отдела, однако в количественном отношении в обоих случаях рефлекторная регуляция снижена [56, 67].

Различие динамики вариабельности СР у больных с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного течения после реконструкции коронаров позволяет утверждать, что такое исследование пригодно для прогнозирования не только отдаленных исходов болезни, но и ее течения, а также для оценки эффективности хирургического и медикаментозного лечения, что иллюстрируют результаты лечения АКФ ингибиторами. Наиболее чувствительными параметрами, указывающими на выключение парасимпатической регуляции СР являются учащение СР в покое, доминирующее снижение высокочастотной компоненты (ВЧС) спектра СР, на фоне снижения общей дисперсии ( $\sigma_{RR}$ ), а также уменьшение максимальной реакции СР на АОП ( $\Delta RR_B$ ). Участие компонента подавления чувствительности барорефлекса отражает сниженная пиковая частота СР при АОП ( $RR_B$ ), коррелирующая с БРС (особенно в случае брадикардии). Таким образом комплекс неинвазивных параметров вариабельности и частоты СР в покое и при АОП, характеристик гемодинамики, параметров объемов и массы сердца, позволяет не только прогнозировать течение болезни, но и понять некоторые механизмы нарушения регуляции СР у конкретного больного.

В заключении можно утверждать, что от-

рицательные исходы ИБС (кардиальную смерть), как и после острого ИМ, в ходе ее хронического течения позволяет прогнозировать комплекс характеристик СР, отражающих снижение вклада парасимпатической регуляции СР и подавления инотропной функции, как результата процесса ремоделинга миокарда ЛЖ сердца. Наличие дизритмий, особенно желудочковых, появляется на фоне близкой к вышеуказанной картине регуляции СР. Развитие хронической недостаточности ЛЖ, по мере ухудшения клинической картины, приводит так же к аналогичным изменениям с допол-

нительными косвенными признаками снижения чувствительности барорефлекса. Картина variability СР зависит как от степени развития ИБС, так и от осложнений или сопутствующих заболеваний, влияющих на отдельные параметры в зависимости от механизма и звена поражения регуляции СР. Таким образом динамика variability СР позволяет судить о тенденциях течения болезни и эффективности лечения (медикаментозного и хирургического), а также прогнозировать отдаленные результаты, т.е. риск кардиальной смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. La Rovere M.T., Bigger J.T.Jr, Marcus F.I. et.al. // ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 1998. Vol. 14. №. 351(9101). P. 478.
2. Oliveira M., Staunton A., Camm A.J., Malik M. // Pacing Clin. Electrophysiol. 1998. Vol. 21. P. 603.
3. Bigger J.T., Fleiss J., Steinman R.C., et.al. // Circulation. 1991. Vol. 85. P. 164.
4. Eckberg D.L., Drabinsky M., Braunwald E. // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. P. 877.
5. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T., et.al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1991. Vol. 18. P. 687.
6. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et.al. // Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 59. P. 256.
7. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S., et.al. // Am. J. Cardiol. 1987. Vol. 60. P. 1239.
8. Žemaitytė D., Brožaitienė J. // Third USA - USSR joint symposium.- Sudden Cardiac Death. 1984.
9. Ewing D.J. // Clin. Cardiol. 1991. Vol. 14. P. 683.
10. Billman G.E., Schwartz P.J., Stone H.L. // Circulation. 1982. Vol. 66. P. 874.
11. Eckberg D.L., Sleight P. // In Human Baroreflexes in Health and Disease. Oxford. 1992. P. 303.
12. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba - Badiale M. et.al. // Circulation. 1988. Vol. 78. P. 969.
13. La Rovere M.T., Specchia G., Mortara A. et.al. // Circulation. 1988. Vol. 78. P. 816.
14. Bigger J.T. Jr., La Rovere M.T., Steinman R.C., et.al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14. P. 1511.
15. Odemuyiwa O., Malik M., Farrell T., et.al. // PACE. 1991. Vol. 14. P. 1986.
16. Bosner M.S., Kleiger R.E. // Heart Rate Variability / Ed. M. Malik, A.J. Camm.- Armonk, N.Y., Futura Publishing Company Inc., 1995. P. 331.
17. De Ferrari G.M., Vanoli E., Schwartz P.J. // Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 612.
18. Lown B., Verrier R.L. // N. Engl. J. Med. 1976. Vol. 294. P. 1165.
19. Schwartz P.J., Billman G.E., Stone H.L. // Circulation.- 1984. Vol. 69. P. 780.
20. Warner M.R., Zipes D.P. // Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 261.
21. Waxman M.B., Cameron D., Wald R.W. // Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz.- Armonk, N.Y., 1994. P. 579.
22. Webb S.W., Adgey A.A., Pantridge J.F. // Br. Med. 1972. Vol. 3. P. 89.
23. Zipes D.P., Miyazaki T. // Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside / Ed. D.P. Zipes, J. Jalife.- Philadelphia, 1990. P. 312.
24. Zipes D.P., Lewy M.N., Cobb L.A. et.al. // Circulation. 1987. Vol. 76. P. 1.
25. Barber M.J., Mueller T.M., Henry D.P. et.al. // Circulation. 1983. Vol. 67. P. 787.
26. Жемайтите Д. Статический анализ деятельности сино-аурикулярного узла в норме и патологии // Математические методы анализа сердечного ритма. М. 1968. С. 80.
27. Zipes D.P. // Circulation. 1990. Vol. 82. P. 1093.
28. Trimarco B., Cherchia S., Lembo G. et.al. // Circulation. 1990. Vol. 81. P. 1792.
29. De Ferrari G.M., Vanoli E., Stramba-Badiale M. et.al. // Am. J. Physiol. 1991. Vol. 261. P. H63.
30. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R., et.al. // Circulation. 1991. Vol. 83. P. 945.
31. Chen J.S., Wang W., Bartholet T., et.al. // Circulation. 1991. Vol. 83. P. 260.
32. Ellenbogen K.A., Mohanty P.K., Szentpetery S., et.al. // Circulation. 1989. Vol. 79. P. 51.
33. Stefanelli Th., Bergler-Klein J., Globits S. et.al. // Eur. Heart. J. 1992. Vol. 13. P. 902.
34. Takase B., Kurita A., Noritake M. et.al. // J. of Electrocardiol. 1992. Vol 25. P. 79.
35. White C.W. // Am. J. Physiol. 1981. Vol. 240. P. H793.
36. White C.W. // Am. J. Physiol. 1981. Vol. 241. P. H778.
37. Casolo G.C., Stroder P., Sulla A. et.al. // J. Heart Failure. 1993. Vol. 1. P. 507, Abstract.
38. Dibner-Dunlap M.E., Thames M.D. // Circulation Research. 1989. Vol. 65. P. 1526.
39. Bristow J.D., Honour A.J., Pickering G.W., et.al. // Circulation. 1969. Vol. 39. P. 48.
40. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. et.al. // J. Hypertense. 1988. Vol. 6. P. 711.
41. Mancia G., Parati G., Pomidossi G., et.al. // Hypertension. 1986. Vol. 8. P. 147.
42. Watkins P.J., Mackay J.D. // Ann. Intern. Med. 1980. Vol. 92(Part 2). P. 304.

43. Takase B., Kurita A., Noritake M. et.al. // J. of Electrocardiol. 1992. Vol. 25. P. 79.
44. Wieling W., Borst C., Van Brederode J. F. // Clin. Sci. 1983. Vol. 64. P. 581.
45. Eckberg D.L., Harkins S.W., Fritsch J.M. et.al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients // J. Clin. Invest. 1986. Vol. 78. P. 366.
46. Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M. et.al. // Circulation Research. 1991. Vol. 68. P. 1471.
47. Miyazaki T., Zipes D.P. // Circulation Research. 1989. Vol. 64. P. 437.
48. Vatner S.F., Higgins C.B., Braunwald E. // Cardiovasc. Res. 1974. Vol. 8. P. 153.
49. Dambrink J.H., Tuininga Y.S., van Gilst W.H. et.al. // CATS Investigators. Captopril and Thrombolysis Study. Br. Heart J. 1994. Vol. 72. P. 514.
50. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A. et.al. // Coron. Artery Dis. 1997. Vol. 8. P. 517.
51. Zhang Y.H., Song Y.C., Zhu J. et.al. // Am. J. Cardiol. 1995. Vol. 76. P. 1045.
52. Žemaitytė D., Varoneckas G., Ožeraitis E., Zakarevičius L., Valvoniene V. // Proceedings of the IX International Conference on Electrical Bio-Impedance In conjunction with the European Community Concerted Action on Impedance Tomography / Eds E. Gersing, M. Schaefer. Heidelberg, Germany, September 29-30. 1995. P. 192.
53. Žemaitytė D., Varoneckas G., Plauška K. et.al. // Int. J. Psychophysiology. 1986. Vol. 4 P. 129.
54. Žemaitytė D., Varoneckas G., Dilkaitė V., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
55. Dilkaitė V., Varoneckas G., Martinkėnas A., Žemaitytė D. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1997. Vol. 4. № 1.
56. Žemaitytė D. // Физиология Человека. 1989. №15.- С. 30-47.
57. Žemaitytė D., Varoneckas G., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
58. Žemaitytė D., Varoneckas G., Žiliukas G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1998 (В печати).
59. Randall W.C., Ardell J.L. // Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside / Ed. D.P.Zipes, J.Jalife. Philadelphia, 1990. P. 291.
60. Warner M.R., Zipes D.P. // Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications / Ed. M.N. Levy, P.J. Schwartz. Armonk, N.Y., 1994. P. 261.
61. Alessi R., Nusynowitz M., Abildskov J.A. et.al. // Am. J. Physiol. 1958. Vol. 194. P. 406.
62. Corr P.B., Yamada K.A., Witkowski F.X. // The Heart and Cardiovascular System. Vol. II / Ed. H.A.Fozzard, E.Haber, R.B.Jennings et.al. New York, N.Y., Raven Press, 1986. P. 1343.
63. Žemaitytė D., Valytė G. // Lithuanian Journal of Cardiology. 1997. Vol. 4. № 2. P. 11.
64. Žemaitytė D., Žiliukas G., Varoneckas G., et.al. // Medicina. 1998. Vol. 34. №. 11. P. 1079.
65. Sigurdson A., Sweberg K. // Eur. Heart J. 1994. Vol. 127. P. 14.
66. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et.al. // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327.P. 669.
67. Жемайтите Д. Вегетативная регуляция синусового ритма сердца у здоровых и больных // Анализ сердечного ритма / Под ред. Д.Жемайтите, Л. Телькниса. Вильнюс. 1982. P. 22-32.

## КЛІНІЧНО-ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ ФОРМОЮ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

*Д. Жемайтите*

Каунаський медичний університет

Інститут психофізіології і реабілітації, Паланга, Литва

---

### РЕЗЮМЕ

У статті подані результати аналізу варіабельності серцевого ритму (СР) у хворих хронічною формою ІХС у контексті пошуку інформативних характеристик для прогнозування перебігу хвороби і її результатів на базі дослідження 297 здорових і 4561 хворих на ІХС (у віці від 20 до 84 років). Аналіз варіабельності СР проводився, використовуючи визначення основних компонентів енергетичного спектра інтервалів RR, реакцію СР на комплексне тестування (активний ортостаз, велоергометрія, сон), методи аналізу нелінійних динамічних процесів і визначення сенситивності барорефлексу. Показано, що картина варіабельності СР залежить від ступеня розвитку ІХС і від ускладнень чи супровідних захворювань, що впливають на окремі параметри СР у залежності від механізму і ланки поразки регуляції СР. Ступінь зниження варіабельності залежить також від погіршення стану серцево-судинної системи, особливо розвитку хронічної недостатності серця. Зміна варіабельності серця в основному залежить від підвищення відносного впливу гуморально-метаболическої ланки регуляції СР, за рахунок зниження нервової рефлекторної, особливо парасимпатичної ланки. У такий спосіб динаміка варіабельності СР дозволяє судити про тенденції перебігу хвороби й ефективності лікування. Як і після гострого інфаркту міокарда, у випадку хронічної ІХС можливе використання комплексу характеристик варіабельності СР, що відбивають парасимпатичну ланку регуляції, для прогнозування кардіальної смерті.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, ІХС, кардіальна смерть, прогноз перебігу хвороби, інформативні характеристики

## **CLINICO-PHYSIOLOGIC SIGNIFICANCE OF HEART RATE VARIABILITY IN CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE**

*D. Zemaityte*

Institute Psychophysiology & Rehabilitation c/o Kaunas University of Medicine, Palanga, Lithuania

---

### **SUMMARY**

The paper represents of the results of analysis of heart rate variability (HRV) in patients with chronic ischemic heart disease (IHD) in the context of search for informative characteristics for prognoses of IHD development and its end-points based on data of 297 healthy subjects and 4561 IHD patients (pts) (range of age was 20-84yr's). HRV was analyzed by means of calculation of HR power spectrum, HR responses to complex of tests (active orthostatic test, bicycle ergometry, night sleep), non-linear dynamics analysis methodology and baroreflex sensitivity. There was shown, that the pattern of HRV depend on level of development of IHD and its complications or leading pathology, having an impact to HR parameters due changes of mechanism and particular point of influence to HR autonomic control. The level of impact depends of the changes in cardiovascular functional state, particularly of development of congestive heart failure. HRV changes were dependent on increase of an impact of humoral-metabolic HR control due to depression of nervous reflex control, particularly parasympathetic one. Because of that, changes of HRV in IHD pts enable to follow the tendencies of development and treatment efficacy. As it was shown for myocardial infarction, in chronic IHD pts, there were possibility to use HRV characteristics, reflecting parasympathetic control, for cardiac death prognoses.

**KEY WORDS:** of heart rate variability, ischemic heart disease, cardiac death, prognoses, informative parameters

*УДК 612.2:612.176*

## **RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA (RSA): NONINVASIVE MEASURE OF PARASYMPATHETIC CARDIAC CONTROL IN NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSIVES AND THE INFLUENCE OF ABDOMINAL BREATHING**

*J. Srinivasa, M. Ramesh Bha., M.R. Prabha Adhikari*

Department of Physiology, Kasturba medical college, India

---

### **SUMMARY**

**Introduction:** Respiratory sinus arrhythmia is a valuable tool for determining autonomic nervous system control of cardiovascular function and an important index of autonomic nervous system pathology

**Objectives:** The present study was conducted to compare the amplitude of respiratory sinus arrhythmia (expressed as Heart rate variability) in normotensive individuals and freshly diagnosed hypertensive subjects and to detect any influence of abdominal breathing in freshly diagnosed hypertensives

**Materials and Methods:** 50 Normotensive and 50 age matched hypertensive subjects were selected for the study. The subjects were instructed to breathe normally for first minute then during the second minute, subjects were requested to do conventional deep breathing using chest muscles (Intercostals chiefly). The subjects then performed abdominal breathing during the third minute, while electrocardiogram (ECG) in limb lead was being recorded and changes in heart rate was manually measured.

**Results:** The mean heart rate variability of newly diagnosed hypertensives was  $6.30 \pm 1.11$  for normal breathing,  $12.48 \pm 1.64$  for conventional deep breathing and  $15.56 \pm 2.54$  for abdominal breathing and mean heart rate variability of normotensive subjects was  $8.10 \pm 2.25$  ( $P < 0.0001$ ) for normal breathing,  $18.08 \pm 5.12$  ( $P < 0.0001$ ) for deep breathing using chest muscles and  $20.68 \pm 6.28$  ( $P < 0.0001$ ) for abdominal breathing.

**Discussion and Conclusion:** The newly diagnosed hypertensive subjects had significantly reduced heart rate variability (amplitude of RSA) compared to age matched controls, which improved with abdominal breathing. Thus the deleterious effect of reduced HRV can be reversed to an extent through proper abdominal breathing in the hypertensive subjects as well as in controls as shown in our study.

**KEY WORDS:** heart rate variability, newly diagnosed hypertension, respiratory sinus arrhythmia, abdominal breathing