

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ТАХИКАРДИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ VERY LOW FREQUENCY ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Флейшман А.Н.¹, Мартынов И.Д.¹, Петровский С.А.¹, Кораблина Т.В.²

¹ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк

² Сибирский государственный индустриальный университет, г. Новокузнецк

РЕЗЮМЕ

Исследованы физиологические механизмы развития синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ, POTS) на основе анализа сложной спектральной структуры вариабельности ритма сердца (ВРС), ее нелинейного поведения во взаимосвязи с энергетикой колебаний, барорефлекторной и парасимпатической активностью. Исследования проведены в несколько этапов.

Первый этап. Разработана методика спектрального анализа отдельных компонентов Very Low Frequency (VLF). На основе сравнительных данных быстрого преобразования Фурье с фильтрами Уэлча, авторегрессии, непрерывного вейвлет-анализа и преобразования Гильберта–Хуанга впервые показано, что VLF имеют отдельные 200-, 100- и 50-секундные колебания (VLF200, VLF100, VLF50).

Второй этап. Для оценки физиологических свойств выделенных колебаний проведен анализ структуры VLF в трех группах пациентов (100 человек): 1) с преобладанием парасимпатической активности (HF) в спектре ВРС, 2) с доминированием 10-секундных ритмов (LF), 3) с выраженной депрессией энергетики всех компонентов спектра. Установлено, что отдельные компоненты VLF (VLF100 и VLF50) обладают определенной устойчивостью и независимостью от изменений периферических вегетативных показателей (LF/HF) при нагрузках малой интенсивности.

Третий этап. Проведены исследования при активной ортостатической пробе у 20 лиц с ортостатической тахикардией в сравнении с контрольной группой – 20 человек без тахикардии.

Проанализированы особенности структуры VLF (VLF100 и VLF50) отдельно и в сочетании с LF и HF, а также частотой пульса и артериальным давлением у лиц с ортостатической тахикардией с преобладанием парасимпатической активности в условиях функциональных проб малой интенсивности (seven-test, углубленное дыхание) и при активной ортостатической пробе. На основе проведенных исследований сделаны выводы о том, что отдельные компоненты в структуре VLF (VLF100, VLF50) могут демонстрировать реципрокные взаимоотношения при нагрузке между собой и по отношению LF/HF и играют адаптивную роль в механизмах вегетативного обеспечения. Выявлено важное значение VLF и ее компонентов – 100- и 50-секундных колебаний – при ортостазе в прогнозе развития ортостатической тахикардии. У пациентов с вегетативными нарушениями при высоком уровне мощности VLF100 или высоких показателях VLF50 тахикардия не развивалась, т.е. в этом случае VLF и ее составные части выполняют важную адаптивную функцию, а низкие показатели VLF50, наоборот, способствуют ортостатической тахикардии. В предложенной модели нисходящего нейросоматического контроля вегетативной регуляции ВРС важную роль играют как собственно нейрогенные пути регуляции, так и нейро-гормонально-метаболические пути, проявляющиеся в сложной структуре VLF. Рассматривается выбор путей и оптимальных нейросоматических моделей регуляции при СПОТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатическая тахикардия, сложная структура Very Low Frequency, нелинейная динамика, вариабельность ритма сердца, дисавтономия, ортостаз, модели анализа.

Введение

Синдром постуральной ортостатической тахикардии – СПОТ (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome – POTS) – достаточно распространенная патология. СПОТ является одним из проявлений вегетативной

дисфункции, или дисавтономии, [1] и соответствует в номенклатуре классификации болезней разделу МКБ-9, классу 337.9. – автономной дисфункции. В США в связи с СПОТ в год обращаются за медицинской помощью около 500 000 человек [2]. По тяжести состояния – от легких проявлений до потери трудоспособности. Диагностическим критерием СПОТ является наличие хронических симптомов нарушений

✉ Флейшман Арнольд Наумович, тел.: 8 (3843) 79-66-54, 8-905-963-8152; e-mail: anf937@mail.ru

ортостатической устойчивости или толерантности к переходу в вертикальное положение тела. Сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30 уд/мин и более или учащением пульса свыше 120 уд/мин при отсутствии ортостатической гипотензии (когда артериальное давление (АД) падает более чем на 20/10 мм рт. ст.).

Количество исследований СПОТ за последнее время резко возросло, преимущественно за рубежом. Сделана попытка найти согласие в определении трех синдромов дисавтономии, развивающихся при ортостазе: ортостатической гипотензии, нейрогенно опосредованных обмороков и синдрома постуральной ортостатической тахикардии [3], хотя между ними может быть патогенетическая общность.

В 2012–2013 гг. было опубликовано несколько обзорных работ, посвященных СПОТ [2, 4], в которых рассматриваются проблемы дефиниций СПОТ, клинико-физиологические особенности, характерные для пациентов с дисавтономией: дистальный ангидроз, антитела к рецепторам ацетилхолина, увеличение норадреналина в положении стоя по сравнению с контрольной группой, гиповолемия у некоторых пациентов. Указывается, что в происхождении этих признаков важную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, которая отражается в показателях Very Low Frequency (VLF) [5]. Обсуждается проблема коррекции этих патологических процессов, включая физическую тренировку, лекарственную терапию, диету. Краткий обзор зарубежных работ был также опубликован Д.В. Дупляковым и соавт. в журнале «Вестник аритмологии» [6], где рассматриваются возможные механизмы развития синдрома ортостатической тахикардии: нейропатический, гиперadrenergический, генетический, гиповолемический. В дополнение к перечисленным механизмам на Международном симпозиуме по нарушениям вегетативной нервной системы (США, октябрь 2013 г.) обсуждались и аутоиммунные основы, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, возрастные и гендерные аспекты этой проблемы. Различают также первичные идеопатические СПОТ, когда причина не известна, и вторичные. Таким образом, механизмы развития СПОТ остаются не до конца изученными.

Регуляцию ЧСС осуществляет прежде всего вегетативная нервная система. Наиболее эффективным методом ее анализа сегодня является оценка вариабельности ритма сердца (ВРС).

При многолетнем изучении практических приложений анализа ВРС были разработаны международные рекомендации по методике исследования [7]. В частности, было рекомендовано по крайней мере 4 частотных

диапазона для оценки функционального состояния человека (0,15–0,4 Гц – дыхательный диапазон, вагусная активность (HF); 0,05–0,15 Гц – 10-секундные ритмы, отражающие барорецепторную регуляцию (LF); 0,04–0,004 Гц – диапазон очень медленных колебаний (VLF); диапазон Ultra Low Frequency (ULF) (менее 0,004 Гц)), физиологическая значимость которых была наименее изучена.

Установлено, что физические свойства диапазона VLF имеют свои особенности. В частности, при изучении фрактальных свойств ВРС было выявлено, что для диапазона очень медленных частот (менее 0,01 Гц) соотношение амплитуды и частоты подчинялось экспоненте Херста (Hurst exponent) [8]. Угол наклона экспоненты может изменяться при различных физиологических условиях. Переход от очень медленных волновых процессов к колебаниям более быстрым в динамике ВРС рассматривался в виде мультифрактальных каскадов, так как различные части ВРС имели различные шкалированные нелинейные свойства [9].

Чаще спектр Фурье может быть использован лишь в сериях с линейными, монофрактальными характеристиками. Трудности в оценке мультифрактальных сигналов, в частности ВРС, преодолеваются с помощью вейвлет-преобразования [10].

При клиническом использовании ВРС диапазон VLF оказался прогностически значимым. Многочисленные исследования этого диапазона выявили большое разнообразие функций организма, которые отражаются в показателях этого диапазона [5, 11–14], и его значимость в прогнозе смерти после инфаркта миокарда [15], осложнений родов [16], внезапной смерти [17] и развитии энергодефицитных состояний при сахарном диабете 2-го типа [18].

Важными шагами в изучении VLF были разработка классификации ВРС по энергетическим показателям, определение нормированного «коридора» вариабельности и оценка роли этой классификации в клиническом прогнозе [14, 19].

В генезе происхождения этого диапазона и отражения физиологически значимых процессов в свое время сыграли очень большую роль найденные зависимости VLF-диапазона от терморегуляции, концентрации ренин-ангиотензина [5, 12]. Исследования происхождения VLF опубликованы в работе [13], в которой рассматривается парасимпатическое происхождение VLF, и в работе [20], где оценивается генез VLF-колебаний АД от циркулирующих катехоламинов, т.е. адренергическое происхождение. Установлена связь VLF с энергодефицитными, иммунными, а также кислород-зависимыми процессами, психоэмоциональ-

ными состояниями [14, 19]; определено участие VLF в адаптационных процессах после рабочей нагрузки и адаптации к изолирующим средствам индивидуальной защиты [21]. Наиболее важные исследования связывают VLF с метаболическими, иммунно-гормональными изменениями [14, 22]. В последнем десятилетии появился цикл работ, изучавших взаимоотношения вегетативной регуляции ВРС и психических функций организма. В частности, найдена взаимосвязь депрессивных состояний с вегетативной депрессией ВРС в области ULF и VLF и генетическая основа этой связи [23]. Супрасегментарная нейрогенная основа регуляции отдельными компонентами спектра ВРС показана в [24, 25].

Такое многообразие функций, которое отражается в этом диапазоне, требует более подробного методического изучения. Подобная возможность появилась с использованием усовершенствованных методов быстрого преобразования Фурье (БПФ) (метод Прони) и новых – непрерывного вейвлет-анализа, преобразований Гильберта–Хуанга [26].

Применение этих методов дало первые предварительные результаты, указывающие на то, что LF-диапазон является двухкомпонентным [27], а диапазон VLF – двухкомпонентным [28] или трехкомпонентным [29].

Физиологическое значение свойств и нелинейного поведения динамики новых выделенных поддиапазонов VLF ранее не изучалось.

Цель исследования – изучить физиологические механизмы синдрома постуральной ортостатической тахикардии на основе усовершенствования методов оценки автономной дисфункции и вариабельности ритма сердца.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 100 человек различного возраста, включая 20 здоровых молодых женщин 18–24 лет и 56 человек с различной функциональной неврологической патологией (вегето-сосудистой дистонией (ВСД), ортостатической тахикардией, нейровегетативными кризами), а также начальными проявлениями соматических заболеваний (артериальной гипертонией).

Все обследованные лица были классифицированы по следующим признакам: устойчивое вагусное преобладание (HF) – у лиц преимущественно молодого возраста (от 12 до 30 лет), доминирование 10-секундных ритмов (LF) (средний возраст – 24 года), выраженное снижение энергетики всех компонентов спектра ВРС (средний возраст – 43 года). Подобное деление отражало устойчивые конституциональные

или же клиничко-медленноволновые синдромологические признаки [29]. Группы сформированы из случайной выборки обследованных (1500 человек).

Регистрация ВРС проводилась по известной схеме, включающей оценку исходного состояния, функциональную пробу seven-test (обратный счет от 500 с шагом 7), отдых-1, углубленное диафрагмальное дыхание и отдых-2. Всего регистрировалось 1280 циклов R–R-интервалов кардиоциклов. Анализ ВРС включал как традиционные показатели: дисперсию, спектральные Фурье-показатели БПФ с окнами, так и нелинейные: детрентный флуктуационный анализ (DFA), аппроксимированную энтропию, фазовые портреты. Для характеристики феноменов ВРС на нагрузках также были использованы: непрерывный вейвлет-анализ и преобразования Гильберта–Хуанга. Выделялись следующие диапазоны анализируемых частот спектра ВРС для их количественной оценки: $0,01 \pm 0,005$; $0,02 \pm 0,005$; $0,1$ ($0,08–0,12$ Гц); $0,15–0,35$ Гц. Диапазон в области $0,005 \pm 0,001$ оценивался в длинных записях визуально в спектре при непрерывном вейвлет-анализе и преобразованиях Гильберта–Хуанга.

Исследование включает три этапа: методический, физиологический и клинический.

На методическом этапе исследования проанализирована спектральная структура волновых процессов VLF-диапазона ВРС у 20 здоровых человек молодого возраста. Используются четыре различных алгоритма спектрального анализа: Фурье-анализ с окнами Уэлча, авторегрессия, непрерывный вейвлет-анализ, преобразование Гильберта–Хуанга. Получены схожие результаты, подтверждающие трехкомпонентную структуру VLF вариабельности ритма сердца.

На рис. 1 приведены динамические частотные спектры ВРС здоровой женщины 22 лет, построенные по 1024 R–R-интервалам и полученные с помощью вейвлет-преобразования и преобразования Гильберта–Хуанга. Трехкомпонентный спектр VLF хорошо визуально просматривается как при анализе с помощью преобразования Гильберта–Хуанга (рис. 1, а), так и при вейвлет-анализе (рис. 1, б).

Непрерывное вейвлет-преобразование (НВП) выглядит следующим образом:

$$Wf(a, b) = \frac{1}{a} \int_{-T}^T f(t) y_{a,b} \frac{\chi t - b_{II}}{a} \frac{dt}{III} \quad (1)$$

Таким образом, $Wf(a, b)$ содержит информацию о временных (или пространственных) и частотных свойствах сигнала одновременно (рис. 2, а).

При визуализации результатов вейвлет-анализа по горизонтальной оси отложено время, в течении которого регистрировалась ритмограмма, по вертикальной оси

отложена псевдочастота (Гц), соответствующая масштабирующей переменной a вейвлета (в соответствии с формулой (1)), а цвет области как раз и определяется значениями коэффициентов $Wf(a, b)$.

Преобразование Гильберта–Хуанга представляет собой сначала декомпозицию сигнала на так называемые эмпирические моды (EMD – empirical mode decomposition), а затем нахождение спектра Гильберта (HSA). ННТ – это частотно-временной анализ данных, особенностью которого является то, что он не требует априорного функционального базиса. Базисные функции получают непосредственно из данных. Спектр представляется в частотно-временной области.

Результаты анализа области VLF с использованием преобразования Гильберта–Хуанга близки к результатам, полученным с использованием вейвлетов. Здесь также по горизонтальной оси отложено время, по вертикальной оси – значения частот, присутствующих в спектре (рис. 2, б).

Таким образом, колебательные процессы в области 50, 100 и 200 с в диапазоне VLF (от 0,004 до 0,04 Гц) отдельно регистрировались при сравнительном использовании Фурье-анализа, авторегрессии, непрерывном вейвлете и преобразованиях Гильберта–Хуанга, а также в выборках длительностью 250, 500 и 1000 кардиоинтервалов.

Физиологические аспекты исследования отдельных компонентов VLF были сопряжены с оценкой особенностей функционирования новой структуры VLF, а именно 100- и 50-секундных колебаний, на функциональных пробах и в сопоставлении с 10-секундными и дыхательными ритмами. Нами дана сравнительная характеристика этих компонентов в трех группах пациентов: первая – с доминированием парасимпатической активности, а именно HF, вторая группа с доминированием LF и третья – с выраженным снижением энергетики всех компонентов спектра, особенно HF.

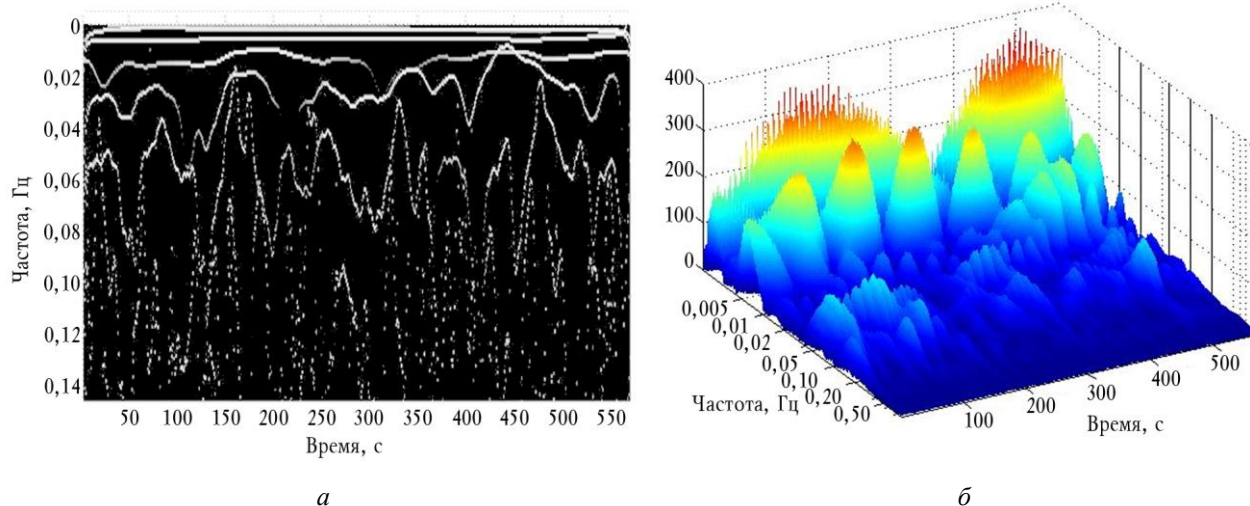


Рис. 1. Динамический частотный спектр ВРС большой Ш., 22 года (1083 R–R-интервала): а – преобразования Гильберта–Хуанга; б – спектральный вейвлет-анализ. Хорошо видны устойчивые колебания на частоте 0,01–0,02 Гц

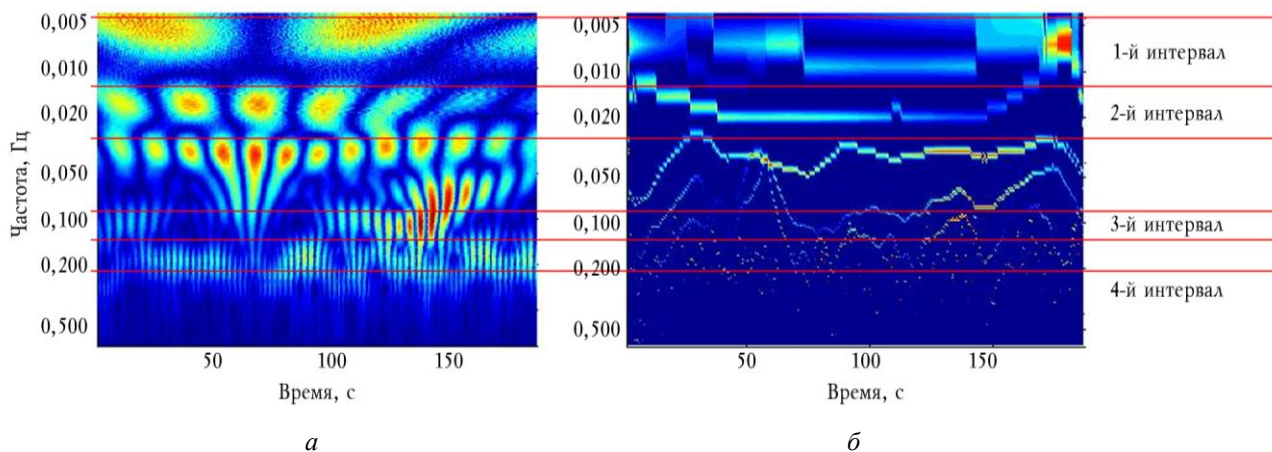


Рис. 2. Спектральная четырехкомпонентная структура ВРС с выделенными интервалами: 1-й интервал – (0,01 ± 0,005) Гц, 2-й интервал –

(0,02 ± 0,005) Гц, 4-й интервал – от 0,2 Гц и выше

Первые две группы состояли из здоровых подростков и молодых женщин с функциональными изменениями нервной системы. Возраст – 10–12 лет и 18–22 года. Устойчивость нейровегетативного профиля в этих группах определялась по устойчивости частотно-амплитудного доминирования LF или HF в условиях функциональных проб малой интенсивности. Генетический источник этой устойчивости ранее описан в [30].

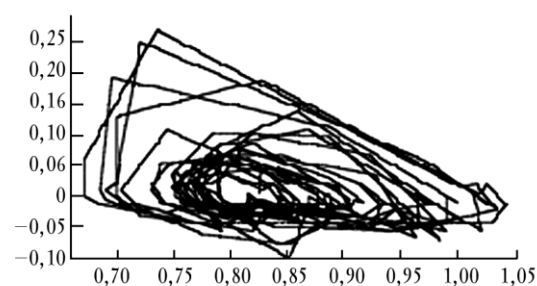
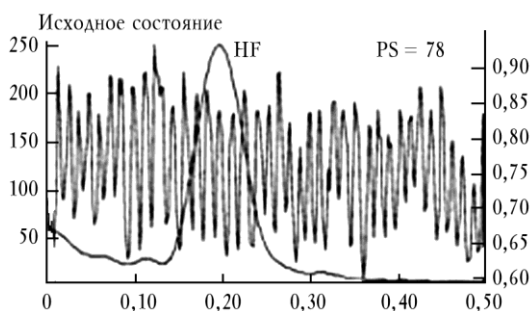
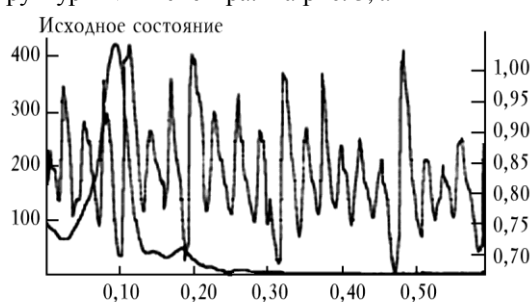
Десятисекундные колебания (LF) часто рассматриваются как показатель симпатoadреналовой активации барорецепторного контроля. Дыхательные колебания (HF), как правило, рассматриваются как показатель вагусной активности. Их соотношение определяется как показатель симпато-вагального равновесия.

Свойства отдельных компонентов VLF (100- и 50-секундных колебаний), динамика их амплитудных значений (рСПМ) и отношения 50/100 с были рассмотрены во взаимодействии с другими компонентами спектра ВРС: 10-секундными и дыхательными колебаниями (P3, P4). Третья группа лиц с низкими значениями мощности всех показателей ВРС включает 23 человека. Средний возраст в этой группе – 43 года. Наблюдались по поводу артериальной гипертонии и вегетативных нарушений.

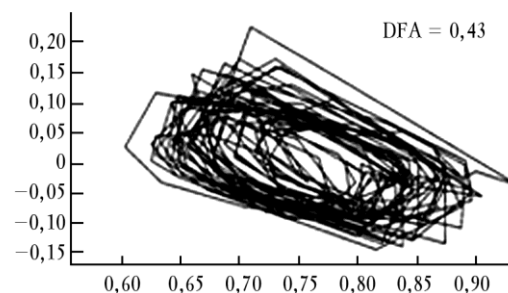
Особенности кардиограмм, их спектральных характеристик и фазовых портретов в трех группах представлены на рис. 3 и 4, зарегистрированы исходные значения ВРС в спокойном бодрствующем состоянии.

На рис. 3 и 4 представлены примеры из трех выборок лиц, у которых был проведен анализ особенностей ВРС и структуры VLF-спектра. На рис. 3, а – типичный

представитель доминирования 10-секундных ритмов LF (18 человек). Здоровый испытуемый А., 23 года, с неблагоприятной наследственностью по артериальной гипертонии. Доминируют в спектре 10-секундные ритмы на частоте 0,08 Гц. Фазовый портрет по типу странного аттрактора не меняет своего рисунка на функциональных пробах. Соседние диапазоны частот (VLF100, VLF50 и HF) были более низкой амплитуды. При этом типе доминирования 10-секундных ритмов ранее отмечено влияние VLF на амплитудные значения 10-секундных ритмов [31]. На рис. 3, б – типичный представитель лиц с преобладанием парасимпатической активности. Высокий уровень высокочастотных компонентов (HF) и устойчивых циклических типов фазовых портретов. Низкое DFA. При этом сохраняется в структуре VLF преобладание 100-секундных колебаний, однако часто регистрируются противоположные – реципрокные изменения на функциональные пробы между колебаниями 100 и 50 с. Клинический аспект связан с урежением пульса и низким АД. На рис. 4 – представитель группы энергодефицитных ВРС (24 человека). Средний возраст – 43 года. Группа характеризуется клиническими патологическими состояниями, в частности артериальной гипертонией. Низкая реактивность на функциональные пробы. Спектры ВРС характеризуются следующими показателями: VLF – ниже 40 мс²/Гц, LF – ниже 15–20 мс²/Гц, HF – ниже 15 мс²/Гц. В клинической картине часто регистрируются нарушения жирового, углеводного обмена, признаки тканевой гипоксии, повышенного АД.



а



б

Рис. 3. Два типа ВРС: *a* – с доминированием 10-секундных ритмов (LF-P3) – 18 человек; *б* – с доминированием дыхательных ритмов (HF-P4) – 20 человек

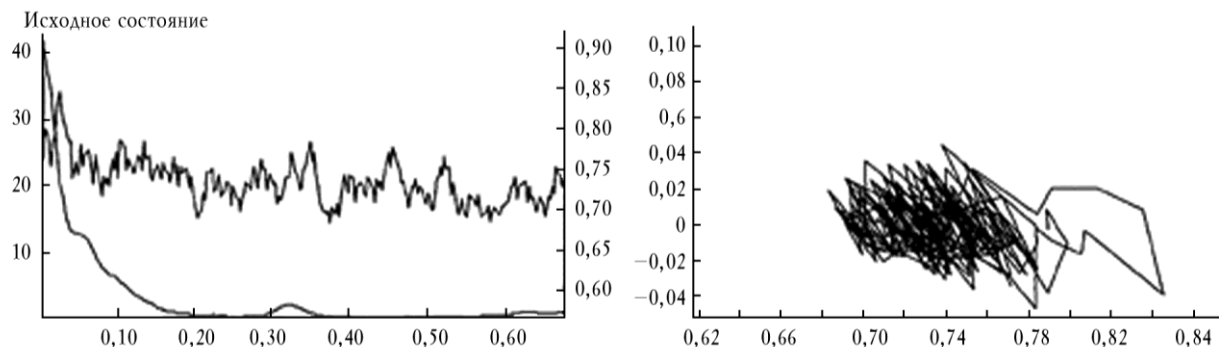


Рис. 4. Тип ВРС, характеризующий группу лиц с низкими значениями мощности всех показателей ВРС – 23 человека

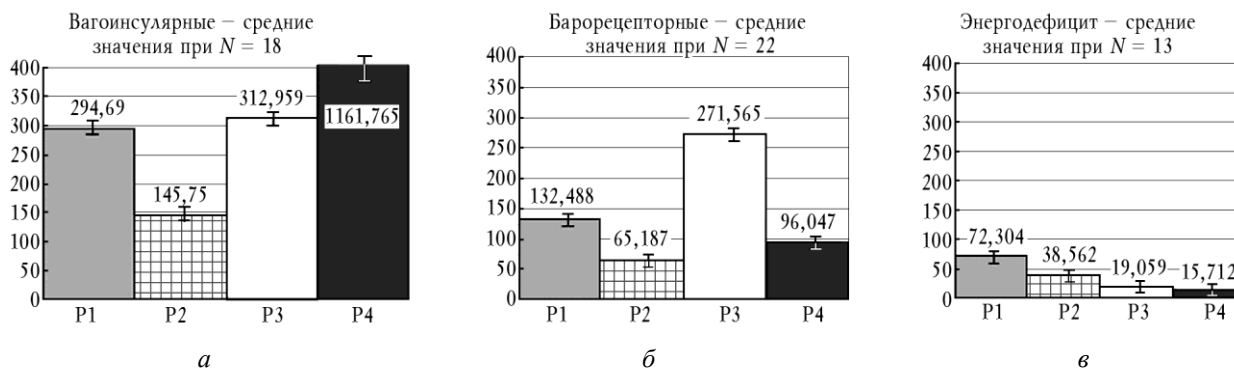


Рис. 5. Средние значения 4-компонентных спектров ВРС у лиц с доминированием HF (*a*) или LF (*б*) или выраженным снижением энергетики колебаний (*в*). P1 – VLF100, P2 – VLF50, P3 – LF, P4 – HF

Следующий этап исследования был связан с изучением свойств спектров ВРС и структуры VLF в выделенных выше трех группах лиц. Сравнительные исследования структуры VLF (VLF100 и VLF50) в сочетании с LF- и HF-спектрами ВРС проводились на основе 5-этапной методики с двумя функциональными пробами низкой интенсивности (seven-test, углубленное произвольное дыхание). Результаты сравнительных исследований представлены на рис. 5.

На рис. 5, *a* видно, что наиболее энергетически высокие характеристики структуры спектра ВРС присущи лицам с парасимпатическим преобладанием. В группе с доминированием 10-секундных ритмов (LF-P3) отмечаются сниженные показатели P1, P2 и P4. В группе с низкими показателями энергетики спектра преобладает мощность 100-секундных колебаний.

Центральные показатели регуляции в виде отношения P2/P1 отличаются относительно низкой реактивностью на функциональные пробы малой интенсивности и постоянством соотношений, близким к 0,5. При этом отмечается большее разнообразие

изменений периферических вегетативных компонентов – P3 и P4.

При анализе средних значений пульса и АД в трех исследованных в группах высокая частота пульса наблюдается в группе с барорецепторной дисфункцией (P3), а наиболее высокие значения АД зарегистрированы в так называемой группе энергодефицита, отличающейся старшим возрастом и сопутствующей сосудистой патологией (артериальной гипертензией).

Таким образом, анализ структуры VLF в группах с устойчивыми вегетативными сдвигами на периферии показал определенную устойчивость соотношения 50/100 с и его независимость в полярных группах с симпатическим или парасимпатическим доминированием. При умственной нагрузке наблюдаются реципрокные изменения между этими показателями (50 и 100 с), а также в ряде случаев с периферическими показателями вегетативной нервной системы (ВНС): 10-секундными и дыхательными ритмами.

На основе полученных данных (рис. 5) видно, что VLF и ее составляющие (100- и 50-секундные колебания) в трех группах отличались преимущественно ам-

плитудными значениями, снижая мощность колебаний от парасимпатического доминирования к 10-секундным ритмам и далее к группе энергодефицита. В то же время показатели соотношения 50/100 колебаний (P2/P1) оставались устойчивыми и не зависели от симпато-вагальных соотношений на периферии в ВНС (HF/LF или P4/P3).

Особенности структуры Very Low Frequency и ее нелинейное поведение при активной ортостатической пробе

Рассмотрим динамику VLF, ее структуру при ортостатической пробе у лиц с ортостатической тахикардией в сравнении с группой лиц с нормальными показателями. Ортостатическая тахикардия, или ортостатическая неустойчивость, встречается часто. Характеризуется выраженным учащением пульса (прирост более 30 уд/мин или же пульс выше 125 уд/мин) при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное. Эти изменения сопровождаются головокружениями и реже обмороками. Для сравнения взяты две группы лиц молодого возраста: 20 человек с ортостатической тахикардией и 20 человек с нор-

мальной реакцией на ортостаз. Изменения средних показателей структуры спектра ВРС при ортостатической пробе в обеих группах представлены на рис. 6.

На рис. 6 видно, что тахикардия развивается при депрессии P1 и P2 (100- и 50-секундные колебания) при устойчиво высоком P3 и значительно сниженном P4. Адаптация к ортостазу у лиц с нормальными показателями пульса происходит при выраженном увеличении P1 (VLF100), снижении P3 (LF) и умеренном снижении P4 (HF). В противоположность группе лиц с ортостатической тахикардией при нормальной реакции на ортостаз происходит увеличение мощности 100-секундных колебаний в 1,5–3 раза от исходного значения. Увеличение 50-секундных колебаний может быть незначительным или даже уменьшиться. Нет доминирования 10-секундных ритмов (LF) на этом фоне и умеренно снижены дыхательные ритмы.

Весьма показательны также сравнительные данные нелинейных процессов в обеих группах по показателям аппроксимированной энтропии (ApEn) и детрентного флуктуационного анализа (рис. 7).

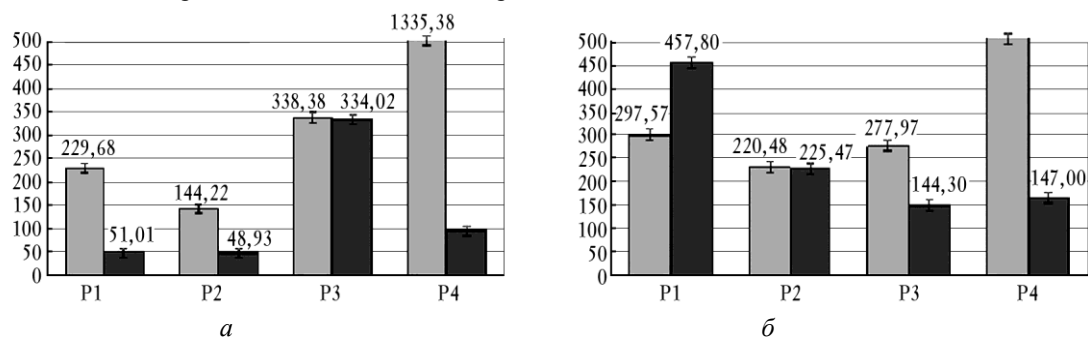


Рис. 6. Сравнительные средние данные изменений 4-компонентного спектра ВРС при ортостатической пробе: а – у лиц с ортостатической тахикардией; б – при ее отсутствии. Представлены средние исходные значения 4-компонентной структуры ВРС в положении лежа (левые, светлые столбцы) и в вертикальном положении ортостаза (правые, темные столбцы). P1 – VLF100, P2 – VLF50, P3 – LF, P4 – HF

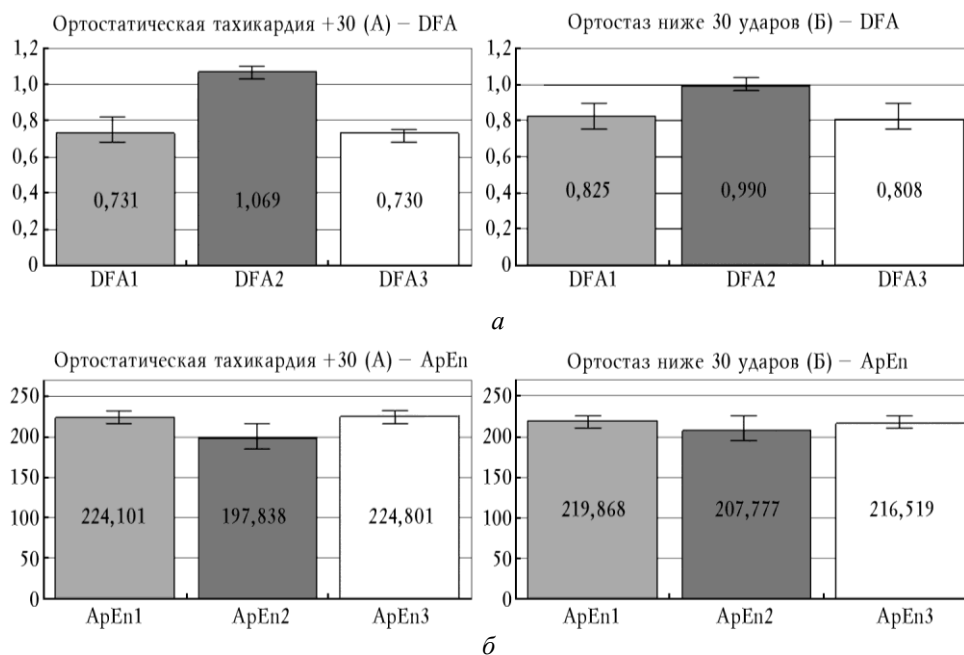


Рис. 7. Сравнительные средние данные нелинейных показателей ApEn и DFA изменений ВРС при ортостатической пробе: *а* – у лиц с ортостатической тахикардией; *б* – при ее отсутствии. DFA1 и ApEn1 – ВРС в положении лежа; DFA2 и ApEn2 – в положении стоя или ортостаза

Из рис. 7 видно, что исходные показатели DFA ниже у лиц с ортостатической тахикардией (0,731) по сравнению с лицами при нормальных показателях ортостаза (0,824). Это соответствует преобладанию парасимпатической активности в исходном состоянии у лиц с ортостатической тахикардией по сравнению с группой лиц с отсутствием выраженной тахикардии. При этом во второй группе более выражено симпатикотоническое преобладание в исходном состоянии и менее выражена реактивность на ортостаз.

Аппроксимированная энтропия также демонстрирует более выраженное снижение на ортостазе у лиц с ортостатической тахикардией (224/197) и менее выраженную реактивность у лиц с ее отсутствием (219/207). Это подтверждает взгляд на патологическую реакцию ВРС при тахикардии как на энергодефицитную реакцию.

Таким образом, адаптация к нагрузке у лиц с нормальными значениями пульса происходит при увеличении мощности прежде всего 100-секундных колебаний и нелинейных изменений сопутствующих значений 50-секундных колебаний или колебаний, отражающих периферические компоненты ВНС – 10-секундных и дыхательных ритмов.

Падение амплитуды VLF (VLF100, VLF50) параллельно с выраженным снижением мощности HF при ортостатической тахикардии можно расценить как индикатор энергодефицитного состояния. Это пред-

положение подтверждается многочисленными исследованиями, установившими снижение VLF при различных клинических и физиологических моделях нарушений жирового и углеводного обменов при ожирении, сахарном диабете 2-го типа. Нейрогенная основа этих изменений и связь с метаболизмом основаны на установлении важной роли лептинов и аркообразного ядра гипоталамической области центральной нервной системы (ЦНС) в метаболизме углеводов [32].

Обращает также внимание, что в группе с ортостатической тахикардией переход из положения лежа в вертикальное сопровождается не только учащением ЧСС, но и характерным изменением фазовых портретов ВРС. При этом на доминирующей частоте 10 Гц появляются предельные циклы, в отличие от исходных хаотических (стохастических) фазовых портретов, т.е. ВРС упорядочивается, что соответствует определенному уровню напряжения (рис. 8). Эти изменения указывают на усиление или более тесную связь кардиодинамики и дыхания с центрами регуляции ЦНС при ортостазе.

В другой сравниваемой группе лиц, где при ортостазе нет выраженного учащения ЧСС, наблюдается увеличение 100-секундных колебаний, отсутствует повышение LF и рисунок фазового портрета до и во время нагрузки остается прежним, чаще хаотическим.

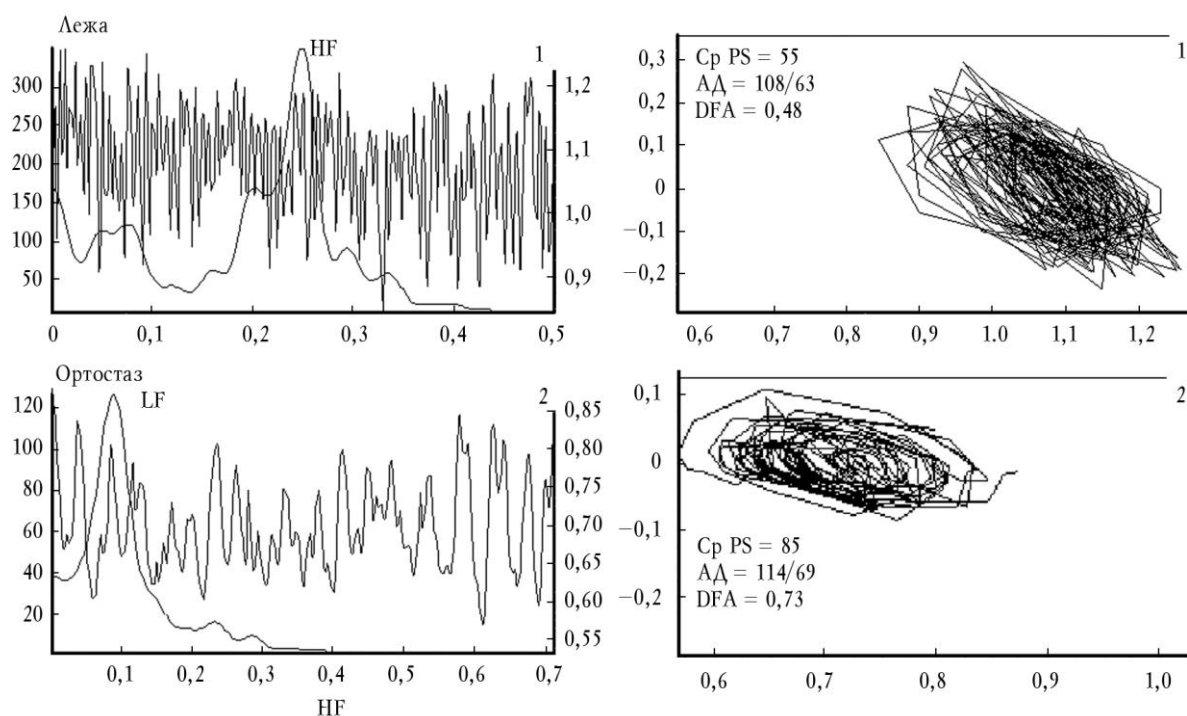


Рис. 8. Пациент И-ов, 16 лет. Диагноз: ВСД, синкопы, ортостатическая тахикардия. Динамика кардиотахограммы, спектров Фурье и фазовых портретов в исходном состоянии лежа и в вертикальном положении (ортостаз). При ортостазе: развивается депрессия HF и VLF100, появляется доминирование 10-секундных ритмов (LF). Исходно хаотический фазовый портрет сменяется предельно-циклическим типом. Изменения DFA к более высоким цифрам отражают переход от парасимпатического преобладания к симпатикотонии [33]

Адаптивные функции VLF при ортостатической пробе у лиц с отсутствием тахикардии подтверждают ранее найденное участие VLF в феноменах адаптации у рабочих металлургов после ночных смен, а также при использовании изолирующих средств индивидуальной защиты у горноспасателей [29].

Найденная взаимосвязь нейрогенных механизмов регуляции ВРС и особенности ее спектральной структуры с энергетическими процессами в организме у здоровых лиц и при нейросоматической патологии (ортостатическая тахикардия) может быть представлена в виде нейросоматической модели при ортостатической пробе (рис. 9).

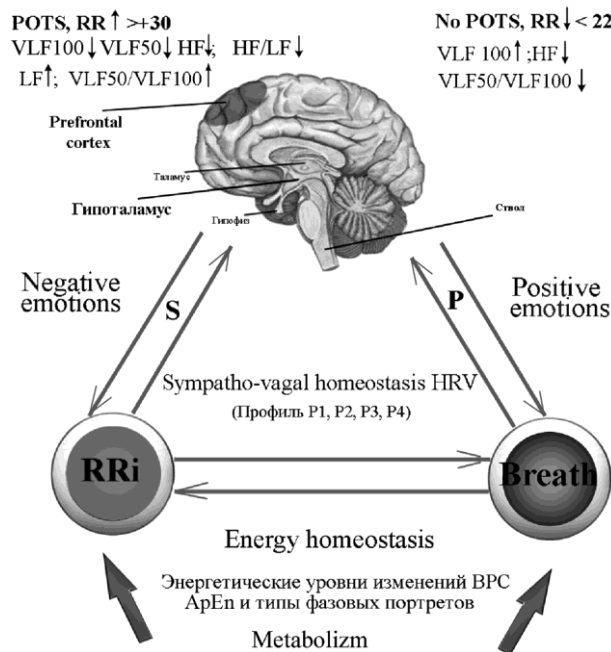


Рис. 9. Модель нейросоматических взаимоотношений, развивающихся при ортостатической пробе у лиц с ортостатической тахикардией и при ее отсутствии. Представлено два полярных изменения ВРС и ее регуляции. Левая половина модели – механизмы развития ортостатической тахикардии при преобладании симпатической нервной системы: POTS-тахикардия, прирост пульса свыше 30 уд/мин сопровождается падением 100-секундных и дыхательных колебаний при одновременном доминировании

10-секундных колебаний. Правая половина – адаптивные процессы, препятствующие тахикардии: No POTS, прирост пульса менее 22 уд/мин при значительном повышении VLF100 или VLF50, при умеренном снижении LF и HF. S – симпатическая активация; P – парасимпатическая активация

Заключение

Синдром постуральной ортостатической тахикардии актуален в социальном плане, так как поражает преимущественно молодых людей (соотношение женщин и мужчин – 5 : 1), относится к одному из проявлений дисавтономии, многообразен по своему происхождению и имеет не до конца ясные механизмы своего формирования. Изучение этих механизмов необычайно важно для формирования тактики лечения. Дисавтономия, или нарушение вегетативной нервной системы, является основой этой патологии. Существуют значительные сложности в диагностике и коррекции пациентов с дисавтономией [34].

В связи с этим нами предложены новые подходы в анализе вариабельности ритма сердца – современного инструмента диагностики вегетативных нарушений у человека, в частности совершенствование математического анализа в виде спектрального непрерывного вейвлет-анализа и преобразования Гильберта–Хуанга. Этот подход дал возможность проанализировать диапазон очень медленных колебаний – Very Low Frequency, установить его сложную трехкомпонентную структуру, оценить физиологическую значимость новых компонентов. На основе новой методики появилась возможность оценки роли центральных и периферических механизмов вегетативного обеспечения в происхождении ортостатической тахикардии и развитии адаптивных механизмов в организме, предупреждающих эти изменения. При использовании активной ортостатической нагрузки в сочетании с ВРС-анализом было найдено, что при наличии адаптивных процессов в виде повышения 100- или 50-секундных колебаний ортостатическая тахикардия не развивалась в условиях ортостаза. И наоборот, депрессия Very Low Frequency, особенно 50-секундные колебания в сочетании со снижением HF в вертикальном положении, вела к развитию выраженной тахикардии. Этот феномен депрессии может быть расценен как признак церебрального энергодефицита и использован в стратегии лечебного процесса [35].

С помощью механизмов обратной связи VLF при ортостатической нагрузке влияет на периферические компоненты спектра ВРС (LF, HF). Компоненты VLF (50- и 100-секундные колебания) могут изменяться реципрокно, влияя на компенсацию (или декомпенсацию) ортостатической тахикардии и учитываться в стратегии лечебного процесса.

Найдены характерные изменения нелинейных показателей (предельных циклов, аппроксимированной энтропии и детрентного флуктуационного анализа) при ортостатической тахикардии. Исходные показатели DFA ниже у лиц с ортостатической тахикардией. Аппроксимированная энтропия дает наиболее выраженное снижение на ортостаза у лиц с тахикардией и менее выраженную реактивность при ее отсутствии. Выявляется важный признак перехода хаотических фазовых портретов ВРС в исходном состоянии в предельные циклы 10-секундных колебаний при тахикардии. Новые дополнительные инструменты анализа улучшают диагностические возможности ВРС и раскрывают новые центральные автономные механизмы патогенеза ортостатической тахикардии и ее профилактики.

Новая структура ВРС и, в частности, выделение 100- и 50-секундных колебаний в диапазоне Very Low Frequency на основе вейвлет-анализа и преобразования Гильберта–Хуанга, определение их физиологической значимости открывают новые перспективы в изучении функций вегетативной нервной системы и ее использования для диагностики и профилактики социально-значимой нейросоматической патологии и возрастных изменений.

Литература

1. POTS. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Postural_orthostatic_tachycardia_syndrome
2. Howraa Abed, Bell P.A., Lie-Xin Wang. Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome. A brief review // J. of Geriatric Cardiology. 2012.
3. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelmsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome // Clin. Auton. Res. 2011.
4. Raj S.R., Levine B.D. Postural Tachycardia Syndrome (POTS) Diagnosis and Treatment: Basics and New Developments // Cardiac Rhythm Management. 2013.
5. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis // Am. J. Physiol. 1985. V. 249. P. 867–875.
6. Дуляков Д.В., Горбачёва О.В., Головина Г.А. Синдром постуральной ортостатической тахикардии // Вестник аритмологии. 2011. С. 50–55.
7. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use / Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // Circulation. 1996. V. 95, № 5. P. 1043–1065.
8. Yamamoto Y., Kiyono K., Struzik Z.R. Measurement, analysis, and interpretation of long-term heart rate variability // Filtration & Separation. 2004. Annual Conference. V. 3.
9. Plamen Ch. Ivanov, Luis A. Nunes Amaral, Ary L. Gold-

- berger, Shlomo Havlin, Michael G. Rosenblum, H. Eugene Stanley, Zbigniew R. Struzik. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics // *Chaos*. 2001. V. 11, № 3.
10. Plamen Ch. Ivanov, Luis A. Nunes Amaral, Ary L. Goldberger, Shlomo Havlin, Michael G. Rosenblum, Zbigniew R. Struzik, H. Eugene Stanley. Multifractality in human heartbeat dynamics // *Nature*. 1999. V. 399. P. 461–465.
 11. Sayers B. McA. The analysis of heart rate variability // *Ergonom*. 1973. V. 16. P. 85–97.
 12. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Berger A.C., Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // *Science*. 1981. V. 213. P. 220–222.
 13. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., Eckberg D.L. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans // *Circulation*. 1998. V. 98, № 6. P. 547–555.
 14. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Наука, 1999.
 15. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. Multicenter. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 1987. V. 59. P. 256–262.
 16. Клеценцов С.А., Флейшман А.Н. Изучение патофизиологических особенностей развития беременности у здоровых женщин с различной спектральной мощностью variability ритма сердца, показателями системной гемодинамики и массой тела // *Инженеринг в медицине: колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы: сб. науч. тр. симп. 30 мая – 1 июня 2000 г. Челябинск, 2000. С. 120–128.*
 17. Zuanetti G., Neilson J.M.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.P., Ewing D.J. Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction Patients in the Fibrinolytic Era // *Circulation*. 1996. V. 94. P. 432–436.
 18. Герус А.Ю., Флейшман А.Н. Особенности variability ритма сердца у больных с сахарным диабетом 2-го типа // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Биология, клиническая медицина*. 2010. Т. 8, № 1. С. 96–100.
 19. Флейшман А.Н. Энергодефицитные состояния, нейровегетативная регуляция физиологических функций и variability ритма сердца. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине // *Материалы IV Всерос. симп. с междунар. участием и II Школы-семинара «Медленные колебательные процессы в организме человека»*. Новокузнецк, 24–27 мая 2005 г. С. 10–19.
 20. Radaelli A., Castiglioni P., Centola M., Cesana F., Balestri G., Ferrari A.U., Di Rienzo M. Adrenergic origin of very low frequency blood pressure oscillations in the unanesthetized rat // *Am. J. Physiol*. 2006. V. 290. P. 357–364.
 21. Флейшман А.Н., Шумейко Н.И., Карпенко С.В., Син А.Ф., Дингес В.Р., Голк А.С., Антилогов К.А. Нейровегетативные аспекты адаптации горноспасателей к изолирующим средствам индивидуальной защиты // *Материалы V Всерос. симп. с междунар. участием и III Школы-семинара «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и практические аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине»*. Новокузнецк, 15–18 мая 2007 г. 2007. С. 164–174.
 22. Григорьев Е.В., Слепушкин В.В., Мулов А.Д. Метаболические аспекты variability ритма сердечного ритма у больных в критическом состоянии // *Медленные колебательные процессы в организме человека. Теория. Практическое применение в клинической медицине и профилактике: тр. II симп. Новокузнецк, 1999. С. 126–130.*
 23. Shaoyong Su, Rachel Lampert, Forrester Lee, J. Douglas Bremner, Harold Snieder, Linda Jones, Nancy V. Murrah, Jack Goldberg, Viola Vaccarino. Common Genes Contribute to Depressive Symptoms and Heart Rate Variability // *Twin Res. Hum. Genet*. 2010. V. 13, № 1. P. 1–9.
 24. Thayer J.F., Åhs F., Fredrikson M., Sollers J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012. V. 36. P. 747–756.
 25. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2009. V. 33, № 2. P. 81–88.
 26. Li H., Kwong S., Yang L., Huang D. Xiao Hilbert-Huang transform for analysis of heart rate variability in cardiac health // *Pubmed*. 2011. 8 (6). P. 1557–1567.
 27. Tom A. Kuusela, Timo J. Kaila, Mika Kähönen. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure // *BMC Physiology*. 2003. V. 3, № 11.
 28. Togo F., Kiyono K., Struzik Z.R., Yamamoto Y. Unique very low-frequency heart rate variability during deep sleep in humans // *IEEE Trans Biomed*. 2006. V. 53, № 1. P. 28–34.
 29. Флейшман А.Н. Variability ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. 2-е изд., испр. и доп. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. 194 с.
 30. Герус А.Ю., Флейшман А.Н. Возрастно-зависимые вегетативные изменения у лиц с отягощенной наследственностью по сахарному диабету второго типа // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Биология, клиническая медицина*. 2008. Т. 6, № 3–2. С. 97–101.
 31. Постнов Д.Э., Щербаков П.А., Флейшман А.Н. Использование адаптивного вейвлет-фильтра для анализа изменения структуры при нагрузках малой интенсивности // *Материалы IV Всерос. симп. с междунар. участием и II Школы-семинара «Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики в физиологии и медицине»*. Новокузнецк, 24–27 мая 2005 г. 2005. С. 103–109.
 32. Morton G.J., Schwartz M.W. Leptin and the CNS Control of Glucose Metabolism // *Physiol. Rev*. 2011. V. 91, № 2. P. 389–411.
 33. Francis Darrel P., Willson K., Georgiadou P. et al. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man // *J. Physiol*. 2002. V. 542, № 2. P. 619–629.
 34. Fogoros R.N. Diagnosing And Treating Dysautonomia, 2013. URL: http://heartdisease.about.com/od/womenheartdisease/a/dysautonomia_diagnosis_treatment.htm
 35. Иванов К.П. Основы энергетики организма: теоретические и практические аспекты // *АН СССР. Ин-т физиологии им. И.П. Павлова. Т. 4. 2004. Первая Акад., Наука*.

Поступила в редакцию 30.01.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

Флейшман Арнольд Наумович (✉) – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПГПЗ СО РАМН (г. Новокузнецк).

Мартынов Илья Дмитриевич – врач-невролог, лаборатория физиологии медленных волновых процессов НИИ КПГПЗ СО РАМН (г. Новокузнецк).

Петровский Станислав Альфредович – мл. науч. сотрудник лаборатории физиологии медленных волновых процессов НИИ КПГПЗ СО РАМН (г. Новокузнецк).

Кораблина Татьяна Валентиновна – канд. техн. наук, доцент кафедры информационных технологий СибГИУ (г. Новокузнецк).

✉ **Флейшман Арнольд Наумович**, тел.: 8 (3843) 79-66-54, 8-905-963-81-52; e-mail: anf937@mail.ru

ORTHOSTATIC TACHYCARDIA: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF VERY LOW FREQUENCY OF HEART RATE VARIABILITY

Fleishman A.N.¹, Martynov I.D.¹, Petrovsky S.A.¹, Korablina T.V.²

¹ *Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk, Russian Federation*

² *Siberian State Industrial University, Novokuznetsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Researched physiological mechanisms of development of orthostatic tachycardia syndrome (POTS) on the basis of a complex spectral structure analysis of heart rate variability (HRV), its nonlinear behavior in relationship to energy oscillations, baroreflex and parasympathetic activity. There were several stages of research.

The first stage: created the method of spectral analysis of individual components of Very Low Frequency (VLF). On the basis of comparative Fast Furrier Transform data with Welch filters, autoregression, continuous wavelet analysis and Hilbert–Huang transform, for the first time it was shown that VLF has separate 200, 100 and 50 s oscillations (VLF200, VLF100, VLF50).

The second stage: for evaluation of physiological properties of separate oscillations, was analyzed VLF structure in three groups of patients (100 subjects): with a predominance of parasympathetic activity (HF) in the HRV spectrum; with a dominance of 10 s oscillations (LF); with a severe depression of energy in all components of the spectrum. It was established that the individual components of VLF (VLF100 and VLF50) have a certain stability and partial independence from the changes of peripheral autonomic indices (LF/HF) at loads of low intensity.

The third stage: at an active orthostatic test, 20 subjects with orthostatic tachycardia were researched in a comparison to a control group of 20 subjects without tachycardia.

Analyzed the specifics of the VLF structure (VLF100 and VLF50) alone and in a conjunction with the LF and HF, as well as heart rate and blood pressure in subjects with orthostatic tachycardia with a predominance of parasympathetic activity at functional tests of low intensity (seven-test, deep breathing) and at an active orthostatic test. Based on these studies it was concluded that the individual components in the VLF structure (VLF100, VLF50) can demonstrate reciprocal relationships at a load among themselves and in the LF/HF ratio, and play an adaptive role in the mechanisms of autonomic provision.

Revealed the importance of VLF and its components 100 and 50 s oscillations at an orthostatic test in the prognosis of orthostatic tachycardia development. In patients with dysautonomia at high level of VLF100 power, or high VLF50 indices, tachycardia did not develop. In this case, VLF and its component parts did an important adaptive function and conversely, the low VLF50 indices contribute to orthostatic tachycardia.

In the proposed model of the descending neurosomatic control of autonomic regulation of HRV a very important role plays both neurogenic ways of regulation, and neuro-hormonal-metabolic ways, manifested in the complex VLF structure. Regarded the choice of ways and optimal neurosomatic models of regu-

lation at POTS.

KEY WORDS: orthostatic tachycardia, complex structure of very low frequency, nonlinear dynamics, heart rate variability, dysautonomia, orthostasis, models of analysis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 136–148

References

1. POTS. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Postural_orthostatic_tachycardia_syndrome
2. Howraa Abed, Patrick A. Bell, Lie-Xin Wang. "Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome. A brief review. *J. of Geriatric Cardiology*, 2012.
3. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., Benditt D.G., Benarroch E., Biaggioni I., Cheshire W.P., Chelimsky T., Cortelli P., Gibbons C.H., Goldstein D.S., Hainsworth R., Hilz M.J., Jacob G., Kaufmann H., Jordan J., Lipsitz L.A., Levine B.D., Low P.A., Mathias C., Raj S.R., Robertson D., Sandroni P., Schatz I., Schondorff R., Stewart J.M., van Dijk J.G. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.*, 2011.
4. Satish R. Raj, Benjamin D. Levine. Postural Tachycardia Syndrome (POTS) Diagnosis and Treatment: Basics and New Developments. *Cardiac Rhythm Management*, 2013.
5. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, 1985, vol. 249, pp. 867–875.
6. Duplyakov D.V., Gorbacheva O.V., Golovina G.A. Sindrom postural'noj ortostaticheskoy taxikardii [Syndrom of postural orthostatic tachycardia]. *Vestnik aritmologii – Journal of Arrhythmology*, 2011, pp. 50–55.
7. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation*, 1996, vol. 95, no. 5, pp. 1043–1065.
8. Yamamoto Y., Kiyono K., Struzik Z.R. Measurement, analysis, and interpretation of long-term heart rate variability. *Filtration & Separation*, 2004, Annual Conference, vol. 3.
9. Plamen Ch. Ivanov, Luis A. Nunes Amaral, Ary L. Goldberger, Shlomo Havlin, Michael G. Rosenblum, H. Eugene Stanley, Zbigniew R. Struzik. From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*, 2001, vol. 11, no. 3.
10. Plamen Ch. Ivanov, Luis A. Nunes Amaral, Ary L. Goldberger, Shlomo Havlin, Michael G. Rosenblum, Zbigniew R. Struzik & H. Eugene Stanley. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, 1999, vol. 399, pp. 461–465.
11. Sayers B.McA. The analysis of heart rate variability. *Ergonom.*, 1973, vol. 16, pp. 85–97.
12. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A., Shannon D.C., Berger A.C., Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 1981, vol. 213, pp. 220–222.
13. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., Eckberg D.L. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 1998, vol. 98, no. 6, pp. 547–555.
14. Fleishman A.N. *Medlennye kolebaniya gemodinamiki. Teoriya, prakticheskoe primeneniye v klinicheskoy medicine i profilaktike* [Slow hemodynamic oscillations. The theory, practical application in clinical medicine and prevention]. Novosibirsk, Nauka, 1999.
15. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J. Multicenter. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1987, vol. 59, pp. 256–262.
16. Kleschenogov S.A., Fleishman A.N. [The study of the pathophysiological features of pregnancy development in healthy women with different spectral power of HRV, indicators of systemic hemodynamics and body weight]. *Inzhenering v medicine: kolebatel'nye processy gemodinamiki. Pul'saciya i flyuktuaciya serdechno – sosudistoy sistemy. Sb. nauch. tr. Simpoz. 30 maya – 1 iyunya 2000* [Engineering in Medicine: oscillatory processes of hemodynamics. Surge and fluctuation of the cardiovascular system: Proceedings of the Symposium. May 30 – June 1, 2000]. Chelyabinsk, 2000, pp.120–128.
17. Zuanetti G., Neilson J.M.M., Latini R., Santoro E., Maggioni A.P., Ewing D.J. Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction Patients in the Fibrinolytic Era. *Circulation*, 1996, vol. 94, pp. 432–436.
18. Gerus A.Yu., Fleishman A.N. Osobennosti variabel'nosti ritma serdca u bol'nyx s saxarnym diabetom 2 tipa [Features of heart rate variability at sick with Type 2 Diabetes]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya, klinicheskaya medicina – Bulletin of the Novosibirsk State University. Biology, Clinical Medicine*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 96–100.
19. Fleishman A.N. [Energy deficient state, neuroautonomic regulation of physiological functions and HRV. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine]. *Materialy IV Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem i II Shkoly – seminara. Medlennye kolebatel'nye processy v organizme cheloveka* [Materials of the IV all-Russian Symposium with international participation and II School-seminar "Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine]. Novokuzneck, 24–27 maya 2005. pp. 10–19.
20. Radaelli A., Castiglioni P., Centola M., Cesana F., Balestri G., Ferrari A.U., Di Rienzo M. Adrenergic origin of very low frequency blood pressure oscillations in the unanesthetized rat. *Am. J. Physiol.*, 2006, vol. 290, pp. 357–364.
21. Fleishman A.N., Shumeiko N.I., Karpenko S.V., Sin A.F., Dinges V.R., Golik A.S., Anpiligov K.A. [Neuro-autonomic aspects of adaptation rescuers to insulating PPE]. *Materialy V vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem i III Shkoly-seminara. Medlennye kolebatel'nye processy v organizme cheloveka. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty nelineynoy dinamiki v fiziologii i medicine. 15–18 maya 2007* [Materials of the V all-Russian Symposium with international participation and III School-seminar "Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine. Novokuznetsk, May 15–18, 2007]. 2007, pp. 164–174.
22. Grigoriyev Ye.V., Slepishkin V.V., Mulov A.D. [Metabolic aspects of cardiac rhythm of variability in patients in critical condition]. *Medlennye kolebatel'nye processy v organizme cheloveka. Teoriya. prakticheskoe primeneniye v klinicheskoy medicine i profilaktike. Trudy II Simpoziuma* [Slow oscillatory processes in the human body. Theory. Practical application in clinical medicine and prevention]. Novokuzneck,

- 1999, pp. 126–130.
23. Shaoyong Su, Rachel Lampert, Forrester Lee, J. Douglas Bremner, Harold Snieder, Linda Jones, Nancy V. Murrah, Jack Goldberg, Viola Vaccarino. Common Genes Contribute to Depressive Symptoms and Heart Rate Variability. *Twin Res. Hum. Genet.*, 2010, vol. 13, no. 1, pp. 1–9.
 24. Thayer J.F., Åhs F., Fredrikson M., Sollers J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2012, vol. 36, pp. 747–756.
 25. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2009, vol. 33, no. 2, pp. 81–88.
 26. Li H., Kwong S., Yang L., Huang D., Xiao Hilbert-Huang transform for analysis of heart rate variability in cardiac health. *Pubmed*, 2011, 8 (6), pp. 1557–1567.
 27. Tom A. Kuusela, Timo J. Kaila and Mika Kähönen. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure. *BMC Physiology*, 2003, vol. 3, no. 11.
 28. Togo F., Kiyono K., Struzik Z.R., Yamamoto Y. Unique very low-frequency heart rate variability during deep sleep in humans. *IEEE Trans Biomed.*, 2006, vol. 53, no. 1, pp. 28–34.
 29. Fleishman A.N. *Variabel'nost' ritma serdca i medlennye kolebaniya gemodinamiki. Nelinejnye fenomeny v klinicheskoy praktike. 2-e izd., ispr. i dop.* [The heart rate variability and slow hemodynamic oscillations. Nonlinear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk, SB RAS Publ., 2009. 194 p.
 30. Gerus A.Yu., Fleishman A.N. Vozrastno-zavisimye vegetativnye izmeneniya u lic s otyagoshhennoj nasledstvennost'yu po saxarnomu diabetu vtorogo tipa [Age-dependent vegetative changes at relatives of sick with Type 2 Diabetes]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya, klinicheskaya medicina – Bulletin of the Novosibirsk State University. Biology, Clinical Medicine*, 2008, vol. 6, no. 3–2, pp. 97–101.
 31. Postnov D.E., Scherbakov P.A., Fleishman A.N. [Using of adaptive wavelet filter for the analysis of change patterns during exercise of low intensity]. *Materialy IV Vserossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem i II Shkoly-seminara. Medlennye kolebatel'nye processy v organizme cheloveka. Teoreticheskie i prikladnye aspekty nelinejnoj dinamiki v fiziologii i medicine. 24–27 maya 2005* [Materials of the IV all-Russian Symposium with international participation and II School-seminar "Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of nonlinear dynamics in physiology and medicine]. Novokuzneck, 2005, pp. 103–109.
 32. Gregory J. Morton, Michael W. Schwartz. Leptin and the CNS Control of Glucose Metabolism. *Physiol. Rev.*, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 389–411.
 33. Francis Darrel P., Willson K., Georgiadou P. et al. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man. *J. Physiol.*, 2002, vol. 542, no. 2, pp. 619–629.
 34. Fogoros R.N. *Diagnosing And Treating Dysautonomia*, 2013. URL: http://heartdisease.about.com/od/womenheartdisease/a/dysautonomia_diagnosis_treatment.htm
 35. Ivanov K.P. Osnovy e'nergetiki organizma: Teoret. i prakt. aspekty [Basics of body energy: theoretical and practical aspects]. *AN SSSR. In-t fiziologii im. I.P. Pavlova – The USSR Academy of Sciences. I.P. Pavlov Institute of Physiology*. 2004, vol. 4, Pervaya Akad., Nauka.

Fleishman Arnold N. (✉), Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, SB RAMS, Novokuznetsk, Russian Federation.

Martynov Ilija D., Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, SB RAMS, Novokuznetsk, Russian Federation.

Petrovsky Stanislav A., Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, SB RAMS, Novokuznetsk, Russian Federation.

Korablina Tatiana V., Siberian State Industrial University, Novokuznetsk, Russian Federation.

✉ **Fleishman Arnold N.**, Ph.: +7 (3843) 79-66-54, +7-905-963-8152; e-mail: anf937@mail.ru