

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.172.2+616.12-008.318-07

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Л. А. Бокерия*, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

У здоровых людей интервал времени от начала цикла одного сердечного сокращения до начала другого не является одинаковым, он постоянно меняется. Первым это обнаружил А. Галлер в 1760 г. [22]. Явление получило название вариабельности сердечного ритма (ВСР), которая наблюдается даже в состоянии покоя в положении лежа. Характерно, что непостоянство интервала между кардиоциклами находится в пределах некоей средней величины, являющейся оптимальной для определенного рассматриваемого функционального состояния организма. Все это свидетельствует о том, что ВСР следует оценивать только при стационарных состояниях, так как при любом изменении статуса организма частота сердечных сокращений (ЧСС) начинает подстраиваться под новый функциональный уровень. О вариабельности ритма сердца традиционно судят по длительности интервалов $R-R$ ЭКГ, хотя более правильным будет рассматривание длительности интервалов $P-P$, так как именно начало зубца P как раз и является началом нового сердечного цикла, связанного с возбуждением синусного узла. Склонность к оценке интервалов $R-R$ связана с тем, что зубец R , особенно во втором стандартном отведении, наиболее легко выделить из ЭКГ-сигнала при компьютерной обработке в силу того, что он является наибольшим по амплитуде [36].

Первые результаты исследования ВСР были опубликованы в 1965 г. [25]. При изучении внутриутробного поражения плода было отмечено, что грубому нарушению сердечного ритма плода предшествуют изменения в структуре ритма. Позже, в 70-х гг. XX в., D. Ewing и соавт. предложили несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям интервалов $R-R$ выявлялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом [18]. M. Wolf и соавт. (1978 г.) впервые установили взаимосвязь большего риска смерти у

больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), со сниженной ВСР [46]. В 1981 г. S. Akselrod и соавт. использовали спектральный анализ колебаний сердечного ритма и продемонстрировали влияние симпатической и парасимпатической систем на сердечный спектр [4]. Клиническую значимость ВСР выявили в конце 80-х гг. R. Kleigler и соавт. [30]. Они подтвердили результатами многочисленных исследований, что ВСР представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Показатели ВСР отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. Анализируя ВСР, мы можем не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за его динамикой, вплоть до патологических состояний с резким снижением ВСР и высокой вероятностью смерти [1].

Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза. Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов, промежуточные – у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие – у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [44].

В настоящее время ВСР достаточно широко используется в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3], включая внезапную сердечную смерть.

*Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Активное изучение ВСП кардиологами всего мира привело к необходимости стандартизации терминологии, выработки оптимальных методов измерения ВСП, а также описания показателей ВСП и их характеристик в норме и при патологических состояниях. С этой целью в мае 1994 г. рабочая группа Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии провела совещание, на котором был подготовлен доклад, описывающий стандарты на измерения, физиологическую интерпретацию и клиническое использование вариабельности сердечного ритма [44]. Первоначально исследование ВСП ограничивалось определением относительно простых показателей, таких как выраженность синусовой аритмии, разница между минимальным и максимальным интервалами $R-R$, стандартное отклонение интервала $R-R$ на коротких отрезках ЭКГ; проводился анализ только коротких фрагментов записи (5–20 мин), что было обусловлено трудоемкостью исследования и низкими возможностями используемых приборов. С широким введением в практику холтеровского мониторингирования появилась возможность исследовать ВСП в течение 24 ч. Длительная регистрация позволяет учитывать циркадные (суточные) колебания биологических ритмов человека и менее подвержена влиянию случайных факторов. Состояние вегетативной (автономной) нервной системы и механизмов регуляции оценивается при помощи ряда статистических и спектральных показателей, рекомендованных в качестве международных стандартов рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Временные методы анализа вариабельности сердечного ритма (Time Domain Methods)

Изменчивость частоты сердечных сокращений может быть оценена множеством методов. Возможно, простейшими в применении являются методы оценки во временной области, когда в расчет берут либо значения ЧСС, вычисленные в каждый момент времени, либо интервалы между последовательными комплексами. В непрерывной записи ЭКГ детектируется каждый QRS -комплекс и вычисляют так называемые нормальный к нормальному интервалы (NN), то есть интервалы между смежными комплексами QRS , являющимися ре-

зультатом деполяризации клеток синусного узла, либо определяется мгновенная ЧСС. Простейшие переменные, которые могут быть вычислены: средний NN -интервал, средняя ЧСС, разница между самым длинным и самым коротким NN -интервалом, отличие между дневной и ночной ЧСС и т. д. Могут быть исследованы также вариации мгновенной ЧСС, связанные с дыханием, ортостатическим (tilt) тестом, пробой Вальсальвы. Изменения могут быть описаны при анализе величины ЧСС или длины сердечного цикла ($R-R$).

Статистические методы [44]

На основе серии мгновенных ЧСС или NN -интервалов, записанных в течение длительного промежутка времени, обычно за 24 ч, могут быть вычислены более сложные показатели — статистические временные показатели. Их можно разделить на две группы: 1) полученные при обработке прямых измерений мгновенной ЧСС или NN -интервалов; 2) вычисленные на основе разницы между NN -интервалами. Эти показатели могут быть вычислены за все время наблюдения или за какие-то определенные промежутки в течение периода записи, что позволяет сравнивать ВСП в различные моменты жизнедеятельности, например во время сна, отдыха и т. д.

Наиболее удобная для вычисления переменная — стандартное отклонение NN -интервалов ($SDNN$), которое определяется как квадратный корень из разброса NN -интервалов. Поскольку величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, $SDNN$ отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода записи. Во многих исследованиях $SDNN$ вычисляется за весь 24-часовой период и, таким образом, включает в себя и кратковременные высокочастотные изменения, и компоненты очень низкой частоты, имевшие место в течение 24-часового периода. Когда период записи сокращается, $SDNN$ оценивает все более короткие сердечные циклы. Необходимо отметить, что при прочих равных условиях общая величина вариабельности возрастает при увеличении длины исследуемой записи. Для произвольно снятой ЭКГ $SDNN$ — не лучший статистический количественный показатель ввиду его зависимости от длины периода записи. На практике некорректно сравнивать $SDNN$, вычисленные на записях различной длительности. Продолжительность записей, на которых предполагается вычислять $SDNN$, должна быть стандартизована. Подходящими являются 5-минутная и 24-часовая длительность.

Обычно используемые статистические показатели включают также $SDANN$ — стандартное отклонение средних NN -интервалов, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-минут-

ные), которое позволяет оценить изменения ЧСС с цикличностью более 5 мин и *SDANNindex* — среднее 5-минутных стандартных отклонений *NN*-интервалов, вычисленных за 24 ч, отражающее вариабельность с цикличностью менее 5 мин.

Наиболее часто используемые показатели, определяемые из межинтервальных различий, включают *RMSSD* — квадратный корень из средних квадратов разницы между смежными *NN*-интервалами, *NN50* — количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных *NN*-интервалов превышает 50 мс, *pNN50* — отношение интервалов между смежными *NN*, превосходящими 50 мс, к общему количеству *NN*-интервалов в записи. Все эти показатели отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСП и демонстрируют высокую корреляцию.

Геометрические методы [2, 39, 44]

Последовательность *NN*-интервалов также может быть преобразована в геометрическую структуру, такую как распределение плотности длительности *NN*-интервалов, распределение плотности разницы между смежными *NN*-интервалами, Лоренцовское распределение и т. д.

К геометрическим методам оценки ВСП относятся также:

- *triangular index* — отношение общего числа *NN*-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (амплитуда моды);

- *TINN* — триангулярная интерполяция гистограммы *NN*-интервалов (мс), «индекс Святого Георга» — ширина основания треугольника, приближенного к гистограмме распределения *NN*-интервалов. Этот метод позволяет не учитывать интервалы *R–R*, связанные с артефактами и экстрасистолами, которые на гистограмме образуют дополнительные пики и купола, в то время как при оценке ВСП классическими статистическими показателями артефакты и экстрасистолы существенно искажают действительную картину.

К преимуществам геометрических методов относят возможность оценки ВСП при недостаточно качественной записи ЭКГ, когда применение методов временного и спектрального анализа практически невозможно. К недостаткам следует отнести невысокую точность и приблизительный характер оценки. Вот почему главная область применения рассматриваемых методик — это анализ данных холтеровского мониторингирования ЭКГ.

Поскольку показатели сильно коррелируют между собой, для клинического использования Стандарты предлагают следующие четыре: *SDNN*, *HRV triangular index* (отражают суммарную ВСП), *SDANN* (отражает длинноволновые составляющие

ВСП) и *RMSSD* (отражает коротковолновые составляющие).

Частотный метод (Frequency Domain Methods) [44]

Анализ спектральной плотности мощности (PSD) дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Методы вычисления спектральной плотности мощности могут быть классифицированы на параметрические и непараметрические; в большинстве случаев обе группы методов дают сравнимые результаты.

Достоинствами непараметрических методов являются:

- а) простота используемого алгоритма (в большинстве случаев это быстрое преобразование Фурье — БПФ);

- б) быстрота вычисления.

К преимуществам параметрических методов относятся:

- а) более гладкие спектральные компоненты, различимые независимо от предварительно выбранной полосы частот;

- б) простая обработка полученного спектра с автоматическим вычислением низкочастотных и высокочастотных компонентов спектра и простой идентификацией основной частоты каждого компонента;

- в) точная оценка спектральной плотности мощности даже при малом числе образцов, где сигнал, как предполагается, стационарен.

Основными недостатками непараметрических методов можно считать необходимость верификации того факта, что выбранная модель удовлетворяет предъявляемым требованиям, и сложность (порядок) модели.

Спектральные компоненты

В спектре, полученном при анализе *коротких записей* (от 2 до 5 мин) различают три главных спектральных компонента: очень низкие частоты (ОНЧ), низкие частоты (НЧ) и высокие частоты (ВЧ). Распределение мощности и центральная частота каждого компонента не фиксированы, а могут варьировать в связи с изменениями автономных модуляций сердечного цикла. В ВСП имеются периодические и непериодические составляющие. Периодические составляющие ВСП, выделенные на основании кратковременных записей в состоянии покоя, представлены высокочастотными, низкочастотными и очень низкочастотными колебаниями, как правило, имеющими периодичность в 0,2–0,4 Гц (ВЧ), 0,04–0,15 (НЧ) и 0,003–0,04 Гц (ОНЧ). Для их обнаружения наиболее оптимальной является процедура спектрального анализа ритма сердца с использованием преобразования

Фурье. Измерение мощности ОНЧ, НЧ, ВЧ обычно осуществляется в абсолютных единицах мощности (мс^2), но НЧ и ВЧ могут быть дополнительно выражены в нормализованных единицах, которые отражают относительный вклад каждого из компонентов в пропорции к общей мощности за вычетом ОНЧ-компонента. Помимо амплитуды компонентов определяют также TF — общую мощность спектра, отражающую суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, и НЧ/ВЧ — отношение мощностей низких частот к мощности высоких, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний. Показатели измеряются в мс^2 , но могут также измеряться в нормализованных единицах (н. е.)

Высокочастотные колебания сопряжены с дыханием и отражают преимущественно влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу.

Низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой.

Генез очень низкочастотных колебаний до сих пор не ясен и, вероятнее всего, связан с влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной (вегетативной) регуляции. Непериодические составляющие ВСР отражают случайные события, связанные с рефлекторными воздействиями на ЧСС факторов внутренней или внешней среды (экстрасистол, глотательных движений, перистальтики кишечника, звуковых или световых раздражителей и др.). Так как они существенно изменяют результаты анализа ВСР, влияние этих факторов должно быть непременно устранено.

Спектральный анализ *длинных записей* может использоваться и для анализа последовательности NN-интервалов за весь 24-часовой период; в этом случае наряду с ОНЧ-, НЧ- и ВЧ-компонентами будет получен и ультранизкочастотный (УНЧ, менее $0,003 \text{ Гц}$) компонент спектра. При длинных записях часто возникает проблема «стационарности». Если механизм, ответственный за определенные модуляции сердечного периода, остается неизменным на протяжении всего периода записи, то соответствующий частотный компонент может являться мерой этих модуляций. Если модуляции нестабильны, то интерпретация результатов спектрального анализа менее очевидна. В частности, нельзя полагать, что физиологические механизмы модуляций ритма сердца, опосредующие НЧ- и ВЧ-компоненты спектра, остаются постоянными в течение суток. Таким образом, спектральный анализ, проведенный за весь 24-часовой период, так же как и анализ коротких (5 мин) сегментов с усреднением за весь период ре-

гистрации — сутки (результаты, полученные этими двумя методами, практически не отличаются), подразумевает усреднение модуляций, лежащих в основе ВЧ- и НЧ-компонентов. Подобные обобщения затушевывают детальную информацию относительно модуляций вегетативной нервной системы, которую возможно получить при анализе коротких записей. Необходимо помнить, что анализ спектрального состава ВСР обеспечивает скорее оценку степени автономных модуляций, нежели уровня автономного тонуса, а усреднение модуляций не дает среднего уровня автономного тонуса.

Нормальные значения параметров variability сердечного ритма [35]

Поскольку всеобъемлющих исследований всех индексов ВСР в больших популяциях здоровых людей к настоящему времени не проводилось, ряд нормальных значений, приведенных в настоящей таблице, создан на основе работ, в которые включалось небольшое количество субъектов. Таким образом, данные величины следует рассматривать как ориентировочные, и на их основе нельзя делать какие-либо определенные клинические выводы.

В таблицах 1 и 2 приведены только те параметры ВСР, которые могут быть предложены для стандартизации дальнейших физиологических и клинических исследований.

Нелинейные методы

Нелинейные феномены, несомненно, являются одной из причин ВСР. Они обусловлены комплексными взаимодействиями гемодинамических, электрофизиологических, гуморальных факторов, а также влиянием центральной и автономной вегетативной нервной системы. Предполагалось, что анализ ВСР, базирующийся на методах нелинейной динамики, может предоставить важную информацию для физиологической интерпретации variability и оценки риска внезапной смерти. Параметры, которые применялись для описания нелинейных свойств variability, включают масштабирование спектра Фурье на $1/f$, H -масштабирование экспоненты, кластерный спектральный анализ (CGSA). Для представления результатов использовались: сечение Пуанкаре, графики аттрактора на малом числе измерений, сингулярное разложение и аттракторные траектории. Для количественного описания применялись D_2 -корреляционные размерности, экспонента Ляпунова и энтропия Холмогорова [14, 27, 35].

Хотя в принципе эти методы показали себя мощными средствами исследования различных комплексных систем, с их помощью не удалось получить крупных достижений при обработке биологических и медицинских данных, в том числе при

Таблица 1
Временной анализ 24-часовой записи ЭКГ
у здоровых людей (40–69 лет)

Показатель	Значение в норме
SDNN, мс	141±39
SDANN, мс	127±35
RMSSD, мс	27±12
Триангулярный индекс ВСР	37±15

Таблица 2
Спектральный анализ 5-минутной записи ЭКГ
(в покое, лежа на спине)

Мощность	Значение в норме
Общая, мс ²	3466±1018
НЧ, мс ²	1170±416
ВЧ, мс ²	975±203
НЧ, н. е.	54±4
ВЧ, н. е.	29±3
НЧ/ВЧ	1,5–2,0

анализе ВСР. Возможно, что интегральные комплексные измерения неадекватны для анализа биологических систем и слишком мало чувствительны для выявления нелинейных характеристик ВСР, которые могут быть важными с точки зрения физиологии и в практическом отношении. Более обнадеживающие результаты были получены при осуществлении дифференциальных, нежели интегральных, измерений, например метода масштабного индекса (scaling index method). Однако не было проведено систематических исследований с использованием этих методов на больших выборках пациентов.

Нелинейные методы представляют собой потенциально многообещающие средства оценки ВСР, однако в настоящее время недостает стандартов, и спектр возможностей при использовании этих методов ограничен. Прежде чем эти методы будут готовы к использованию в физиологических и клинических исследованиях, необходим прогресс в технологии анализа и интерпретации результатов.

Стабильность и воспроизводимость измерений вариабельности сердечного ритма

Многочисленные исследования продемонстрировали, что показатели, характеризующие кратковременные составляющие вариабельности с коротким периодом, быстро возвращаются к базисной линии после временных возмущений, вызванных такими манипуляциями, как умеренные физические нагрузки, назначение короткодействующих вазодилататоров, временная коронарная окклюзия и т. д. Более сильные стимулы, например максимальная физическая нагрузка или назначение препаратов длительного действия,

приводят к изменениям, существенно более длительное время не возвращающимся к контрольным значениям.

Имеется значительно меньше данных относительно стабильности долговременных составляющих вариабельности, полученных при 24-часовом холтеровском мониторингировании. Ранние исследования свидетельствовали о стабильности результатов анализа ВСР, проведенного на основе суточной записи ЭКГ как у здоровых, так и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [45], и у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма [11]. Существуют отрывочные результаты в пользу того факта, что параметры ВСР могут оставаться неизменными на протяжении многих месяцев и лет [42].

Так как 24-часовые показатели представляются стабильными и плацебонезависимыми, они могли бы быть идеальными показателями для оценки влияния терапии.

Изменения вариабельности сердечного ритма при различных вмешательствах

Предполагается, что вмешательства, увеличивающие ВСР, могут носить защитный характер в отношении внезапной сердечной смерти и сердечной смертности в целом. Несмотря на то, что такая предпосылка внешне логична, она содержит в себе опасность, поскольку исходит из ни на чем не основанного допущения, что модификация ВСР непосредственно связана с проекторным действием на сердце, что само по себе еще не доказано. Целью является улучшение электрической стабильности сердца, ВСР является лишь маркером вегетативной активности. Несмотря на растущее взаимопонимание относительно проекторной роли увеличения вагусной активности, еще неизвестно, до каких пределов следует увеличивать ее (или ее маркеры) в целях достижения оптимальной защиты.

Бета-адренергическая блокада и ВСР. Данные относительно эффекта бета-блокаторов на ВСР у перенесших ИМ на удивление ограничены. Несмотря на статистически достоверное увеличение, в действительности изменения являются весьма умеренными. Следует, однако, отметить, что бета-блокада предотвращает подъем НЧ-компонента в утренние часы. У неанестезированных собак после ИМ бета-блокаторы не изменяли ВСР. Неожиданным наблюдением явилось то, что до развития ИМ бета-блокаторы увеличивали ВСР только у животных, отнесенных к группе низкого риска в отношении смерти от летальных аритмий в постинфарктном периоде [15]. Это может служить основой нового подхода к стратификации постинфарктного риска.

Антиаритмические препараты и ВСР. В настоящее время имеется информация относительно

нескольких антиаритмиков. Отмечено, что пропафенон и флекаинид (но не амиодарон) уменьшают временные характеристики ВСП у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [47]. В другом исследовании пропафенон уменьшал ВСП и подавлял НЧ-компонент в большей степени, чем ВЧ, приводя к существенному уменьшению отношения НЧ/ВЧ-компонентов. Более крупное исследование показало, что флекаинид и энкаинид снижали ВСП у постинфарктных больных, однако наблюдение не выявило корреляции между этими изменениями и смертностью. Таким образом, ряд антиаритмических препаратов, ассоциируемых с увеличением смертности, способны снижать ВСП. Однако неизвестно, имеют ли эти изменения ВСП какое-либо прямое прогностическое значение.

Скополамин и ВСП. Низкие дозы блокаторов мускариновых рецепторов, таких как атропин и скополамин, могут приводить к парадоксальному увеличению эфферентной вагусной активности, проявляющемуся в урежении частоты сердечных сокращений. Эффекты трансдермальных форм скополамина на показатели вагусной активности у больных в раннем постинфарктном периоде, больных с застойной сердечной недостаточностью изучались в ряде исследований. Скополамин значительно повышает ВСП, что свидетельствует о возможности эффективного увеличения вагусной активности посредством фармакологической модуляции нейрональной активности скополамином. Однако долгосрочная эффективность такого лечения еще не изучалась. Более того, в экспериментах на собаках низкие дозы скополамина не предотвращали фибрилляцию желудочков, обусловленную острой ишемией после ИМ [29].

Тромболизис и ВСП. Эффект тромболизиса на ВСП (оцениваемый по $pNN50$) был определен у 95 больных после острого ИМ [33]. Вариабельность сердечного ритма повышалась через 90 мин после тромболизиса у пациентов с восстановленной проходимость пораженной артерии. Однако анализ не выявил достоверности различий после 24 ч наблюдения.

Физические упражнения и ВСП. Физические упражнения могут снизить частоту внезапной сердечной смерти и общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что регулярные тренировки также способны изменять вегетативный баланс. Недавно опубликованная экспериментальная работа, целью которой была оценка эффекта физических упражнений на маркеры вагусной активности, одновременно позволила оценить изменения электрической стабильности. Собаки, отнесенные к группе высокого риска в связи с развитием фибрилляции желудочков во время острой миокардиальной ишемии, были

рандомизированы в группы 6-недельного наблюдения, в одной из которых регулярно проводились тренировки, а в другой тренировкам предшествовал период покоя в клетке [32]. После тренировок ВСП ($SDNN$) увеличивалась на 74%, и все животные перенесли новый ишемический тест. Физические упражнения также способствуют восстановлению физиологических симпатовагальных взаимодействий, как это показано на примере постинфарктных больных [8].

Также было отмечено, что ресинхронизирующая терапия значительно модифицирует показатели ВСП ($SDANN$, $SDAAM$), в то время как ее отсутствие у пациентов, нуждающихся в ней, приводит к более высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений [19].

У пациентов, длительное время злоупотребляющих никотином, показатели ВСП были значительно ниже нормы, а соотношение НЧ/ВЧ выше по сравнению с некурящими [7]. Прекращение курения уменьшало ЧСС и, в свою очередь, увеличивало все 24-часовые частотно-зависимые индексы ВСП.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и после острого инфаркта миокарда

При ишемической болезни сердца (ИБС) происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано как с анатомическими, так и с функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатoadrenalовой системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда, что обуславливает увеличение электрической нестабильности и склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма. Органические изменения миокарда, в особенности ИМ, вносят значительные изменения в регуляторные процессы автономной нервной системы. Проведенные клинические исследования показали значительную депрессию парасимпатической активности в первые недели после перенесенного ИМ, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наивысший [44].

Попытки воздействовать на ВСП у перенесших ИМ основываются на многочисленных наблюде-

ниях, свидетельствующих о более высокой смертности пациентов в постинфарктном периоде при наличии выраженного снижения ВСР [13], которое выражается в ухудшении показателей временного анализа (происходит уменьшение *SDNN*, *SDANN*), характеристик спектрального анализа (происходит снижение общей спектральной мощности, уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра с соответствующим изменением их соотношения) и исчезновении различий между дневной и ночной вариабельностью интервалов *R–R* [37].

В ходе исследований не было установлено связи между параметрами ВСР и локализацией ИМ, степенью тяжести коронарного атеросклероза по данным коронарографии или результатами нагрузочного теста [37].

ВСР была значительно ниже у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом *Q* по сравнению с больными с мелкоочаговым острым инфарктом миокарда.

J. Huang и соавт. (1995 г.) проанализировали ВСР у 52 пациентов с нестабильной стенокардией, 52 пациентов с ИМ и 41 здорового человека. Продemonстрировано, что все временные и частотно-зависимые показатели ВСР у пациентов с ИМ были снижены по сравнению со здоровой группой ($p < 0,001$) при отсутствии значительных различий между пациентами с нестабильной стенокардией и ИМ [26].

Установлено, что в прогнозе общей смертности у постинфарктных больных значимость сниженной ВСР совпадает с прогностической ценностью фракции выброса левого желудочка, тогда как в предсказании возникновения фатальных нарушений сердечного ритма превосходит ее [6].

К настоящему времени не установлено, является ли сниженная ВСР частью механизма, ответственного за повышение постинфарктной смертности, или же это просто маркер неблагоприятного прогноза. Данные свидетельствуют о том, что сниженная ВСР не является простым отражением повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного снижением сократимости желудочков, но также характеризует пониженную вагусную активность, которая находится в тесной связи с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [44].

Рабочей группой по изучению ВСР Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов были сделаны основные выводы о клиническом значении анализа ВСР у пациентов с ИБС:

1. Сниженная ВСР является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых

аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [12, 30].

2. Для оценки прогноза ВСР целесообразно определять не ранее чем через 1 нед после ИМ или перед выпиской больного из стационара.

3. Прогностическая значимость ВСР возрастает при увеличении продолжительности записи ЭКГ, поэтому с целью стратификации больных по группам риска рекомендуется 24-часовая регистрация ЭКГ; анализ 5-минутной записи ЭКГ может быть использован в качестве скрининг-метода для выявления пациентов, нуждающихся в более полном обследовании.

4. Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов *R–R* за 24 ч (*SDNN*) менее 50 мс или индекс вариабельности менее 15 свидетельствуют о высоком риске возникновения устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти.

5. Прогностическая значимость ВСР возрастает в сочетании с показателями сократимости левого желудочка, данными мониторингирования ЭКГ и сигнал-усредненной ЭКГ.

В настоящее время нет единого мнения о том, приводит ли улучшение миокардиальной перфузии к изменению показателей ВСР. По данным ряда исследований коронарная ангиопластика существенно не изменяет показатели ВСР (Pedretti R. F. и соавт., 1994; Theres H. и соавт., 1998; Richard A. и соавт., 2000). В то же время E. Lomama и соавт. (1998 г.) показали, что на третьи-четвертые сутки после коронарной ангиопластики достоверно уменьшаются параметры *RMSSD* и *pNN50* и увеличиваются *SDNN* и *SDANN*. При регистрации ВСР на первые сутки после коронарной ангиопластики эти изменения были недостоверны, что авторы объясняют отсроченным восстановлением функции миокарда. Согласно другим данным [43], успешная коронарная ангиопластика в поздней стадии острого инфаркта миокарда достоверно улучшает показатели ВСР (увеличение *SDNN* с 116 ± 31 до 128 ± 38 мс и высокочастотного компонента спектра с 246 ± 103 до 417 ± 224 мс²). Авторы показали, что коронарная ангиопластика улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и электрическую стабильность миокарда, оцениваемые соответственно по параметрам ВСР и дисперсии интервала *Q–T* [23].

Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. В появлении и развитии симптомов ХСН важное значе-

ние имеет активация симпатической нервной системы, которая, наряду с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к задержке ионов натрия и воды, к вазоконстрикции и снижению сократительной функции левого желудочка сердца.

J. Nolan и соавт. изучили ценность ВСР как независимого предиктора смерти у 433 амбулаторных больных с ХСН (средний возраст $62 \pm 9,6$ года; I–III ФК по NYHA; ФВ ЛЖ $41 \pm 17\%$). Период наблюдения составил 482 ± 161 день. Ежегодный уровень смертности населения для исследования в подгруппах *SDNN* составил 5,5% для *SDNN* более 100 мс, 12,7% – для *SDNN* от 50 до 100 мс, и 51,4% – для *SDNN* меньше 50 мс. Сниженные показатели *SDNN* идентифицировали пациентов с увеличенным риском смерти от прогрессирующей ХСН лучше, чем другие обычные клинические измерения [16]. Однако у пациентов с тяжелой ХСН индексы ВСР не всегда являлись независимыми прогностическими предикторами [34]. Позже М. La Rovere и соавт. продемонстрировали, что уменьшенный индекс НЧ во время дыхания, показывающий повышенный риск ВСС у пациентов с ХСН, независим от многих других клинических переменных [21].

P. Ponikowski и соавт. обследовали 102 пациента с ХСН (средний возраст 58 лет, I–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ – 26%, максимальное потребление кислорода – VO_{2max} – 16,9 мл/кг/мин). В течение одного года умерли 19% больных. Основными предикторами смертности являлись: функциональный класс по NYHA ($p=0,003$), VO_{2max} ($p=0,01$), ФВ ЛЖ ($p=0,02$), желудочковые нарушения ритма ($p=0,05$) и такие параметры временного и спектрального анализа ВСР, как *SDNN* ($p=0,004$), *SDANN* ($p=0,003$) и НЧ ($p=0,003$). Корреляции между параметрами ВСР и функциональным классом ХСН, ФВ ЛЖ, VO_{2max} и желудочковыми аритмиями не было. Установлено, что годовая выживаемость больных при *SDNN* менее 100 мс была ниже в сравнении с теми, у кого *SDNN* был больше 100 мс (78 и 95% соответственно, $p=0,008$). Сочетание *SDNN* менее 100 мс и VO_{2max} менее 14 мл/мин/кг дало возможность выделить 18 больных с наибольшим риском смерти по сравнению с остальными обследованными. Авторы делают вывод, что сниженная ВСР является независимым прогностическим фактором смертности и осложнений у больных с ХСН. Аналогичное мнение приводят в своей работе М. Malik и соавт. [38]. Обследованы 592 больных с ХСН, перенесших ИМ (средний возраст $60,5 \pm 9,3$ года, ФВ ЛЖ менее 40%), которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ с временным анализом ВСР. Обнаружено, что у 79 умерших пациентов средняя ЧСС за сутки служила достоверным предиктором смертности, равно как и сниженная ВСР (чувствительность 19,9–40%).

J. Nolan и соавт. [40] исследовали связь различных показателей инструментальных и биохимических исследований с механизмами смерти при ХСН. У 433 пациентов (средний возраст – $62 \pm 9,6$ года, I–III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ – $42 \pm 17\%$) были исследованы протоколы суточного мониторирования ЭКГ с анализом ВСР, данные эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки и биохимические показатели крови. Установлено, что кардиоторакальное отношение, конечный диастолический размер левого желудочка, желудочковая аритмия и уровень калия в крови достоверно связаны с внезапной смертью, а *SDNN*, уровни креатинина и натрия – со смертностью от прогрессирования ХСН. По мнению авторов, достоверно более точным предиктором является снижение *SDNN*.

Подобные выводы сделали М. Galinier и соавт. [20]. Они обследовали 190 больных с ХСН и синусовым ритмом (средний возраст 61 ± 12 года, II–IV ФК по NYHA, кардиоторакальный индекс $57,6 \pm 6,4\%$, ФВ ЛЖ – $28,2 \pm 8,8\%$), из которых 85 человек были с ишемической и 105 – с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. За 6 мес наблюдения 55 больных умерли, 21 из них – внезапно. По данным одномерного анализа, предикторами внезапной смерти были ИБС, кардиоторакальный индекс 60% и выше, ФВ ЛЖ менее 30%, *SDANN* менее 55 мс, *r-MSSD* менее 14 мс, дневная ТФ менее 2,4 мс²/Гц и дневная НЧ менее 3,3 мс²; а по данным многомерного анализа – ИБС и дневная НЧ. Авторы считают, что показатели временного анализа ВСР являются независимыми прогностическими факторами общей смертности при ХСН, а спектрального – внезапной.

Таким образом, анализ variability сердечного ритма является доступным и высокоинформативным методом определения состояния вегетативной нервной системы у больных с ХСН. Обычно используются временной и частотный способ оценки ее тонуса. Показано, что по изменениям ВСР можно судить о степени эффективности программ реабилитации пациентов с ХСН. Наряду с определением таких параметров, как максимальное VO_2 и ФВ ЛЖ, исследование ВСР позволяет характеризовать степень тяжести ХСН и выделять предикторы выживаемости у этих больных. Установлено, что использование метода спектрального анализа помогает прогнозировать риск развития внезапной смерти у больных с ХСН, а использование метода временного анализа – прогнозировать общую смертность.

Вариабельность сердечного ритма, внезапная сердечная смерть, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

По мнению L. Kuller [31], подходы к проблеме ВСС должны включать временной интервал от на-

чала проявления симптомов заболевания, внезапность начала, данные анамнеза, специфичность этиологии заболевания. S. Simon и соавт. [41], проведя анализ 106 случаев ВСС, предложили разделить их на 3 группы: первичная аритмия, острая ишемия и недостаточность насосной функции. При этом 50 (47%) случаев классифицировались как аритмические, 46 (43%) — как ишемические и 9 (8%) — как недостаточность насосной функции (1 случай не поддавался четкой классификации).

Основные механизмы ВСС полностью не расшифрованы, хотя некоторые этапы тонотогенеза достаточно ясны. Установлено, что доминирующей является фибрилляция желудочков (ФЖ), однако ее пусковые механизмы до конца не изучены. Предложено несколько причин ФЖ: 1) первичная ФЖ, не связанная с ишемией, обусловленная сложными нарушениями нейрогуморальной регуляции сердечного ритма; 2) ишемия миокарда и выброс катехоламинов из адренергических нервных терминалей в зоне ишемии, экстранейрональный захват катехоламинов; 3) эмоциональный стресс, при котором наблюдаются значительные повреждения миокарда. Соответственно выделяют первичную и вторичную ФЖ, осложняющую острый инфаркт миокарда (менее 48 ч от начала симптомов), обусловленную электрофизиологической нестабильностью, связанной с инфарктным процессом.

Ряд авторов считают необходимым сочетанное использование показателей вариабельности сердечного ритма и фракции выброса для надежного прогноза летальности после перенесенного ИМ. Известно, что вследствие постоянного изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы при достаточно продолжительной (от 5 мин до 24 ч) записи ЭКГ-сигнала регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты. Эти периодические колебания носят название вариабельности сердечного ритма (ВСР) и являются одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Наиболее изучены изменения показателей ВСР у больных инфарктом миокарда. Так, в остром периоде ИМ наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы и снижение — парасимпатической. Вагусное влияние повышает порог фибрилляции желудочков и обеспечивает «антиаритмическую защиту» (возможно путем снижения возбудимости кардиомиоцитов), симпатическое, в свою очередь, снижает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям. Многие исследователи отметили относительное увеличение низкочастотных и снижение высокочастотных составляющих спектра $R-R$ распределения у больных ОИМ. Это соотношение сохраняется в течение одного месяца

после ИМ, но через несколько месяцев оно нормализуется.

В ряде исследований сделан чрезвычайно важный вывод, согласно которому ВСР является независимым предиктором ЖТ/ФЖ и внезапной сердечной смерти у больных ОИМ наряду с такими факторами, как регистрация ППЖ, экстрасистолия высоких градаций и снижение фракции выброса левого желудочка, причем ВСР более четко коррелирует с риском ВСС, чем остальные эти факторы (табл. 3). К сожалению, предикторная ценность положительного результата этой методики остается довольно низкой (около 20%), поэтому рекомендуется использовать ее в комбинации с другими методами. Данный метод остается в большей степени маркером дисбаланса вегетативной нервной системы, чем тяжести заболевания.

Однако, несмотря на наличие очевидных и общепринятых положений, имеется ряд спорных аспектов использования метода. Так, J. Bigger и соавт. [10] продемонстрировали, что у больных, имевших желудочковые нарушения ритма в остром периоде ИМ, уменьшается выраженность не только парасимпатических, но и симпатических составляющих спектра, но анализ показателей ВСР у больных с ФЖ не выявил не только различий между исходным уровнем ВСР непосредственно перед началом ФЖ, но и каких-либо отличий этих показателей между группой больных ИБС и контрольной группой.

S. Hohnloser и соавт. [24] также не выявили различий показателей ВСР у больных с ЖТ/ФЖ и больных без аритмических осложнений в раннем постинфарктном периоде. Можно предполагать, что такие противоречивые результаты объясняются различными способами временного и спектрального анализа ВСР (так, J. Bigger в одной из своих работ приводит 12 различных методик), а также влиянием большого числа физических (температура помещения, время суток) и психологических (психический статус, эмоциональный стресс, физическое и умственное напряжение) факторов, которые могут повлиять на результаты исследования.

Преимущества использования показателей вариабельности сердечного ритма для оценки функционального состояния организма

1. Надежность и малая вариабельность показателей, а также наличие четкой зависимости между системами организма и параметрами ВСР.

2. Соответствие показателей международным стандартам оценки, физиологической интерпретации и клинического использования ВСР (The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, phys-

Таблица 3

Результаты изучения клинической ценности ВСР при ВСС и ЖТ

Автор публикации, год	Число больных	Исследуемый параметр	Клинические находки	Потенциальная ценность
<i>Внезапная смерть или остановка сердца</i>				
Dougherty, 1992	16 переживших остановку сердца (ОС), 5 умерших после ОС, 5 здоровых	Спектральный AR, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Мощность низкой частоты ВСР и SDNN находились в связи с однодневной смертностью	ВСР применима в клинике для стратификации риска смерти в течение 1 года среди перенесших ОС
Huikuri, 1992	22 переживших ОС, 22 контрольных	Спектральный AR, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Снижение мощности высоких частот среди перенесших ОС, выделение группы перенесших ОС по низкой частоте невозможно	
Algra, 1993	193 случая ВС, 230 пациентов с симптоматикой	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Снижение кратковременной вариации (0,05–0,50 Гц) независимо образом увеличивает риск ВС в 2,6 раза, а уменьшение долговременной вариации (0,02–0,5 Гц) – в 2 раза	ВСР может применяться для оценки риска внезапной смерти
Myers, 1986	6 здоровых, 12 больных со структурными заболеваниями сердца (6 с ВС и 6 без нее в анамнезе)	Временной и частотный анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Временные и частотные характеристики позволили разделить здоровых от переживших ВС. Сниженная ВЧ-мощность (0,35–0,5 Гц) являлась лучшим маркером разделения между больным с ВС и без нее в анамнезе	ВЧ может являться предиктором ВС
Martin, 1988	20 здоровых, 5 больных, перенесших ВС во время холтеровского мониторирования	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Индекс SDNN существенно ниже у умерших внезапно	Временные показатели могут определять повышенный риск ВС
<i>Желудочковые аритмии</i>				
Vybrial, 1993	24 ФЖ, 19 ИБС	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Показатели ВСР достоверно не изменялись перед ФЖ	
Huikuri, 1992	18 ЖТ или ОС	24-часовое холтеровское мониторирование	Все спектры мощности ВСР были более существенно снижены перед началом устойчивой ЖТ, чем перед неустойчивой ЖТ	Существуют временные взаимоотношения между снижением ВСР и началом устойчивой ЖТ
Holnloser, 1994	14 после ОИМ с ФЖ или устойчивой ЖТ, 14 после ОИМ (группа сравнения)	Спектральный FFT, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	ВСР у переживших ОС после ОИМ не отличалась от ВСР у других больных после ОИМ. Группы существенно различались по чувствительности барорефлекса	Чувствительность барорефлекса, а не ВС, позволила разграничить группы больных после ОИМ с ФЖ/ЖТ и без них в анамнезе

iological interpretation and clinical use // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.).

3. Объективность и точность статистической обработки электрических сигналов (электрокардиографический сигнал).

4. Неинвазивность метода при высокой надежности и объективности получаемых результатов.

5. Возможность накопления информации и ее анализа как в реальном времени, так и в динамике.

6. Доступность и возможность визуализации получаемой информации и результатов ее анализа.

7. Интегральность показателя, дающая возможность объективной оценки вегетативного обеспечения важнейших систем жизнеобеспечения:

- сердечной деятельности;
- внешнего дыхания;
- сосудистой системы;
- вегетативной системы;
- механизмов гуморальной регуляции.

8. Возможность комплексного исследования функционального состояния организма без ограничения подвижности исследуемого пациента, то есть в более естественных условиях, чем при других методах функциональной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностическая значимость ВСР сама по себе весьма умеренна, однако в сочетании с другими методиками она становится более весомой в клинически важном диапазоне чувствительности (25–75%) в отношении сердечной смертности и нарушений ритма. Сообщалось, что положительная прогностическая значимость увеличивается (33–58%) за счет сочетания ВСР со средней ЧСС, фракцией выброса левого желудочка, частотой эктопической желудочковой активности, параметрами ЭКГ высокого разрешения (например наличие или отсутствие поздних потенциалов желудочков) и данными клинического обследования (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Крупные проспективные исследования на больших контингентах призваны определить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость ВСР для определения больных, имеющих повышенный риск смерти или иного патологического состояния. Неизвестно, однако, какие из дополнительных стратификационных факторов наиболее значимы на практике и наиболее приемлемы для комбинации с ВСР для многофакторной стратификации риска. Необходимо подчеркнуть, что ВСР является конечным звеном не только нервной, но и гуморальной регуляции, поэтому, изучая закономерности изменения ВСР, можно сделать вывод о состоянии систем регуляции организма в целом. Нарушение этих систем регуляции происходит при психоэмоциональном стрессе и психоневрологических заболеваниях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и нарушениях, которые могут опосредованно влиять на состояние вегетативной и центральной нервной системы, а также на механизмы гуморальной регуляции. Исходя из этого, следует сделать акцент именно на предикторной ценности метода, а не на его физиологической интерпретации. На основании изучен-

ных данных можно сказать, что ухудшение регуляторных качеств, выявляемое данными ВСР, снижает устойчивость механизмов регуляции к воздействию внешних нагрузок, как физических, так и психоэмоциональных. При высокой депрессии вегетативной регуляции любая значимая нагрузка (физическая, психоэмоциональная) выводит системы регуляции в зону неустойчивости, то есть за пределы адаптационных возможностей. Чем выше вариабельность, тем устойчивей системы регуляции к воздействию внешних нагрузок. При резком снижении вариабельности, то есть при вегетативной денервации, ухудшается качество регуляторных механизмов и, как следствие, возрастает риск.

Таким образом, метод анализа ВСР можно достаточно эффективно применять в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая внезапную сердечную смерть. Но на сегодняшний день имеются две проблемы в оценке ВСР. Первая — стандартизация методики. Необходимо определить, каковы должны быть условия регистрации ЭКГ, какие из индексов и способов анализа ВСР являются наиболее информативными, каковы значения нормы в различных половозрастных группах. Вторая проблема связана с оценкой чувствительности, специфичности и предсказывающей ценности этого метода у больных с различной патологией в отношении прогноза ВСС. Таким образом, остается еще много нерешенных проблем, которые требуют тщательной проработки, и поэтому исследования в этой области обязательно должны продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баяевский П. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. — 2004. — № 1. — С. 54–64.
2. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Иваницкий А. В. Функциональная диагностика в кардиологии — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
3. Голухова Е. З. Неинвазивная аритмология. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. — 200 с.
4. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 220–222.
5. Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R. et al. Contribution of the 24 hour electrocardiogram to the prediction of sudden coronary death // Br. Heart J. — 1993. — Vol. 70. — P. 421–427.
6. Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // Circulation. — 1993. — Vol. 88, № 1. — P. 180–185.
7. Barutcu I., Esen A. M., Kaya D. et al. Cigarette smoking and heart rate variability: Dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers // Ann. Noninvasive Electrocardiol. — 2005. — Vol. 10. — P. 324–329.
8. Berger R. D., Saul J. P., Cohen R. J. Assessment of autonomic response by broad-band respiration // Trans. Biomed. Eng. — 1989. — Vol. 36. — P. 1061–1065.

9. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Steinman R. C.* et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // *Circulation*. — 1995. — Vol. 91. — P. 1936–1943.
10. *Bigger J. T., Fleiss J. L., Kleiger R.* et al. The Multicenter Postinfarction Research Group: The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in 2 years after myocardial infarction // *Ibid.* — 1984. — Vol. 69. — P. 250.
11. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M.* et al. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESSEM investigators // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 718–723.
12. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M.* et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88. — P. 927–934.
13. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Steinman R. C.* et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // *Ibid.* — 1992. — Vol. 85. — P. 164–171.
14. *Bigger J. T., Jr, Steinman R. C., Rolnitzky L. M.* et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants // *Ibid.* — 1996. — Vol. 93. — P. 2142–2151.
15. *Binkley P. F., Haas G. J., Starling R. C.* et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 21. — P. 655–661.
16. *Boveda S., Galinier M., Pathak A.* et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure // *Interv. Card. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 5. — P. 181–187.
17. *Dougherty C. M., Burr R. L.* Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 70. — P. 441–448.
18. *Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J.* et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // *Diabetes Care*. — 1985. — Vol. 8. — P. 491–498.
19. *Fantoni C., Raffa S., Regoli F.* et al. Cardiac synchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure // *Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1875–1882.
20. *Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch.* et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20 (Suppl.). — P. 117.
21. *Guzzetti S., La Rovere M. T., Pinna G. D.* et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure // *Ibid.* — 2005. — Vol. 26. — P. 357–362.
22. *Haller A.* *Elementa physiologiae corporis humani*: In 8 t. — Lausanne: S. d'Arnay, 1760. — T. 2, lib. 6. — P. 330–332.
23. *Hermosillo A. G., Horna M. E., Diaz F.* et al. Effects of delayed recanalization of an occluded acute myocardial infarction-related artery using coronary angioplasty on late potentials // *Coron. Artery Dis.* — 1995. — Vol. 6, № 2. — P. 169–177.
24. *Hohnloser S. H., Klingenhoben T., van de Loo A.* et al. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1068–1073.
25. *Hon E. H., Lee S. T.* Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: Further observations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1965. — Vol. 87. — P. 814–826.
26. *Huang J., Sopher S. M., Leatham E.* et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina // *Am. Heart J.* — 1995. — Vol. 130. — P. 772–779.
27. *Huikuri H. V., Makikallio T. H., Peng C. K.* et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 47–53.
28. *Huikuri H. V., Valkama J. O., Airaksinen K. E.* et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease // *Ibid.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1220–1228.
29. *Hull S. S. Jr, Vanoli E., Adamson P. B.* et al. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine // *Ibid.* — 1995. — Vol. 91. — P. 2516–2519.
30. *Kleiger R. E., Miller J. P., Bigger J. T. Jr,* et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 256–262.
31. *Kuller L. H.* Sudden death — definition and epidemiologic consideration // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1981. — Vol. 23. — P. 1.
32. *Lefler C. T., Saul J. P., Cohen R. J.* Rate-related and autonomic effects on atrioventricular conduction assessed through beat-to-beat PR interval and cycle length variability // *J. Cardiovasc. Electrophys.* — 1994. — Vol. 5. — P. 2–15.
33. *Lind P., Hintze U., Moller M.* et al. Thrombolytic therapy preserves vagal activity early after acute myocardial infarction // *Scand. Cardiovasc. J.* — 2001. — Vol. 35. — P. 92–95.
34. *Makikallio T. H., Huikuri H. V., Hintze U.* et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 178–182.
35. *Makikallio T. H., Ristimäe T., Airaksinen K. E.* et al. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures // *Ibid.* — 1998. — Vol. 81. — P. 27–31.
36. *Malik M., Camm A. J.* Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure // *Ibid.* — 1993. — Vol. 72. — P. 821–822.
37. *Malik M., Farrell T., Camm A. J.* Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability // *Ibid.* — 1990. — Vol. 66, № 15. — P. 1049–1054.
38. *Malik M., Hnatkova K., Camm A. J.* et al. Predictive power of depressed heart rate variability and increased heart rate in post infarction patients with reduced left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18 (Suppl.). — P. 90.
39. *Malik M., Xia R., Odemuyiwa O.* et al. Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability // *Med. Biol. Eng. Comput.* — 1993. — Vol. 31. — P. 539–544.
40. *Nolan J., Andrews R., Brooksby P.* et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18 (Suppl.). — P. 577.
41. *Simon S. R., Powel L. H., Bartzokis T. C., Hoch D. H.* A new system for classification of cardiac death as arrhythmic, ischemic, or due to myocardial pump failure // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 76, № 12. — P. 896–898.
42. *Stein P. K., Ehsani A. A., Domitrovich P. P.* et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults // *Am. Heart J.* — 1999. — Vol. 138. — P. 567–576.
43. *Szydio K., Trusz-Gluga M., Drzewiecki J.* et al. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 21, № 11 (Pt. 2). — P. 2407–2410.
44. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043–1065.
45. *Van Hoogenhuyze D., Weinstein N., Martin G. J.* et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1668–1676.
46. *Wolf M. M., Varigos G. A., Hunt D.* et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction // *Med. J. Aust.* — 1978. — Vol. 2. — P. 52–53.
47. *Woo M. A., Stevenson W. G., Moser D. K., Middlekauff H. R.* Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 23. — P. 565–569.