

## Связь изменений ЧСС во время рефлекторных тестов с вариабельностью ритма сердца

Д.В. АБРАМКИН, И.С. ЯВЕЛОВ, Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава Российской Федерации; 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

## Relationship Between Heart Rate Changes During Reflex Tests and Heart Rate Variability in Patients With Recent Myocardial Infarction

D.V. ABRAMKIN, I.S. YAVELOV, N.A. GRATSIANSKY

Research Institute for Physicochemical Medicine, Center of Atherosclerosis; ul. Malaya Pirogovskaya 1a, 119828 Moscow, Russia

**Предпосылки.** Низкая вариабельность ритма сердца (ВРС), отражающая преобладание симпатической активности, является независимым предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Ранее нами было показано, что недостаточный ответ ЧСС на простые рефлекторные пробы (дыхание с частотой 6 в минуту и прием Вальсальвы) в конце первой недели после ИМ также связан с риском ВСС в последующие 2 года. **Цель.** Изучить связь изменений ЧСС в ответ на контролируемое дыхание и прием Вальсальвы с ВРС как стандартным неинвазивным методом оценки состояния вегетативной регуляции сердца. **Материал и методы.** На 4—11-е (медиана 8) сутки ИМ тест с контролируемым дыханием и прием Вальсальвы выполнили 188 больных (68,1% мужчин) в возрасте 34—75 лет (медиана 62 года).  $\beta$ -Адреноблокаторы принимали 93,6%. Стандартный набор временных и спектральных характеристик ВРС оценивался на 15-минутных участках ЭКГ в покое, зарегистрированной непосредственно до выполнения тестов, а также при суточном мониторингировании ЭКГ, начатом после тестов. **Результаты.** У больных с неблагоприятными для прогноза ВСС значениями  $\Delta$ ЧСС (<3,36) и отношения Вальсальвы (ОВ) (<1,13) большинство изученных показателей ВРС были существенно ниже, чем при более высоких значениях  $\Delta$ ЧСС и ОВ. Наиболее тесно с прогностически неблагоприятной  $\Delta$ ЧСС оказались связаны низкие значения  $SDNNi$  и мощности в диапазоне LF за сутки, с прогностически неблагоприятным ОВ — низкая мощность в диапазоне LF на коротких участках ЭКГ покоя. **Заключение.** У больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, выявлена прямая связь между двумя методами оценки состояния вегетативной регуляции деятельности сердца: изменениями ЧСС в ответ на рефлекторные тесты и вариабельностью ритма сердца. Недостаточно выраженные изменения ЧСС в ответ на рефлекторные тесты, по-видимому, обусловлены значительным преобладанием симпатической активности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда; частота сердечных сокращений; вариабельность ритма сердца; рефлекторные тесты; проба Вальсальвы; вегетативная регуляция.

**Background.** Low heart rate variability (HRV) reflecting predominance of sympathetic tone is an independent predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction (MI). We have previously shown that decreased heart rate (HR) response during reflex tests (breathing 6 per minute and Valsalva maneuver at the end of the first week after MI is also associated with elevated risk of sudden death during subsequent 2 years. **Aim.** To elucidate relationship between HR response to breathing 6 per minute and Valsalva maneuver, and HRV as standard non-invasive method of assessment of autonomic regulation of the heart. **Material.** Tests with breathing 6 per minute and Valsalva maneuver were performed on 4—11 (median 8) days of MI in 188 patients (68.1% males) aged 34—75 (median 62) years, 93.6% of whom received beta-blockers. Parameters studied were difference between maximal and minimal HR during 1<sup>st</sup> min of controlled breathing ( $\Delta$ HR) and Valsalva ratio (VR). Standard time- and frequency-domain HRV measures were calculated from 15-min ECG strips at bed rest just before tests and from 24-hour ECG recordings after tests. **Results.** In patients with low values of  $\Delta$ HR (<3.36) and VR (<1.13) most of HRV parameters were also significantly decreased. Most close association was found between low  $\Delta$ HR and low  $SDNNi$  and LF power calculated from 24-hour Holter recordings, between low VR and low LF power at bed rest. **Conclusion.** Direct correlation between HR response to reflex tests and parameters of HRV allows to suggest that decreased HR response to controlled breathing and Valsalva maneuver in patients with recent MI also reflects presence of marked sympathetic predominance.

**Key words:** myocardial infarction; heart rate variability; reflex tests; Valsalva maneuver; autonomic regulation.

Kardiologija 2004;8:27—34

### Список сокращений

ВРС — Вариабельность ритма сердца  
 ВСС — Внезапная сердечная смерть  
 ВНС — Вегетативная нервная система  
 ОВ — Отношение Вальсальвы  
 $\Delta$ ЧСС — Изменения ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту  
 БРЧ — Барорецепторная чувствительность  
 $RRNN$  — Средняя длительность интервалов R—R  
 $SDNN$  — Стандартное отклонение интервалов R—R  
 $SDANN$  — Стандартное отклонение от средних длительностей интервалов R—R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ

$SDNNi$  (индекс) — Средняя для стандартных отклонений от средних длительностей интервалов R—R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ  
 $pNN50$  — Доля соседних синусовых интервалов R—R, различающихся более чем на 50 мс  
 $TP$  — Общая мощность спектра  
 $ULF$  — Мощность в диапазоне сверхнизких частот  
 $VLF$  — Мощность в диапазоне очень низких частот  
 $LF$  — Мощность в диапазоне низких частот  
 $HF$  — Мощность в диапазоне высоких частот  
 $LF/HF$  — Отношение значений мощностей в абсолютных значениях

Низкая вариабельность ритма сердца (ВРС) является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти, включая внезапную сердечную смерть (ВСС), у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1—6].

Эту связь обычно объясняют преобладанием симпатической активности над парасимпатической (вегетативная дисфункция), что предрасполагает к возникновению угрожающих жизни аритмий [7].

Наличие и выраженность вегетативной дисфункции можно оценить и с помощью анализа изменений ЧСС в ответ на рефлексорные тесты. Так, простые неинвазивные рефлексорные тесты (прием Вальсальвы, контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту и др.) широко используются в клинической практике для раннего выявления нейропатии у больных сахарным диабетом [8–10]. Изменения ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту имеют значение и для прогноза ВСС у больных, перенесших ИМ [11]. Не исключено, что недостаточный ответ ЧСС во время указанных проб также обусловлен преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС).

Чтобы проверить это предположение, была изучена связь изменений ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и контролируемое дыхание с ВРС, считающейся стандартным неинвазивным маркером вегетативной дисфункции.

### Материал и методы

Материал и методы подробно представлены нами ранее [11]. В исследование включались больные с подтвержденным ИМ моложе 75 лет с устойчивым синусовым ритмом, без выраженной сердечной недо-

статочности (IV функциональный класс *NYHA*) в день проведения рефлексорных тестов (4–11-е сутки ИМ) и заболеваний, существенно влияющих на прогноз и/или изменяющих ВРС (сахарный диабет, требующий применения инсулина, инсульт в анамнезе и т. д.).

В окончательный анализ включены данные 188 больных. Средний их возраст составил  $60,6 \pm 9,8$  года, 68% были мужчинами, 22% ранее перенесли ИМ. Передняя локализация ИМ имела место в 57% случаев. Тромболитическая терапия была проведена в 43% случаев. Клинические проявления сердечной недостаточности в день проведения тестов отмечены у 28%, фракция выброса левого желудочка не достигала 40% у 39% больных. В день проведения тестов почти все больные (93,1%) продолжали получать  $\beta$ -блокаторы.

Тактика ведения больных и методика проведения рефлексорных тестов подробно описаны ранее [12].

Суточное мониторирование ЭКГ и рефлексорные тесты выполнялись на 4–11-е (медиана 8-е) сутки ИМ. Мониторирование ЭКГ начиналось после 15 мин адаптации больного к условиям лаборатории и проводилось непрерывно в течение первых 15 мин покоя в положении больного лежа на спине в состоянии бодрствования при произвольном дыхании, во время выполнения рефлексорных тестов и далее в среднем  $23,6 \pm 1,4$  ч, включая всю ночь.

При выполнении приема Вальсальвы рассчитывалось отношение Вальсальвы (ОВ): отношение самого длинного интервала  $R-R$  в течение 1-й минуты после

Таблица 1. Показатели ВРС и их интерпретация

Показатель	Определение	Интерпретация
<i>RRNN</i> , мс	Средняя длительность интервалов $R-R$	Средняя ЧСС
<i>SDNN</i> , мс	Стандартное отклонение интервалов $R-R$	Отражает комплекс симпатических и парасимпатических влияний на активность синусового узла. Характеризует ВРС в целом
<i>SDANN</i> , мс*	Стандартное отклонение от средних длительностей интервалов $R-R$ , рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ	
<i>SDNN</i> индекс, мс*	Средняя для стандартных отклонений от средних длительностей интервалов $R-R$ , рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ	
<i>pNN50</i> , %	Доля соседних синусовых интервалов $R-R$ , различающихся более чем на 50 мс	Характеризует преимущественно парасимпатическую активность
<i>RMSSD</i> , мс	Среднеквадратичное различие между длительностью соседних интервалов $R-R$	
<i>TP</i> , мс <sup>2</sup>	Общая мощность спектра (0,003–0,40 Гц)	Характеризует ВРС в целом. Отражает как симпатические, так и парасимпатические влияния на сердечную деятельность
<i>ULF</i> , мс <sup>2*</sup>	Мощность в диапазоне сверхнизких частот (<0,003 Гц)	Составляет около 85% общей мощности спектра. Физиологическая интерпретация до настоящего времени не ясна
<i>VLF</i> , мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц)	
<i>LF</i> , мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц)	Характеризует преимущественно симпатическую активность
<i>HF</i> , мс <sup>2</sup>	Мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,40 Гц)	Отражает парасимпатические влияния на активность синусового узла
<i>LF/HF</i>	Отношение значений мощностей в абсолютных значениях	Оценивает баланс симпатических и парасимпатических влияний на активность синусового узла

Примечание. \* — показатели ВРС, не включенные в анализ коротких участков ЭКГ.

окончания пробы к самому короткому интервалу  $R-R$  во время пробы.

В течение 1-й минуты контролируемого дыхания с частотой 6 в минуту рассчитывались средние значения для 6 максимальных интервалов  $R-R$ , соответствующих 6 фазам выдоха, и 6 минимальных интервалов  $R-R$ , соответствующих 6 фазам вдоха. Затем вычислялась разница между усредненными значениями максимальной и минимальной ЧСС ( $\Delta$ ЧСС).

Анализ ВРС проводился с помощью программы Astrocard (R) HOLTERSYSTEM-2F (ЗАО "Медитек", Москва). Показатели ВРС, включенные в анализ суточной и короткой записей ЭКГ (первые 15 мин покоя), и их интерпретация представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ SPSS 10.0.5 и STATISTICA 5.5. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением использовался групповой  $t$ -тест. Сравнению величин с неправильным распределением предшествовала логарифмическая трансформация данных, что во многих случаях позволило применить методы параметрической статистики. Для сравнения непрерывных величин с неправильным распределением использовался непараметрический критерий Манна—Уитни. Для выявления связи между показателями ВРС, ОВ и  $\Delta$ ЧСС применялся непараметрический ранговый критерий Спирмана.

При оценке риска смерти за время наблюдения (медиана 2,2 года) ранее были найдены разделительные значения для ОВ (1,13) и  $\Delta$ ЧСС (3,36) [11]. Для выявления показателей ВРС, связанных с низкими (прогностически неблагоприятными) значениями ОВ ( $<1,13$ ) и  $\Delta$ ЧСС ( $<3,36$ ), проводился одно- и многофакторный анализ в модели логистической регрессии. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе были меньше 0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошаговым методом. При этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Последующие переменные включались только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha \leq 0,1$ .

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### Связь отношения Вальсальвы и изменения ЧСС во время контролируемого дыхания со средней ЧСС и показателями ВРС

**Результаты корреляционного анализа.** ОВ оказалось достоверно, но слабо связанным со всеми показателями ВРС как суточной (табл. 2), так и короткой ЭКГ (табл. 3). Наиболее тесно ( $r=0,4$ ) ОВ было связано с рядом показателей ВРС за сутки ( $SDNN$ ,  $SDNNi$ ,  $SDANN$ , общей мощностью спектра, мощностью в диапазонах  $VLf$  и  $Lf$ ) и лишь с одним показателем ВРС короткой записи ЭКГ (мощностью в диапазоне  $Lf$ ). Связи между ОВ и средней ЧСС не было отмечено.

Для  $\Delta$ ЧСС выявлена хотя и достоверная, но еще более слабая связь с большинством показателей суточной (см. табл. 2) и короткой ВРС (см. табл. 3). Коэффици-

циент корреляции достиг 0,4 в отношении связи только с одним показателем ВРС за сутки — мощностью в диапазоне  $Lf$ . В отличие от ОВ не найдено связи  $\Delta$ ЧСС с такими показателями ВРС за сутки, как  $SDANN$ , общей мощностью спектра и мощностью в диапазоне  $ULf$ . Связи между  $\Delta$ ЧСС и средней ЧСС также не обнаружено.

### Сравнение ВРС у больных с низкими отношением Вальсальвы ( $<1,13$ ) и изменением ЧСС во время контролируемого дыхания ( $<3,36$ ) и более высокими значениями показателей

В группе больных с ОВ меньше 1,13 все показатели ВРС, оцененной за сутки и на коротких участках ЭКГ, были достоверно ниже. По средней ЧСС группы с ОВ  $<1,13$  и  $\geq 1,13$  достоверно не различались.

У больных с  $\Delta$ ЧСС меньше 3,36 отмечалась та же тенденция, но достоверная разница была выявлена только для  $SDNN$ ,  $pNN50$ , мощностей в диапазонах  $Lf$  и  $HF$ , отношения  $Lf/HF$  на коротких участках ЭКГ, а также  $SDNN$ ,  $SDNNi$ ,  $pNN50$ , общей мощности спектра, мощности в диапазонах  $VLf$ ,  $Lf$ ,  $HF$  и для отношения  $Lf/HF$  для ЭКГ за сутки (табл. 4).

### Показатели ВРС, связанные с низкими значениями отношения Вальсальвы ( $<1,13$ ), и изменения ЧСС во время контролируемого дыхания ( $<3,36$ )

#### Результаты логистического регрессионного анализа.

С низкими значениями ОВ были связаны почти все изученные показатели ВРС, за исключением мощности в диапазоне  $ULf$  (табл. 5). Показателем ВРС, независимо связанным с неблагоприятными для прогноза ВСС значением ОВ ( $<1,13$ ), оказалась только мощность в диапазоне  $Lf$ , оцененная на коротких участках ЭКГ покоя (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,1—2,6) (табл. 6).

С низкими значениями  $\Delta$ ЧСС ( $<3,36$ ) не были связаны только  $RMSSD$  на коротких участках ЭКГ, а также  $SDANN$ ,  $RMSSD$  и мощность в диапазоне  $ULf$  за сутки. Остальные показатели ВРС оказались связанными с  $\Delta$ ЧСС меньше 3,36 (см. табл. 5). С низкими, неблагоприятными для прогноза ВСС значениями  $\Delta$ ЧСС были независимо от других связаны только  $SDNNi$  и мощность в диапазоне  $Lf$  за сутки (ОШ 11,2; 95% ДИ 3,0—42,3) (см. табл. 6).

## Обсуждение

В течение многих лет активно изучается состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности после ИМ. В ряде экспериментальных исследований было показано, что дисфункция ВНС, заключающаяся в преобладании симпатической активности над парасимпатической, повышает риск ВСС после перенесенного ИМ [7, 13, 14]. Согласно одной из гипотез, это может быть связано с появлением зоны некроза в миокарде, что приводит к нарушению геометрии сокращения и стимуляции чувствительных нервных окончаний. В результате увеличиваются симпатические влияния на деятельность сердца и уменьшаются парасимпатические [15], что может привести к возникновению угрожающих жизни аритмий [16—19]. На практике особенности функционирования ВНС оцениваются по ее влиянию на деятельность синусового узла с помощью ВРС или сердечно-

Таблица 2. Взаимосвязь отношения Вальсальвы (ОВ), изменения ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту ( $\Delta$ ЧСС) со средней ЧСС и ВРС, оцененными на ЭКГ в течение суток

Показатель	Коэффициент	RRNN	Показатели временного анализа ВРС				
			SDNN	SDNNi	SDANN	pNN50	RMSSD
ОВ	<i>r</i>	-0,1	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3
	<i>p</i>	0,5	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
$\Delta$ ЧСС	<i>r</i>	-0,1	0,2	0,3	0,1	0,3	0,2
	<i>p</i>	0,1	0,04	0,0001	0,3	0,0001	0,002
Показатели спектрального анализа ВРС							
		TP	ULF	VLF	LF	HF	LF/HF
ОВ	<i>r</i>	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3
	<i>p</i>	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
$\Delta$ ЧСС	<i>r</i>	0,1	0,1	0,2	0,4	0,3	0,2
	<i>p</i>	0,1	0,5	0,01	0,0001	0,0001	0,04

Примечание. Здесь и в табл. 3 указаны коэффициенты корреляции Спирмана (*r*) и уровень статистической значимости (*p*).

Таблица 3. Взаимосвязь отношения Вальсальвы (ОВ), изменения ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту ( $\Delta$ ЧСС) со средней ЧСС и ВРС, оцененными на 15-минутной ЭКГ в покое

Показатель	Коэффициент	RRNN	Показатели временного анализа ВРС			
			SDNN	pNN50	RMSSD	
ОВ	<i>r</i>	-0,003	0,3	0,3	0,3	
	<i>p</i>	1,0	0,0001	0,0001	0,0001	
$\Delta$ ЧСС	<i>r</i>	-0,1	0,2	0,3	0,3	
	<i>p</i>	0,2	0,01	0,0001	0,0001	
Показатели спектрального анализа ВРС						
		TP	VLF	LF	HF	LF/HF
ОВ	<i>r</i>	0,3	0,3	0,4	0,3	0,2
	<i>p</i>	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,004
$\Delta$ ЧСС	<i>r</i>	0,2	0,1	0,3	0,3	0,1
	<i>p</i>	0,01	0,1	0,0001	0,0001	0,1

сосудистых рефлекторных проб. В настоящее время последние широко используются для раннего выявления диабетической нейропатии у больных сахарным диабетом [8–10]. Показано также, что после недавно перенесенного ИМ недостаточная рефлекторная брадикардия в ответ на повышение АД при внутривенном введении фенилэфрина (тест на чувствительность барорецепторов — БРЧ) связана с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая ВСС [1, 2, 20–23]. Кроме того, оказалось, что риск ВСС у больных, перенесших ИМ, можно оценить и с помощью более простых неинвазивных рефлекторных тестов, таких как прием Вальсальвы и контролируемое дыхание с частотой 6 в минуту [11]. При этом так же, как и при проведении теста на БРЧ, прогностически неблагоприятными оказались слабо выраженные изменения ЧСС.

Во время приема Вальсальвы у здоровых людей выделяют 4 фазы изменения гемодинамики [24]. В начале натуживания (1-я фаза) происходит рефлекторное уменьшение ЧСС в ответ на повышение АД вследствие сдавления аорты и перераспределения кро-

ви на периферии [25]. Рефлекторная брадикардия в эту фазу является следствием парасимпатического ответа на повышение АД. Продолжение натуживания (2-я фаза) приводит к уменьшению венозного возврата крови к правым отделам сердца, снижению наполнения левого желудочка и падению АД. Это вызывает повышение симпатической активности [26] и содержания в крови норадреналина [27]. В результате происходит увеличение ЧСС и сужение сосудов на периферии. В течение первых 4 с после окончания натуживания (3-я фаза) отмечается пассивное снижение сердечного выброса, что вызывает падение АД и увеличение ЧСС. По окончании 3-й фазы увеличивается сердечный выброс, повышается АД и как парасимпатический ответ возникает рефлекторная брадикардия. Таким образом, изменения ЧСС во время теста опосредованы как симпатическими, так и парасимпатическими влияниями на сердце. Однако рефлекторная брадикардия, возникающая после окончания натуживания (4-я фаза), устраняется введением атропина, а не  $\beta$ -адреноблокаторами. Полагают, что это обстоятельство подтверждает



Таблица 4. Сравнение средней ЧСС, ВРС за сутки и на коротких участках ЭКГ у больных с низкими значениями отношения Вальсальвы (<1,13) и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту (<3,36) и более высокими значениями этих показателей

Показатель	ОВ $\geq$ 1,13 (n=123)	ОВ<1,13 (n=65)	p	$\Delta$ ЧСС $\geq$ 3,36 (n=175)	$\Delta$ ЧСС<3,36 (n=13)	p
<b>ВРС на 15-минутных записях ЭКГ</b>						
RRNN	1032 $\pm$ 177,2	1034 $\pm$ 132,5	0,9	1027 $\pm$ 149,3	1050 $\pm$ 203,8	0,5
Ln SDNN	3,8 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,4	0,0001	3,8 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5	0,048
Ln RMSSD	3,6 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,3	0,002	3,5 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,4	0,051
pNN50*	8,5 (2,3—19,1)	3,2 (1,3—9,0)	0,002	9,8 (3,7—16,9)	5,6 (2,8—10,1)	0,02
Ln TP	7,6 $\pm$ 0,8	7,0 $\pm$ 0,8	0,0001	7,4 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 1,0	0,07
Ln VLF	6,6 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 0,9	0,0001	6,5 $\pm$ 1,0	6,1 $\pm$ 1,2	0,052
Ln LF	6,0 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 0,9	0,0001	5,9 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 1,0	0,0001
Ln HF	5,5 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,7	0,0001	5,4 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,8	0,0001
LF/HF*	1,9 (1,1—2,6)	1,5 (0,8—2,2)	0,02	1,9 (1,2—2,6)	1,4 (0,8—2,1)	0,005
<b>ВРС на суточных записях ЭКГ</b>						
RRNN	1008 $\pm$ 156,0	1021 $\pm$ 129,1	0,6	1007 $\pm$ 139,8	1030 $\pm$ 170,2	0,4
Ln SDNN	4,6 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,3	0,0001	4,6 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,3	0,03
Ln SDNNi	3,9 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,3	0,0001	3,9 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4	0,001
Ln SDANN	4,4 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3	0,0001	4,4 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,3	0,2
Ln RMSSD	3,7 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,3	0,001	3,6 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,3	0,1
pNN50*	10,2 (3,9—18,8)	7,1 (2,8—10,3)	0,004	9,8 (3,7—16,9)	5,6 (2,8—10,1)	0,02
Ln TP	9,2 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,6	0,0001	9,2 $\pm$ 0,6	8,9 $\pm$ 0,8	0,03
Ln ULF	8,9 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,6	0,04	8,8 $\pm$ 0,9	8,8 $\pm$ 0,7	0,6
Ln VLF	7,1 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 0,7	0,0001	7,0 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 0,9	0,01
Ln LF	6,4 $\pm$ 0,9	5,8 $\pm$ 0,8	0,0001	6,3 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,9	0,0001
Ln HF	5,5 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 0,7	0,01	5,5 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 0,7	0,02
LF/HF*	2,7 (1,6—3,7)	1,9 (1,3—3,1)	0,02	2,7 (1,7—3,7)	1,6 (1,2—2,07)	0,001

Примечание. Указаны  $m \pm SD$ ; \* — приведены медианы; в скобках — 25-й и 75-й квартили распределения показателя.

преимущественно парасимпатический контроль со стороны ВНС за изменениями ЧСС во время пробы [28, 29].

Изменения ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту, по-видимому, связаны исключительно с парасимпатическими влияниями. Так, атропин в отличие от  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов полностью устранял увеличение ЧСС во время вдоха и уменьшение ее во время выдоха [10]. Кроме того, на результаты теста не влияли гуморальные факторы [30]. На основании этих данных можно предполагать, что у больных с повышенным риском ВСС после перенесенного ИМ недостаточный ответ ЧСС на тесты (невыраженная рефлекторная брадикардия во время приема Вальсальвы — 4-я фаза и незначительные колебания ЧСС во время контролируемого дыхания) обусловлены подавлением парасимпатической активности.

В настоящей работе предпринята попытка изучить связь результатов рефлекторных проб и ВРС как известных неинвазивных и доступных маркеров дисфункции ВНС после перенесенного ИМ. При этом анализ ВРС осуществлялся на коротких участках ЭКГ в отсутствие внешних возбуждающих воздействий (перемена

положения тела, стресс и т.д.), а также в течение суток (в условиях влияния множества не поддающихся учету факторов).

В результате корреляционного анализа было установлено, что ОВ достоверно, но слабо связано со всеми показателями ВРС, полученными при анализе суточной и короткой ЭКГ в покое. При этом прямое направление связи указывает на однонаправленные изменения ВРС и выраженности изменений ЧСС во время рефлекторных проб. Максимальное значение коэффициента корреляции не превышало 0,4. Ранее у больных, перенесших первый ИМ, J. Bigger и соавт. [31] также выявили достоверную прямую связь изменений ЧСС при проведении теста на БРЧ с рядом показателей ВРС (SDNN, pNN50 и rMMSD). При этом коэффициент корреляции не превышал 0,6.

Учитывая то, что связь между ВРС и изменениями ЧСС в ответ на рефлекторные пробы не была очень тесной, можно предположить, что эти два метода характеризуют различные аспекты вегетативной регуляции деятельности сердца и могут нести независимую прогностическую информацию. Это было подтверждено в исследовании ATRAMI, где низкие БРЧ и SDNN обла-

Таблица 5. Связь средней ЧСС и показателей ВРС за сутки и на коротких участках ЭКГ и низких значений отношения Вальсальвы (&lt;1,13) и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту (&lt;3,36)

Показатель	ОВ<1,13		ΔЧСС<3,36	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
<b>ВРС на 15-минутных записях ЭКГ в покое</b>				
<i>RRNN</i>	1,0 (1,0–1,0)	0,9	1,0 (1,0–1,0)	0,4
<i>Ln SDNN</i>	5,3 (2,2–12,4)	0,0001	2,8 (1,1–6,8)	0,02
<i>pNN50</i>	1,1 (1,02–1,1)	0,002	1,05 (1,01–1,09)	0,02
<i>Ln RMSSD</i>	3,0 (1,3–6,9)	0,01	2,5 (0,98–6,3)	0,053
<i>Ln TP</i>	2,4 (1,5–3,6)	0,0001	1,6 (1,04–2,5)	0,03
<i>Ln VLF</i>	2,0 (1,4–2,9)	0,0001	1,5 (1,05–2,2)	0,03
<i>Ln LF</i>	2,2 (1,5–3,1)	0,0001	2,3 (1,6–3,5)	0,0001
<i>Ln HF</i>	2,0 (1,3–3,0)	0,002	1,9 (1,2–3,1)	0,03
<i>LF/HF</i>	1,4 (1,1–2,0)	0,01	1,7 (1,2–2,4)	0,01
<b>ВРС на суточной ЭКГ</b>				
<i>RRNN</i>	1,0 (1,0–1,0)	0,6	1,0 (1,0–1,0)	0,4
<i>Ln SDNN</i>	10,8 (3,4–33,8)	0,0001	3,6 (1,1–11,4)	0,03
<i>Ln SDNNi</i>	8,3 (3,1–22,5)	0,0001	6,0 (2,1–17,3)	0,001
<i>Ln SDANN</i>	6,1 (2,2–17,1)	0,001	2,1 (0,7–6,1)	0,2
<i>pNN 50%</i>	1,1 (1,02–1,1)	0,01	1,1 (1,01–1,1)	0,02
<i>Ln RMSSD</i>	3,5 (1,5–8,6)	0,01	2,3 (0,9–6,0)	0,09
<i>Ln TP</i>	2,3 (1,4–3,7)	0,002	1,7 (1,04–2,9)	0,04
<i>Ln ULF</i>	1,5 (1,0–2,3)	0,1	1,1 (0,7–1,7)	0,6
<i>Ln VLF</i>	2,0 (1,3–3,0)	0,001	1,7 (1,1–2,6)	0,01
<i>Ln LF</i>	2,3 (1,5–3,4)	0,0001	2,6 (1,7–4,1)	0,0001
<i>Ln HF</i>	2,0 (1,3–3,0)	0,003	1,8 (1,1–2,9)	0,02
<i>LF/HF</i>	1,3 (1,02–1,6)	0,03	1,5 (1,2–2,0)	0,003

Примечание. ОШ — отношение шансов; 95%ДИ—95% доверительный интервал. Для удобства восприятия использовались следующие коды: 0 — значения ОВ и ΔЧСС ниже разделительных, 1 — выше разделительных.

Таблица 6. Показатели ВРС, независимо связанные с низкими значениями отношения Вальсальвы (&lt;1,13), и разницы ЧСС во время дыхания с частотой 6 в минуту (ЧСС&lt;3,36)

Показатель	ΔЧСС<3,36		ОВ<1,13	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
<i>Ln LF</i> (15-минутная запись ЭКГ)	—	—	2,0 (1,1–2,6)	0,02
<i>Ln SDNNi</i> (суточные записи ЭКГ)	0,02 (0,001–0,5)	0,02	—	—
<i>Ln LF</i> (суточные записи ЭКГ)	11,2 (3,0–42,3)	0,0001	—	—

Примечание. ОШ — отношение шансов; 95% ДИ— 95% доверительный интервал.

дали независимой прогностической ценностью в отношении риска как смерти от всех причин, так и ВСС после ИМ [1,2]. Полагают, что ВРС характеризует исходный (“базальный”) тонус ВНС, в то время как вегетативные пробы позволяют оценить рефлекторный ответ разных отделов ВНС на стресс (например, повышение АД при изучении БРЧ) [31].

При сравнении ВРС у больных с низкими, прогностически неблагоприятными и более высокими значениями ОВ и ΔЧСС было отмечено, что при недостаточ-

ном ответе ЧСС на прием Вальсальвы и дыхание с частотой 6 в минуту практически все показатели ВРС в течение суток и на коротких участках ЭКГ в покое были достоверно ниже. Это касается как показателей, характеризующих преимущественно парасимпатическую активность (*RMSSD*, *pNN50*, мощность в диапазоне *HF*) [32], так и мощности в диапазоне *LF*, отражающей не только симпатические, но и вагусные влияния на синусовый ритм [32]. Кроме того, более низкими оказались и общая мощность спектра, мощности в диапазо-

нах *VLF* и *ULF*, а также *SDNN*, *SDANN* и *SDNNi*. Более низким было и отношение *LF/HF*, позволяющее, как полагают, судить о соотношении симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм [32]. Подобное снижение всех временных и спектральных характеристик обычно связывают с выраженным преобладанием симпатической активности [33]. В этих условиях отношение *LF/HF*, по-видимому, не способно адекватно охарактеризовать соотношение симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм [33, 34]. Подобные изменения отмечены у больных с тяжелой сердечной недостаточностью [32, 34–36] и после перенесенного ИМ с низкой фракцией выброса левого желудочка [32,37]. Одной из причин снижения мощности в диапазоне *LF* и отношения *LF/HF* может быть нарушение чувствительности барорецепторов из-за чрезмерной симпатической активности [38].

Результаты регрессионного анализа не противоречат этому предположению. Так, с низкими значениями *ОВ* и  $\Delta$ ЧСС независимо от других показателей *ВРС* оказалась связанной низкая мощность в диапазоне *LF*.

Вместе с тем имеющиеся данные не позволяют определенно судить о причине недостаточного ответа ЧСС при изученных рефлекторных пробах. К сходному

результату могут привести повышение симпатической активности, снижение тонуса вагуса, то и другое одновременно. Кроме того, не исключено, что у постинфарктных больных с повышенным риском *ВСС* заметно изменен ответ синусового узла на вегетативные и гуморальные влияния. Предстоит выяснить также сравнительное значение изученных рефлекторных проб и традиционной оценки *ВРС* для прогноза после ИМ.

### Заключение

Таким образом, у больных, недавно перенесших ИМ, выявлена прямая связь между двумя методами оценки состояния вегетативной регуляции деятельности сердца: изменениями ЧСС в ответ на прием Вальсальвы и контролируемое дыхание и *ВРС*.

Недостаточно выраженные изменения ЧСС в ответ на эти неинвазивные рефлекторные тесты, связанные с риском *ВСС*, по-видимому, происходят на фоне значительного преобладания симпатической активности.

Однако теснота связи между *ВРС* и изменениями ЧСС во время рефлекторных тестов оказалась умеренно выраженной. Это позволяет предполагать, что каждый из этих методов может иметь самостоятельное значение для прогноза внезапной смерти после перенесенного ИМ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I. et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–484.
2. *La Rovere M.T. et al.* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 1996;94:432–436.
3. *Ewing D.J.* Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 1996;94:432–436.
4. *Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr.* Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
5. *Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al.* Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
6. *Hartikainen J.E.K., Malik M., Staunton A. et al.* Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296–304.
7. *Schwartz P.J., La Rovere M.T., Vanoli E.* Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:Suppl I:1-77–I-91.
8. *Bennett T. et al.* Assessment of vagal control of the heart in diabetes. *Br Heart J* 1977; 39:25–28.
9. *Dyrberg T. et al.* Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bed-side tests. *Diabetologia* 1981;20:190–194.
10. *MacKay J.D.* Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:253–256.
11. *Абрамкин Д.В. и др.* Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесенного инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания. *Кардиология* 2004;3:37–46.
12. *Абрамкин Д.В. и др.* Вегетативные пробы у больных, госпитализированных с острым инфарктом миокарда. Возможности выполнения, переносимость и побочные явления. *Кардиология* 2003;7:12–15.
13. *Schwartz P.J. et al.* The analysis and modulation of autonomic reflexes in the prediction and prevention of sudden death. In: *Electrophysiology and Arrhythmias*. Eds. D.P. Zipes et al. Orlando (Florida): Grune & Stratton 1985;167–176.
14. *Schwartz P.J. et al.* Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: in experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984;69:790–800.
15. *Barber M.J. et al.* Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:623–631.
16. *Lown B.* Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 1979;43:313–328.
17. *Schwartz P.J. et al.* Neural Mechanisms in Cardiac Arrhythmias. New York: Raven 1978;75–107.
18. *Schwartz P.J. et al.* The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann N Acad Sci* 1982;382:162–180.
19. *Corr P.B., Ymada K.A. et al.* Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: *The Heart and Cardiovascular System*. Eds. H.A. Fozzard et al. New York: Raven 1986;1343–1404.
20. *Farrell T., Odemuyiwa O., Bashir Y. et al.* Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67:129–137.
21. *Hohnloser S., Klingenhoben T., Van de Loo A. et al.* Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Circulation* 1994;89:1068–1073.
22. *La Rovere M., Specchia G., Mortara A. et al.* Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: A prospective study. *Circulation* 1988;78:816–824.
23. *Landolina M., Mantica M., Manfredini R. et al.* Usefulness of vagal reflexes in risk stratification of patients with post-ischemic sustained ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1996;17:406.
24. *Hamilton W.F. et al.* Physiologic relations between intrathoracic, intraspinal, and arterial pressure. *JAMA* 1936;107:853–856.
25. *Booth R.W. et al.* Hemodynamic changes associated with Valsalva manoeuvre in normal men and women. *J Lab Clin* 1962;59:275–285.

26. *Delius W. et al.* Maneuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972;84:82.
27. *Robertson D. et al.* Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* 1979;59:637.
28. *Eckberg D.* Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980;239:H581—H593.
29. *Spodick D.H. et al.* Effect of  $\beta$ -adrenergic blockade in beat-to-beat response to Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 1974;36:1082—1086.
30. *Ewing D.J.* Cardiac autonomic neuropathy. In: *Diabetes and Heart Disease*. Ed. R.J. Jarrett. Amsterdam: Elsevier 1984;99—132.
31. *Bigger J.T. et al.* Comparison of Baroreflex Sensitivity Heart Period Variability After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1511—1518.
32. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards and Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043—1065.
33. *Lombardi F.* The uncertain significance of reduced heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1204—1206.
34. *Mortara A. et al.* Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422—430.
35. *Guzzetti S. et al.* Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1100—1107.
36. *Malliani A. et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482—492.
37. *Lombardi E. et al.* Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:208—216.
38. *Sleight P. et al.* Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index baroreflex gain? *Clin Sci* 1995;88:103—109.

Поступила 05.04.04

### Объявление

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза (руководитель Н.А. Грацианский) НИИ Физико-химической медицины Минздрава России приглашают читателей журнала «Кардиология» посетить в Интернете сайт [www.athero.ru](http://www.athero.ru). На этом сайте размещаются материалы, посвященные различным аспектам лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний и их осложнений, публикации сотрудников лаборатории и центра. Сообщения о событиях, происходящих в различных областях клинической кардиологии, сопровождаются комментариями.