

Т.Ф.Миронова, В.А.Миронов, А.Ю.Тюрин

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Челябинская государственная медицинская академия

Рассматриваются результаты исследований, посвященных оценке вариабельности сердечного ритма у больных с ишемической болезнью сердца, в том числе - при остром инфаркте миокарда, оценивается прогностическая роль отдельных показателей вариабельности сердечного ритма для оценки риска внезапной сердечной смерти у этой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный кровоток, острый инфаркт миокарда, синусовый узел, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, риск внезапной сердечной смерти.

The data of assessment of the heart rate variability in the patients with coronary artery disease including those with myocardial infarction are considered. The prognostic value of individual indices of the heart rate variability for evaluation of the risk of sudden cardiac death was considered.

Key words: coronary artery disease, coronary flow, myocardial infarction, sinus node, autonomic nervous system, heart rate variability, risk of sudden cardiac death.

За последнее десятилетие исследования вегетативных дисрегуляций сердца в норме и патологии, как следствие осознанной необходимости, занимают заметное место в клинической и экспериментальной кардиологии. Существующий разнобой в интерпретации полученных результатов не единственно, но наиболее часто, объясним недостатками программного и технического обеспечения исследований, а также недоступностью публикаций на эту тему в отдаленной ретроспективе до 90-х годов. В настоящем обзоре предлагается исторический экскурс в методологические основы анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), который конечно не исчерпывает всё множество публикаций, но представляет ту часть мирового опыта исследований, которая нам казалась важной для определения роли дисрегуляций пейсмекерной активности синусового узла (СУ) сердца при самой распространенной и жизнеопасной форме заболеваний.

На уровне межзаточных систем головного мозга все морфофункциональные структуры, ответственные за вегетативное обеспечение деятельности живого организма, связаны между собой. Между сосудодвигательным и дыхательным центрами продолговатого мозга, деятельность которых в конечном итоге замыкается на адекватном обеспечении всех тканей оксигенированной кровью, существуют связи, осуществляемые с участием эргорецепторов. Их эфферентные, нисходящие на периферию нервные волокна высокочувствительны к стимуляции и любым метаболическим изменениям, что приводит к изменениям вентиляции в ответ на нагрузку в результате повышения активности симпатoadреналовой системы [121]. Нарушение автономного контроля ЧСС и барорефлекторная дисфункция связаны с плохим прогнозом у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [114, 67]. Возможной причиной патологических кардиореспираторных рефлексов, барорефлекторной дисфункции является развитие мышечных эргорефлекторных эффектов [122]. Патогенетические факторы неразрывно связаны между собой. Их участие в формировании ИБС неоди-

наково значимо не только у разных больных, но даже у одного и того же пациента на разных этапах развития заболевания, что и обуславливает дифференцированное формирование вариантов ее клиники.

Расстройства коронарного кровообращения (КК) при ИБС приводят к ишемическим, некротическим и фиброзным изменениям миокарда. Нестабильная стенокардия и ОИМ, как наиболее опасные для жизни клинические варианты ИБС, имеют среди общих патогенетических факторов звено, которое невозможно представить без участия в его формировании вегетативной регуляции (ВР) кардиоваскулярной системы. Увеличение напряжения стенки КА по всей окружности или локально в месте расположения атеросклеротической бляшки является фактором, способствующим разрыву бляшки и последующему некрозу. Внезапность же возникновения ОИМ при физической нагрузке или психо-эмоциональном стрессе трудно объяснить иначе, нежели столь же быстро возникающим напряжением сосудистой стенки в ответ на воздействие провоцирующих моментов [34].

В свою очередь, повышение тонуса артерий реализуется с обязательным участием всех уровней ВР, начиная с её коркового представительства в височной доле коры и лимбико-ретикулярном комплексе в срединных структурах мозга, и заканчивая патологически измененным синаптическим взаимодействием симпато-парасимпатических терминалей и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Легко представить, что при уже состоявшейся окклюзии КА преходящее повышение сосудистого тонуса доводит до той критической степени - 75-90% сужения просвета сосуда и разрыва бляшки, при которых в миокарде и возникает некроз. Последний, в утилитарном смысле нарушения кровоснабжения миокарда, отличается от приступа стенокардии лишь временем продолжительности стеноза. Компенсаторная дилатация резистивных сосудов, экспериментально обнаруженная дистальнее катастрофического сужения и тромбоза, также не обходится без участия синаптического взаимодействия вегетативных окончаний и ГМК сосудов. В эту реакцию

включаются барорецепторы каротидного синуса и аортальной дуги с разнонаправленной реакцией [77], а также хеморецепторы, расположенные в развилке огибающей КА. В силу реперкуссивных свойств вегетативной нервной системы (ВНС) все эти реакции отражаются в столь интегральной по отношению к сердцу структуре, как СУ с его иерархической ролью пейсмекера 1-го порядка [112].

Наиболее серьёзные обсуждения патогенеза ишемической патологии сердца и её кульминации - ОИМ всегда касались и нейрогенного компонента симптомообразования при этом заболевании. Сердце, подобно другим органам соматической сферы, в качестве комплекса для быстрой регуляции его сократительной функции имеет ВНС с её двумя отделами - симпатическим и парасимпатическим. Их деятельность часто оказывается разнонаправленной - всё, что повышает и ускоряет один отдел, другой - ингибирует и снижает. Этот принцип весов в первой физиологической концепции Дж.Лэнгли (1925) аргументировался результатами наблюдений за изменениями интегральных показателей - ЧСС, артериального давления (АД), сердечного выброса - при моделировании эндо- и экзогенных воздействий [33]. Между тем, такая функция, как ритм сердечных сокращений, формируется совершенно не утилитарно.

Автоматически возбудимые клетки - пейсмекеры СУ являются высоко чувствительными, в норме быстро реагирующими на любые экстра- и интракардиальные влияния. Первые обусловлены многоуровневой надсегментарной церебральной и сегментарно-периферической системой вегетативного руководства, вторые возбуждением собственных сердечных хемо-, баро-, механо- и терморецепторов [36]. Известны асимметрия и неравномерность вегетативного интрамурального представительства в сердце [94-97, 74, 139, 129]. Двойные, разнонаправленные функционирующие баро- и хеморецепторы сердца [91], имеют отношение также и к СУ. Адренергические рецепторы в нём особенно плотно расположены вокруг артерии СУ, стало быть, воспринимают колебания тонуса в этом сосуде, отражая не только результат симпатического воздействия на пейсмекеры, но и состояние тонуса в мелких резистивных сосудах, к каковым относится и артерия СУ.

Парасимпатическое же влияние тоже неравномерно из-за анатомических особенностей парасимпатических путей, а также благодаря высокой активности биохимизма системы ацетилхолин-холинэстераза в узловых тканях сердца, в норме создающей вагусное преобладание в СУ. Ганглии симпатические имеют экстракардиальное расположение, а парасимпатические - интрамуральное в тканях сердца. Теория «акцентированного антагонизма» [94] о взаимодействии двух отделов ВНС ещё больше усложняет регуляцию пейсмекеров в СУ. В изменениях ЧСС участвуют все структуры сегментарно-периферической ВНС сердца [18, 113]. Однако, при более или менее сохранной иерархической роли СУ, как главного пейсмекера, ВР СУ должна превалировать над гуморально-метаболическими влияниями, поскольку исключительно лишь она способна обеспечить быстрое изменение частоты сокращений и стало быть быстрое реагирование на экзо- и эндогенные стимулы.

Физиологическое и патологическое влияния различных процессов в сердце распознаваемы при высокоразрешающей регистрации регуляторных изменений в СУ. Реализуются эти влияния через изменения временных межсистолических интервалов, что обусловлено интегральной ролью СУ по отношению к сердечно-сосудистой системе и является физиологической основой анализа ВСР [113]. Внимание широкого круга учёных к изменениям ВСР при ИБС [55, 68, 58, 136, 75] обусловлено распространённостью этого заболевания и неудовлетворённостью результатами кооперативных исследований [11, 12]. Большинство работ констатирует факт снижения ВСР при ИБС без определения особенностей вегетативной периферической дизрегуляции у больных с различными клиническими формами. На фоне глубоких, тонких современных исследований патогенеза острой окклюзии коронарных артерий (КА) при ОИМ, это невнимание к регуляторной функции автономной системы сердца выглядит удивительно.

С начала 80-х годов в Палангском институте психофизиологии и реабилитации [22-25] изучалась ВСР у пациентов с ИБС на этапе реабилитации после перенесённого ОИМ. На основе базы данных разработана классификация ритмограмм сердца в покое и в активной ортостатической пробе [23, 24]. Доказана связь степени снижения коронарного резерва при ИБС с реакцией СР на переход из позы лёжа в активный ортостаз. В исследованиях Г.Варонца найдены определённые отличия волновой структуры ВСР у пациентов с ИБС во время ночного сна. Показан стойкий переход регуляции СР у больных ИБС на филогенетически низкий, медленно и недостаточно реагирующий гуморально-метаболический уровень и угнетение рефлекторного симпато-парасимпатического влияния на пейсмекеры СУ. Медленный неглубокий переход в ортостаз, соответствующий автономной денервации СУ, по своей выраженности сильно коррелировал со снижением ударного объёма сердца и физической работоспособностью [14].

Периферический постганглионарный уровень ВР хронотропной активности пейсмекеров СУ имеет 2 особенности - преобладание в норме парасимпатических влияний и отсутствие строгой детерминированности симпатических и вагусных эффектов. Первая особенность обеспечивается реципрокным влиянием рецепторов лёгочной паренхимы на СУ при каждом вдохе-выдохе [36, 65, 123] и высокой активностью ацетилхолина и холинэстеразы в узловой ткани [76]. Вторая - симпато-парасимпатическим взаимодействием на синаптическом уровне в СУ по закону «акцентированного антагонизма». Смысл его - в прямо пропорциональной зависимости задерживающего парасимпатического действия и симпатической активности в периферических синапсах [94]. На пресинаптическом уровне в СУ это реализуется в урежении поступления квантов норадреналина из везикул симпатических терминалей в синаптическую щель под воздействием ацетилхолина на М-рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране симпатических (!) окончаний [97, 143, 115]. Постсинаптический же антагонизм связан со стимуляцией мускариновых рецепторов на мембране пейсмекерных эффекторных клеток из-за включения клеточных циклических нуклеотидов в эфферент-

ную реакцию на раздражение β -адренорецепторов. Это и обеспечивает парасимпатическое участие в клеточной реакции на норадреналин из окончаний симпатических волокон и на адреналин из циркулирующей крови. Антагонизм проявляется в том, что отрицательное хронотропное действие вагуса возникает только в условиях достаточной активности симпатического влияния [15].

В СУ конечный результат учащения или урежения ритма сокращений не обусловлен простым сложением или вычитанием угнетающего действия вагуса и возбуждающего - симпатикуса. В условиях повышенной активности мускариновых рецепторов возможна ослабленная хронотропная реакция на симпатическую стимуляцию, а в отсутствие симпатической активности - незначительный отрицательный эффект от вагусной стимуляции. Конечный результат - это результат симпато-парасимпатического взаимодействия в регуляции СУ [62, 23]. После блестящей работы S. Akselrod [47] его оценка может быть осуществлена с помощью спектрального анализа волновой структуры ВСП, однако при условии ведущей роли синусового ритма (СР) [47-50]. Найденные за 20-летний период исследований закономерности симпато-парасимпатического взаимодействия в СУ не распространяются на заместительные ритмы структур, расположенных ниже СУ - проводящие пути предсердий и желудочков, атриовентрикулярный (АВ) узел. Доказано, к примеру, что автономная регуляция в АВ-узле более детерминирована, чем в СУ.

Нельзя не упомянуть в обзоре группу учёных из Миланского университета, они первые из числа немногих изучают ВСП в практическом приложении. Большинство работ было посвящено оценке ВСП при сосудистой патологии, а также физиологическим аспектам интерпретации ВСП. Но в 1969 г. проведены исследования ВСП у пациентов с хронической ИБС и стенокардией [111], и это была первая публикация на обсуждаемую тему. Найдено было, что при преходящей коронарной окклюзии начинает преобладать симпатическая регуляция ритма в отсутствие значительных изменений парасимпатической ВНС. Такие же сдвиги были получены и при выполнении велоэргометрической пробы [123]. То есть, по данным анализа ВСП при стенокардии усиливаются низкочастотные колебания. Поскольку в те времена очень низкочастотная гуморальная периодика ВСП не определялась, речь по-видимому шла о суммарном усилении и симпатического, и гуморального влияния в СУ.

Исследования периферических вегетативных дизрегуляций при ОИМ в остром периоде немногочисленны, те же, что имеются, либо противоречивы, либо лишь констатируют отдельные факты без интерпретации и без учёта различий и неоднородности автономной иннервации в сердце в целом, что предполагает и различия в формировании автономных дизрегуляций при некрозе миокарда различных локализации и глубины поражения. Впервые Webb et al. (1972) сопоставили гемодинамический профиль в острой фазе ИМ с автономным паттерном [154]. Авторы показали, что в течение 60 минут от начала симптомов ОИМ гемодинамика изменилась и направленность нарушений зависела от локализации ИМ. Нижний ОИМ часто ассоциировался с брадикардией, преходящей гипотензией, атриовентрикулярной блока-

дой и увеличением парасимпатической активности. Передняя локализация ОИМ более часто сочеталась с синусовой тахикардией, преходящей гипертензией, отражающих влияние симпатической активации на автономную регуляцию кардиоваскулярного состояния. Наличие автономного дисбаланса вызванных нарушений сердечного ритма и систолического артериального давления сочеталось с учащением случаев регистрации жизнеопасных аритмий. Однако, в работе анализировались лишь интегральные вегетативные показатели у названной категории пациентов. В настоящее же время при анализе ВСП появилась возможность подробной оценки соотношения автономных регулирующих факторов, что более близко к раскрытию патогенеза дизрегуляций при ОИМ различной локализации.

В 1987, обследовав большую группу пациентов с ОИМ на 11-й день болезни, Kleiger et al. показали при суточном мониторинговании (СМ) значительное и стойкое снижение общей ВСП [90]. Авторами была установлена прямая корреляция между смертностью и уровнем стандартной дисперсии ВСП. Сделан вывод, что снижение ВСП коррелирует с увеличением симпатического, или со снижением парасимпатического тонуса, что может оказаться фоном для развития фибрилляции желудочков сердца и, стало быть, летального исхода. Пациенты с высоким риском смерти после перенесённого ОИМ характеризовались сниженными дневными изменениями ВСП. Подробности снижения ВСП были связаны со значительным снижением парасимпатического и одновременным повышением симпатического влияний на ритм. Выделялись лишь названные 2 регулирующих фактора, методы же математического обеспечения были преимущественно линейными, геометрическими. Хотя с 1981 г. уже был применён спектральный анализ ВСП с быстрым преобразованием Фурье, дающий возможность определения многих частотных диапазонов. В частности, 2-х недельную ВСП у больных после перенесенного ОИМ с пробой 90-градусного сгибания головы в контролируемом состоянии изучали с применением спектрального анализа Lombardi et al. [99]. Найдено, что у пациентов сохранялось значительное преобладание низкочастотных колебаний ритма и увеличение соотношения низко- и высокочастотных волн СР - LF/HF. В группе лиц, выживших после ОИМ, были зарегистрированы признаки преобладания симпатического влияния и снижения парасимпатического, что свидетельствовало, по мнению авторов, о продолжительном повреждении автономного контроля после перенесенного ОИМ. В этом же сообщении были представлены случаи смерти 3-х больных, умерших через 3 месяца после ОИМ. У всех умерших отмечалось при жизни значительное снижение ВСП по данным СМ, что позволяло предположить высокий риск смерти и стабилизацию ритма, как её предиктор, несмотря на незначительность выборки. При математическом анализе интервалограммы авторы решили расценивать низкочастотный спектр до 0,03 Гц в качестве шума, который составлял до 90% общей энергии спектра. В настоящее время уже известно, что названный диапазон физиологически сопряжен с гуморально-метаболическим влиянием на пейсмекеры СУ, и в оценке соотношения мощностей спектральной плотности 90% (!) гуморальное пре-

обладание имеет патогенетическое объяснение. Хотя те же авторы [99], будучи членами рабочей группы по разработке Task Force для анализа ВСП [146], через 9 лет в 1996 г. затруднялись в физиологической интерпретации очень низкочастотного диапазона. Аналогичные исследования, и тоже у больных ОИМ, с выводами о ВСП-предикторах смерти были проведены Bigger, et al., [52]. Снижение ВСП объяснено было снижением парасимпатического влияния на сердечный цикл.

Через 3 года в исследовании P.Podrid et al. [120], сделано предположение, что сохранение изменений невральноего контроля во время подострой фазы ОИМ выражается в сохранении патогенетической роли адренергических механизмов в возникновении злокачественных аритмий и аритмических смертей, наблюдаемых в первые 6 месяцев после ОИМ [120]. В том же году в публикации S.Hull et al. по результатам анализа ВСП из СМ ЭКГ была описана связь ОИМ с автономным тонусом у больных с передней локализацией ОИМ [84]. Зарегистрированные изменения были объяснены снижением парасимпатического влияния на деятельность сердца.

М.Kamath et al. [87] проанализировав ВСП на 4-й день ОИМ показали преобладание низкочастотных волн с одновременным снижением высокочастотных (HF) и увеличением их в ночное время. Изменения ВСП у леченых β -адреноблокаторами свидетельствовали о снижении вагусного тонуса и повышении симпатического. Были обнаружены изменения как симпатических, так и вагусных модуляций без связи с локализацией ОИМ. Позднее [88] теми же авторами было подтверждено значительное повышение *гуморального* (!) влияния на ритм на фоне автономной денервации в острой фазе ОИМ.

М. Spinnler et al. [138] с помощью спектрального анализа изучали ВСП у больных ОИМ, применяя тилт-тест с 90-градусным сгибанием головы. Были сопоставлены изменения ВСП в виде повышения LF и снижения HF после ОИМ с результатами скинтиграфии миокарда с иодом -131. Получен неомогенный электрофизиологический ответ кардиальных клеток при увеличении симпатического влияния на сердце, подтверждающий данные об увеличении аритмической смерти при симпатической стимуляции в течение первых месяцев после ОИМ. Повреждение автономного контроля вызывало изменения соотношения ВСП между днем и ночью, общей вариабельности и частоты ритма. У пациентов с низкой ВСП увеличивалась смертность при прогрессивном наблюдении. Эти изменения авторами объяснялись тахикардией, а также более выраженным повреждением регуляторных механизмов у пациентов с высоким риском смерти, что к тому времени было окончательно доказано и другими авторитетными исследованиями [106, 107].

G.Sandrone et al [128] изучали влияние β -адреноблокаторов у пациентов с неосложненным ОИМ. Через четыре недели после ИМ результат лечения ассоциировался с изменениями в показателях ВСП. Брадикардия сопровождалась увеличением 24-часовой ВСП. Исходное снижение ВСП было обусловлено повышением волн от 0 до 0.03 Гц, которые отражали повышение спектральной плотности VLF. Высокие значения этого показателя сопровождалась увеличением смертности у постинфарктных больных за счет повышения аритмических рисков

после ОИМ. Антиадренергический эффект β -адреноблокаторов вызывал снижение LF и повышение HF компонентов в сравнении с исходом. Ранним утром увеличивался LF компонент и LF/HF. Эффект был обусловлен протективным механизмом, характерным для этой группы препаратов.

Середина 90-х годов ознаменовалась рядом публикаций о клиническом применении анализа ВСП. Наряду с физиологическими и математическими прикладными разработками они были представлены в сборнике под редакцией A.Camm и M.Malik (1995) и подытоживали результаты клинических работ. Общий настрой по отношению к ВСП был исключительно положительный - ситуация накануне открытия нового метода в кардиологии. В обзоре работ [117], описавших снижение ВСП у пациентов с ИБС [99, 53], рекомендован анализ ВСП, как обязательный метод диагностики вегетативной денервации сердца. Vanoli et al. определили анализ ВСП как метод для выявления ОИМ [151].

Camm et al., [58], Schwartz et al. [132], утверждая стабилизацию ВСП, как предиктор постинфарктной смертности, в описательной части своих работ упоминали снижение ВСП при ИБС в качестве доказанного фактора риска ОИМ. Bosner et al. [55] сопоставили низкую ВСП (менее 20 мс), поздние потенциалы, снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% с летальным исходом у 146 больных с ИБС. Предиктивная ценность сниженной ВСП оказалась в 3 раза выше, чем у поздних потенциалов. Malik et al. [106] также изучали ВСП у больных с ОИМ в аспекте её предсказательной ценности для определения риска летального исхода и тоже с положительным результатом. Несколько позднее (1997-2001) тоже самое было подтверждено работами Seidl et al. [133], Anker et al. [46], Lanfranchi et al. [93], Tapanainen et al. [145], Carney et al. [60], использовавших снижение ВСП при ИБС в качестве уже доказанного фактора риска ОИМ.

T.Kaji et al. [86] изучали с анализом ВСП эффект антиангинальной терапии у 44-х больных с хронической ИБС. Исходно у пациентов было снижение ВСП, а затем её повышение, что обосновывало положительные результаты лечения. В межцентровом исследовании CAST (Cardiac Arrhythmia Suppressial Trial) [140, 141] установлена корреляция значений ВСП и ишемической депрессии сегмента ST при ИБС, соответствие эпизодов ишемии стабилизации ВСП, увеличение смертности от всех причин у лиц с низкой ВСП.

М. Sosnowski et al. [137] изучали респираторный компонент ВСП у 186 больных ИБС в сопоставлении со сниженной систолической функцией ЛЖ сердца, и обнаружили прямую сильную корреляцию между снижением ФВ и респираторной вариабельностью СР. P. Ponikowski et al. [121] такое же снижение ВСП при ИБС у 60 больных связали со снижением ФВ до $25 \pm 10\%$ и объяснили это серьёзным повреждением автономной регуляции и периферической хемочувствительности. Авторы доказали, что сниженная ВСП при СМ ЭКГ является независимым фактором неблагоприятного прогноза у 102 пациентов с ИБС и ОИМ.

М. Tygesen et al. [148] выявили корреляционную зависимость ВСП и данных инвазивных исследований симпатической активности у пациентов с ИБС. У 12-ти боль-

ных в многофакторном анализе сопоставлены данные радионуклидной ангиографии, изотопной регистрации норадреналина при правосторонней катетеризации сердца, спектральные показатели ВСП в позах лёжа и стоя, а также 24-х часовые неспектральные ВСП-показатели. Оказалось, что изменения ВСП в соотношении LF/HF во время симпатической стимуляции в активном ортостазе сильно коррелировали с меченым норадреналином из сердечной камеры, что было расценено как показатель симпатической активности. ВСП показатели негативно соотносились с симпатической активностью скелетных мышц, что подразумевало сниженную ВСП при генерализованной симпатической активации. В полученных интересных результатах, вызывает сомнение смелая экстраполяция данных на ВР СУ, ведь плазменная концентрация норэпинефрина отличается от таковой в тканях. Скелетно-мышечная симпатическая активность, даже при генерализации реагирования, никогда не бывает утилитарной. Это доказано большим количеством работ, обосновывающих современную концепцию сложной физиологии ВНС [14, 16, 18, 24, 25].

Кооперативное исследование UK-HEART [116] у 433-х пациентов с ИБС включало анализ ВСП наряду с ЭКГ, ЭхоКГ, радиографией грудной клетки и биохимическими анализами сыворотки крови. На основе сопоставления всех данных предложены рекомендации о дополнительной терапии для восстановления нейроэндокринной активации у больных со сниженной ВСП (SDNN) из-за летального исхода в связи с осложнением ИБС.

R. Wierzbowski et al. [153] исследовали ВСП у больных со стенокардией перед приступами за 5 и 10 минут до депрессии ST. Оказалось, что за 5 минут до ишемии снижаются общая дисперсия ритма (SDNN), PNN50% и общий спектр мощности HF и LF в их соотношении LF/HF. Очень низкочастотные гуморальные волны ВСП при анализе не учитывались. То есть, определена стабилизация ВСП перед ишемией без учёта гуморальных влияний, что снижает ценность полученных результатов.

Найдены работы, выпадающие из общего контекста выводов о протективном влиянии вагуса на СР при ИБС [24]. В восстановительном периоде после нагрузки у 100 больных ИБС N. Wachowiak-Baszynska et al. [152] на основе оценки ЧСС обнаружили более выраженную парасимпатическую активацию ВСП, чем у здоровых. Анализ ВСП предоставляет более точную характеристику регуляции ритма. На фоне брадикардии могут отсутствовать высокочастотные парасимпатические волны СР, и наоборот, тахикардия может не сочетаться с симпатической периодикой. Такую диссоциацию можно объяснить существованием других влияний, помимо ВНС. К примеру, гуморально-метаболической средой [24, 25]. Не признавать её участие в формировании медленных потенциалов действия в пейсмекерах СУ невозможно [35, 113]

Сравнение групп пациентов с первичным и повторным ОИМ в исследованиях Nikita, et al. [80] показало более низкую ВСП у больных с повторным ОИМ, что свидетельствовало о более высоком риске смерти у них, и, по нашему мнению, об ишемическом нарушении перфузии узловой ткани при ИБС. В том же году авторы [80] оценивали действие антиангинальных препаратов на ВСП у 59-ти больных с безболевым ишемией с помощью ЭКГ

мониторирования, извлечения из него RR интервалов и последующего анализа ВСП. Найдено снижение амплитуды ВСП при антиангинальной терапии. J. Sayer et al. [130], исследуя ингибитор АПФ гуанаприл и селективный β -адреноблокатор бисопролол у больных ИБС, отметили исходное снижение ВСП и затем её повышение при действии β -адреноблокатора. P. Dileveris et al. [64] показали при исследовании ВСП у 30-ти больных с ИБС, что вызванный физической нагрузкой приступ ишемии сопровождался симпатической активацией. В этих работах использовались лишь 2 диапазона ВСП - низкочастотный симпатический LF и высокочастотный парасимпатический HF. Можно предположить, что в LF диапазон были включены и очень низкочастотные волны СР (VLF), имеющие гуморальную нерелекторную основу. J. Ruta et al. [126] изучали ВСП у 19-ти постинфарктных пациентов с депрессией сегмента ST, сниженной ФВ ЛЖ и ангиографическим стенозом 1-3 КА. Сопоставив ВСП у названных больных и у лиц без стенокардии, авторы аргументировали вывод, что периферическая ВНС играет патогенетическую роль в возникновении приступов. После рекомендаций Task Force [146], где были утверждены лишь парасимпатическое и симпатическое влияния в высокочастотных и низкочастотных колебаниях ВСП, выводы о низкочастотных волнах ВСП следует воспринимать, как суммарное воздействие на пейсмекеры СУ.

На Европейском Конгрессе кардиологов 1998 года T. Ryan et al. [127] были представлены результаты, утверждавшие анализ ВСП, как метод наблюдения за функциями сердца в динамике. Оказалось, что функциональное состояние 170 постинфарктных больных имело сильную прямую корреляцию с выраженностью ВР СР. Если во время нагрузочных проб автономный тонус не менялся, толерантность к нагрузке таких больных оказывалась значительно ниже.

J. Christensen et al. [63] сравнили уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности с показателями ВСП из СМ у пациентов с первичным ОИМ и у здоровых волонтеров. Найдена зависимость ВСП от уровня холестерина плазмы и у больных ИБС, и у здоровых, что и обуславливало, по мнению авторов, повышение риска смерти в обеих группах обследуемых.

U. Lotze et al. [101] при анализе влияния интервенционных вмешательств на показатели ВСП у 97 пациентов с ОИМ, из которых 89 были подвергнуты тромболизису или баллонной ангиопластике. В течение 40 ± 11 часов после прекращения болевого синдрома и после вмешательства они были вновь обследованы с помощью СМ. Выявлено снижение SDNNi, RMSSD ($p < 0,001$ каждый), причем SDNN была наиболее низкой при заднем ИМ по сравнению с передней локализацией. Баллонная ангиопластика не изменила ВСП. По мнению авторов, результаты показали вагусную гиперактивацию при заднем ИМ, которая быстро сменяется симпатикотонией с медленным последующим восстановлением автономного баланса после успешно проведенной реперфузионной терапии.

J. Naayano et al. [78] в течение 99-ти месяцев изучали ВСП у 250-ти пациентов с ИБС в Tilt-тесте. Было найдено, что сниженный постуральный ответ ВСП является предиктором риска смерти у этих больных, поскольку 13 пациентов умерли в течение периода наблюдений. Они

имели особенно низкую ВСП, что было оценено авторами, как симпатикотония. Сделан вывод, что повышение доли LF при tilt-тесте является независимым фактором риска смерти при ИБС. Авторы тоже изучали лишь 2 компонента ВСП - LF и HF.

Благодаря этим публикациям сейчас невозможно представить патогенез ИБС без участия интрамурального вегетативного представительства в сердце и его реперкуSSIONного отражения в СУ. Это касается не только рефлекторного регуляторного компонента в сосудистом тоне и формирования вазоконстрикторного эффекта, но и адаптационно-трофической функции ВНС, ответственной за функционально-структурное состояние пейсмекеров СУ, патологически изменяющееся параллельно с коронарогенным атеросклеротическим поражением в миокарде.

Главной физиологической функцией сердца является обеспечение адекватности сердечного выброса [77]. Эта адекватность зависит от частоты сердечного ритма и силы сокращения, последняя, в свою очередь, зависит от функционального состояния миокарда. При ИБС, когда недостаточность перфузии имеет отношение ко всем тканям сердца, в том числе к СУ, оба фактора достаточности выброса оказываются вовлеченными в патологический процесс. Однако, морфо-функциональный фактор является медленно изменяемым и ранее других симптомов ишемии клиника ИБС проявляется нарушениями регуляции ритма сокращений. Не в утилитарном понимании сердечных аритмий (по сути, это уже состоявшийся клинический результат), а в изменениях регуляции пейсмекерной функции СУ. То есть, патологически измененная регуляция ВСП является ранним и облигатным проявлением ишемического процесса [13, 14, 22, 23]. Из числа неинвазивных и, стало быть, рекомендуемых для широкого внедрения в практику, методов оценки невральное вегетативное контроле при ИБС, анализ ВСП особенно привлекателен.

A. Samm, et al. [59] изучив ВСП у 3717 пациентов, перенесших ОИМ, пришли к выводу, что сниженная ВСП является независимым предиктором летальности. Y. Abe et al. [45] сопоставив SDNN и ?SDNN ВСП у 20 пациентов, перенесших ОИМ передней стенки миокарда, обнаружили корреляционную связь ремоделирования миокарда и данных ВСП.

По данным Casolo et al. [61] ВСП оказалась соотносима с размерами ОИМ: показатели ВСП были выше у пациентов после тромболитической терапии, и ниже у больных ОИМ без таковой ($r = -0.54$); выше у пациентов не Q-инфарктом, и ниже - с Q-инфарктом миокарда. В исследованиях Kleiger et al. [90] была найдена слабая корреляция между ВСП и ФВ ЛЖ у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Не оказалось также корреляции и между рентгенологическими признаками застоя в лёгких и гипокинезией передней стенки ЛЖ при радионуклидной ангиографии. Но было показано, что пациенты с ОИМ 2-4 классов по Killip имели более низкие показатели ВСП, чем больные с 1-м классом. Однако, у больных с постинфарктным кардиосклерозом и с симптомами сердечной недостаточности определено значительное снижение показателей ВСП [61, 100]. Возможно, это связано с аргументированным фактом, что «ИМ не всегда разви-

вается в окклюзированной КА. Разрыв бляшки с последующим тромбообразованием и некрозом миокарда может оказаться вовсе не в том месте, которое считается скомпрометированным приступами стенокардии», указывается в исследованиях Ryan T. et al. [127], включённых в American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [147] Комитетом по лечению ОИМ. По крайней мере, повреждение автономного контроля сердечной функции долго сохраняются у выживших пациентов после ОИМ [100].

В обзоре O. Odemuyiwa [117] у пациентов с ИБС показана корреляционная связь между функцией ЛЖ и ВСП. Снижение ВСП прямо коррелировало со сниженной функцией ЛЖ, обширностью ИМ и степенью окклюзии КА. Нормальная ВСП и нормальная функция ЛЖ были найдены у пациентов с не-Q ИМ, у леченных ИАПФ, β -адреноблокаторами, диуретиками. Сделано заключение, что выраженность ВСП более всего коррелировала с функциональными показателями ЛЖ, особенно вскоре после перенесённого ОИМ. Причём, повышение ВСП сопровождалось улучшением прогноза под влиянием ингибиторов АПФ у больных ИБС [73]. Снижение ВСП по данным Feldman et al. [70] ассоциировалось с относительно более высокой смертностью при инотропной терапии сердечными гликозидами, что предполагало критериальную оценку эффективности лечения не только по повышению ФВ ЛЖ, но и по улучшению показателей ВСП, благодаря высокой информативности анализа ВСП, как метода оценки активности периферической ВНС [82, 83].

Мультицентровое исследование M. Malik, et al. [110] имело целью сравнить показатели ВСП в группах выживших и умерших пациентов с ОИМ с использованием различных систем анализа. В исследование включены 2 группы постинфарктных больных - 13 человек умерших в течение года после перенесённого ИМ, и 13 человек выживших в течение 3-х лет после ИМ. Значения ВСП были ниже у умерших, причём воспроизводимость показателей была наибольшей в 3-х исследуемых системах для ВСП данных, полученных из суточного мониторинга ЭКГ.

H. Bonnemeier et al. [54] представили данные изменения ВСП во время и после реперфузии, восстановления КК проведением тромболитика, затем перкутанной транслюминальной ангиопластики (ТЛПАП), эффект которых ранее детально не был описан. Обследованы 123 пациента с ОИМ, подвергшихся успешной реперфузии проведением тромболитика с последующей ТЛПАП. Анализовалась ВСП, полученная из СМ, и сопоставлялась с локализацией ОИМ. Сразу после реперфузии регистрировалась преходящая депрессия всех показателей ВСП с последующим значительным их повышением. Больные с передней локализацией ОИМ имели большее снижение ВСП. Подгруппа больных из 21-го пациента с реперфузией, проведённой после 12 часов после развития болевого синдрома, имела 2-х фазный профиль ВСП, а значимое повышение интервалов RR после лечения отсутствовало. В подгруппе же пациентов с реперфузией до 12 часов от начала болевого синдрома, было значимое увеличение интервалов RR. У больных с поздней реперфузией ВСП отмечено более достоверное снижение показателей ВСП по сравнению с пациентами ранней реперфузии. Авторы заключили, что реперфузия при

ОИМ ведёт к развитию 2-х фазного ответа автономного тонуса в виде преходящей депрессии показателей ВСП, затем значительной активации вагального тонуса. Восстановление ВСП отражает эффективность реперфузии у больных ОИМ.

Более масштабным является межцентровое Европейское исследование EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) под руководством М.Малик [110], в котором оценивалась выживаемость 1486 постинфарктных больных, принимавших кордарон. Больные до 75 лет, выжившие после перенесённого ОИМ, с ФВ менее 40%, принимали с профилактической целью амиодарон, или плацебо. У 1216 чел. исследовалась ВСП, в том числе, у 606 - принимавших кордарон. Оценивались SD менее 50 мс и ВСП индекс менее 20 единиц, как показатели депрессии ВСП. Оценив эффекты лекарственной терапии и сопоставив результаты с данными анализа ВСП, авторы заключили, что больные с ФВ менее 40%, с депрессией ВСП нуждаются в профилактическом приеме кордарона. Эти данные нуждаются в независимой проверке до внедрения в клиническую практику. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, насколько высока роль анализа ВСП в оценке прогноза, особенно у пациентов, впервые перенесших ОИМ.

В многоцентровом рандомизированном исследовании, посвященном предупреждению смерти больных, страдающих сердечными аритмиями - CAST, группой исследователей Ph.Stein et al. [141] показана ведущая роль ВСП в оценке прогноза у больных с сердечными аритмиями со снижением ФВ. Была выявлена значительная депрессия ВСП у больных, подвергающихся коронарной ангиопластике, но смертность не была связана с этим снижением.

В исследовании N.Lakusic et al. [92] ВСП изучалась у 221 пациента, прошедших реабилитацию после ОИМ. Больные имели более низкие показатели ВСП по сравнению с контролем (SDNN=125±35 против 152±38 мс, $p < 0.0001$). При переднем ОИМ были более низкая SDNN (116±35 против 132±31 мс, $p=0.001$) и более высокая ЧСС по сравнению с задней локализацией ОИМ. Через 3 месяца пациенты с передним ОИМ имели больший риск злокачественных сердечных аритмий и внезапной смерти, чем с задним ОИМ.

М. Jensen-Urstad et al. [85] сравнивали информативность методов неинвазивной диагностики для прогноза тромболизиса при ОИМ. В исследование включены 100 пациентов. Используются методы - аденозиновый стресс, ЭхоКГ, радионуклидная ангиография, симптоло-лимитируемый нагрузочный тест, СМ с анализом сегмента ST и ВСП на 5-8-й день после госпитализации по поводу ОИМ. Смерть, нефатальные реинфаркты миокарда, нуждаемость в реваскуляризации оценивались в течение 12 месяцев в университетской клинике. За время наблюдения умерло 6 пациентов, у 7 больных развился нефатальный ИМ, 23-м проведена реваскуляризация. Для умерших в отличие от выживших оказались информативны нагрузочный тест и снижение ФВ менее 40%. Стресс-тест, депрессия ST и данные перфузионной сцинтиграфии были информативны у нуждающихся в реваскуляризации. Сделано заключение, что оценка риска основана на клинике, нагрузочном тесте, снижении ФВ у

пациентов, подвергающихся тромболизису. Другие же неинвазивные методы (аденозиновый, ВСП, ХМ) мало информативны. Заметим, что ВСП показатели получены из см ЭКГ.

М. Filipovic et al. [72] у 173 больных с ИБС сопоставили результаты анализа ВСП с уровнем тропонина J, высоким риском ОИМ в периоперационном периоде после большой некардиологической хирургической операции. Целью было изучить возможности методов для прогноза, поскольку известно, что ВСП и уровень тропонина - значимые прогностические маркёры у больных с застойной сердечной недостаточностью и ОИМ. 28 (16%) пациентов в течение года умерли. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что ВСП и тропонин J являются независимыми прогностическими факторами смерти после оперативного вмешательства по признакам: снижение ВСП до вмешательства и повышение тропонина в 1-2 сутки после операции. Сделано заключение, что снижение ВСП до операции и подъём тропонина после неё - независимые и высокоинформативные предикторы годичной смерти пациентов с ИБС или с высоким риском ИБС.

W.Szot et al [144] изучали влияние реваскуляризации и улучшение функции ЛЖ на показатели ВСП у больных ИМ. Оценивали ранние и поздние изменения функции ЛЖ и ВСП у больных, перенесших ИМ, через 6 месяцев - реваскуляризацию миокарда. Обследованы 35 больных через 6 месяцев после ИМ с низкими показателями добутаминового теста при проведении вентрикулографии вследствие гибернации миокарда, у которых по данным коронароангиографии выявлены показания к аортокоронарному шунтированию. АКШ выполнено у 22, ангиопластика - у 13. Исходно, через 3 месяца и через 3 года выполнены радионуклидная вентрикулография, перфузионная сцинтиграфия миокарда, СМ ЭКГ. По данным вентрикулографии улучшения систолической функции ЛЖ (ФВ 48-52%) не было, так как диастолическая функция не изменилась. ВСП в динамике СМ ЭКГ тоже не изменилась, симпатическая, парасимпатическая и глобальная автономная активность оказались прежними и сходными в группах сравнения (с АКШ и КАП)

В работе P.Liu et al. [98] методами современной статистики исследовалась ВСП как предиктор долгосрочного прогноза у больных, перенесших ИМ. Из СМ 260 больных после ИМ взяты параметры NN, SDNN из 5 минутных отрезков. Через 67 месяцев оценены конечные точки с ранжированием от 1 до 114 месяцев. Всего зарегистрировано 55 кардиоваскулярных смертей (21%), включая 39 внезапных (15%). Мультивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что значимыми предикторами кардиоваскулярных смертей были снижение SDNN менее 30 мс, количество желудочковых экстрасистол более 10 в час, возраст старше 70 лет, ФВ менее 45%, SDNN < 30 мс. Следовательно, SDNN значимый показатель длительного прогноза у больных ИМ. Изучалось также и значение снижения ВСП при ОИМ в сравнении с другими риск-факторами внезапной сердечной смерти. Обследованы 48 пациентов с ОИМ, не принимающих β-адреноблокаторы. Снята ЭКГ лёжа на 2-5 день поступления в стационар с ОИМ. Изучены RR, sRR, RMSSD, а также ФВ ЛЖ. В течение года 5 пациентов умерли (10.4%) сердечной смертью, 1 паци-

ент умер внесердечной смертью. При ретроспективном анализе у умерших была значительно более низкие sRR на 5-й день исследования и ФВ. Предикторная ценность была: 17% rmSSD, 20% SDNN, 29% EF, 40% комбинация SDNN (<33 мс) и EF < 40%.

J.Wranicz et al. [155] в поисках корреляции между уровнем половых гормонов и ВСП исследовали эти показатели у 88 мужчин с ИМ в анамнезе с ангиографически документированной ИБС. Проведено СМ ЭКГ с анализом ВСП, исследован уровень тестостерона, эстрадиола в 2-х последовательных пробах с интервалом в 30 минут. Определены уровни свободного тестостерона (Т), эстрадиола (Э), рассчитан эстрадиол/тестостероновый индекс. Проведен анализ с использованием теста Спирмана. Позитивная корреляция была найдена между уровнем Т и SDNN, Т и rmSSD, Т и pNN50. Если RMSSD и pNN50 отражают состояние парасимпатического влияния на регуляцию ритма, то результаты авторов показали, что у больных ИБС с ИМ в анамнезе, тестостерон влиял на функцию автономной системы, повышая парасимпатическое влияние на ритм.

Наиболее значимым представляется исследование A.J.Camm et al. [59]. Было проведено у 3717 больных двойное слепое рандомизированное межцентровое исследование (ALIVE) действия азиимида на риск смерти у больных, перенесших ОИМ в субпопуляциях пациентов со снижением общей ВСП и со снижением ФВ менее 40%. Применяли 100 мг азиимида, антиаритмика III класса и плацебо в группах, не отличающихся по возрастно-половому составу. В подгруппе с низкими показателями ВСП пациенты с плацебо имели более высокие уровни смертности. Среди пациентов с низкой ФВ таких отличий в подгруппах найдено не было. Авторами исследования были сделаны вывод, что азиимид не улучшает показатели смертности у больных перенесших ОИМ, в группе принимавших препарат чаще развивалась фибрилляция предсердий, чаще регистрировалась нейтропения. Но в ходе исследования был сделан более важный вывод: сниженная ВСП - это независимый субпопуляционный признак высокого риска смерти у больных ОИМ. С результатами этого вывода перекликается работа Balanescu S. et al. [51], вывод в которой - снижение ВСП имеет прогностическое значение, независимое от ФВ ЛЖ в течение 1 года после перенесённого ОИМ. Но при этом, риск смерти не исчезает, несмотря на эффективную реперфузионную терапию.

Отечественные исследования клинического применения анализа ВСП начались существенно позднее, чем научная разработка его теоретических физиологических основ и математического анализа (Баевский Р.М. и соавт. 1968 -2002) [3-10]. Хотя Российская история анализа ВСП имеет 30-летнюю ретроспективу. Р.М.Баевским и соавт. [4] показано, что функциональное состояние сердца и его ВР отражаются в характеристиках СР. В дальнейшем [21] установлено было изменение ВР СР и нарушение сократительной функции ЛЖ, связанные с локализацией поражения миокарда, как при коронарной окклюзии в эксперименте, так и в острой стадии ИМ. Д. Жемайтите [22, 23, 24, 25] при исследовании 1186 лиц, преимущественно с различными формами ИБС (993 чел.), в состоянии покоя и при выполнении проб ортостатической

(Аор) и с дозированной нагрузкой показала возможность получения информации, свидетельствующей о нарушениях ВР СУ. Наиболее адекватным снижению работоспособности пациентов был показатель дисперсии интервалов RR. В положении лёжа он был наибольшим у здоровых лиц и наименьшим - у больных ИБС. В положении активного ортостаза дисперсия была наименьшей в группах больных ИБС. При анализе периодической структуры волн при ИБС выявлено уменьшение снижения периода дыхательных и увеличение очень медленных волн СР. Было предложено рассматривать совокупность волновых показателей ряда межсистолических интервалов, как неспецифический маркёр функционального состояния сердца и регулирующих его деятельность систем. Динамика СР во время выполнения Аор не только коррелировала с функциональным состоянием сердца, но и со степенью сужения границ адаптации. В последующем анализ ритмокардиограмм 782-х больных с ССЗ показал, что ухудшение функционального состояния сердца сопровождалось не только уменьшением дисперсии колебаний СР (амплитуды дыхательных и медленных волн), но и заметным уменьшением амплитуды отдельных фаз переходного периода в Аор

Там же, в Палангском филиале НИИ кардиологии в поисках простых тестов, отражающих возможности ВР СР, в поздней стадии на этапе реабилитации после ИМ использовали пробы - активная ортостатическая и с физической нагрузкой [13]. Была показана связь между степенью снижения реакции СР на переход в Аор и функциональным состоянием миокарда у больных, перенесших ИМ. На группе 508 больных с подострой стадией ИМ при сопоставлении показателей ВСП и велоэргометрии (ВЭМ) показано 33% снижение реакции на переходный период, что совпадало с максимальной ЧСС при ВЭМ у 450 больных ИМ. Критериями прекращения нагрузки были показатели нарушения коронарного кровотока (смещение сегмента ST и ангинозные боли). У больных с обширным ИМ на ЭКГ была наиболее сниженная реакция СР на переход в Аор по сравнению с пациентами без ишемических ЭКГ изменений. У больных с высоким риском повторного ОИМ наблюдали более учащенный и более стабильный ритм в исходном состоянии и более выраженное снижение реакции на переход.

В работах А.Г.Закроевой [27], В.И.Вишневого [19], С.М. Кляшева и соавт. [30] при изучении ВСП при ИБС не выделялись клинические варианты ИБС, что повлияло на гемодинамические и ВСП-показатели в группах исследования. Имело значение также отсутствие дифференцированных ВСП-данных из-за низкой чувствительности съёма ЭКС. В проявлениях ИБС у пациентов, перенесших ИМ, в анамнезе имелось недифференцированное сочетание признаков сердечной недостаточности, стенокардии и рубцовых нарушений в миокарде [27]. Различий в группах больных с ИБС и её клиническими вариантами не выявлено и в исследованиях А.А.Упницкого и соавт. [41].

Данные, свидетельствующие о вегетативном патогенетическом участии в формировании клинических вариантов ИБС, были получены И.С.Явelowым и соавт. [43]. В своей работе авторы сделали ссылку на М.Malik, A.Vaishnav et al. [105, 149], которые в своей работе пока-

зали, что в реализации механизма re-entry в случаях желудочковой аритмии одним из пусковых факторов является нарушение ВР СР. При этом зарегистрировано смещение симпато-вагального баланса в сторону симпатической вегетативной системы, что подтверждалось и в других исследованиях [40, 32]. В то же время экспериментально установлено значение парасимпатической активности в качестве протектора электрической стабильности миокарда [71, 100]. Поэтому и важна роль адренергической системы в возникновении аритмий и ухудшении коронарного резерва миокарда у больных, перенесших ИМ.

Анализ ВСР оказался полезен для определения терапевтического эффекта [19]. Л.Г.Воронков и соавт. [20] с целью выяснения клинической роли изменений ВР сердечно-сосудистой системы использовали вегетативные и фармакологические пробы, а также тест с физической нагрузкой с анализом ВСР у 279 взрослых лиц с СР. У 255 была клинически манифестированная или бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ с ФВ менее 40%. Сопоставлены данные общеклинического и лабораторного обследования, ЭКГ, ЭхоКГ, вариационной пульсометрии, проведено СМ с анализом ВСР в соответствии со стандартизованными рекомендациями Task Force (1996). Авторы повторили исследование на фоне терапии с ИАПФ. Для оценки барорефлекторного ответа проводили антиортостатический тест и пробу с сублингвальным приёмом нитроглицерина. Результаты выявили снижение ВСР при ИБС, в том числе в доклинической стадии. Степень снижения ВСР отчётливо коррелировала с тяжестью ИБС и сердечной недостаточностью, оцениваемой по функциональному классу больных и по ФВ ЛЖ. Последняя обнаружила наиболее тесную прямую корреляцию с показателями активности парасимпатического отдела ВСР.

А.П.Иванов и соавт. [28] при анализе ВСР у 98 больных ОИМ по 5-минутным участкам Холтеровского мониторирования в срок от 1.5 месяцев до 5 лет использовали показатели по методике Г.В.Рябыкиной [38]. Преобладали пациенты с парасимпатической активностью (69%). Было показано повышение парасимпатического влияния у больных с суправентрикулярными нарушениями сердечного ритма, симпатического - при желудочковых аритмиях в сердце. Критерием стабилизации ритма служили $SDNN < 50$ мс и $pNN50 < 50\%$. Изолированные аритмии были у 5.1%, у большинства больных наблюдались желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы. Парасимпатическая активность была выше независимо от выраженности коронарной недостаточности, симпатическая увеличивалась по мере нарастания стенокардии.

В другой работе А.П.Иванова и соавт. [29] под наблюдением в условиях амбулаторного кардиологического центра находились 320 больных, перенесших за 1.5-2 месяца до включения в ВСР-исследование крупноочаговый инфаркт миокарда. В 1-й группе ИМ развился на фоне имевшихся ранее приступов стабильной стенокардии, документированных клинико-инструментальными данными, во 2-й - без предшествующей коронарной и соматической патологии. Обследование проводилось регулярно через каждые 2 месяца. Применяли ВЭМ, ЧПЭС, СМ ЭКГ. ВСР изучали временным и

частотным анализом 5-мин. записей ЭКГ в покое. Вторая группа имела наихудшие показатели в виде более сниженной пороговой мощности и максимальной ЧСС при ВЭМ, сравнительно, на 34%, более низким порогом ишемии при ЧПЭС, более выраженным на 36% суммарным снижением сегмента ST на ЭКГ при ХМ. Общая дисперсия ВСР (SDNN) во 2-ой группе оказалась в 1,5 раза ниже, чем в 1-й, что было трактовано авторами, как симпатикотония. Более благоприятные данные в группе с предшествующим коронарным анамнезом свидетельствовали скорее об эффективности коллатерального КК, чем о компенсации ранее клинически манифестированного хронического ишемического процесса. Со ссылкой на другие аналогичные исследования [81, 118, 103] сделан вывод, что имеющаяся до ИМ стенокардия улучшает функцию ЛЖ и способствует повышению адаптации КК к ишемии. Возможно, результат имел отношение к феномену ишемического preconditionирования миокарда [39].

Результаты исследования ВСР в покое и парасимпатической пробе Вальсальвы в остром периоде ИМ представлены в работах Д.В.Абрамкина и соавт. [1, 2]. Целью работ было сравнить значения показателей ВСР для предсказания внезапной сердечной смерти у больных, перенесших ОИМ. ВСР регистрировалась извлечением коротких участков мониторной записи ЭКГ. Кроме того, интервалы записывались во время рефлекторных тестов - приема Вальсальвы и контролируемого дыхания. Исследования выполнялись на 4-11 сутки ОИМ. В результате однофакторного анализа среди показателей ВСР и изменений ЧСС во время рефлекторных тестов единственным независимым предиктором внезапной смерти оказалась спектральная мощность в диапазоне LF менее 197 мсек² на 15 минутной ЭКГ. Другими факторами, наиболее сильно связанными с риском внезапной смерти, оказались фибрилляция желудочков в остром периоде ОИМ и ИМ в анамнезе. Авторами был сделан вывод, что у больных ОИМ единственным независимым предиктором внезапной смерти среди показателей, характеризующих периферическую ВР сократительной работы сердца, оказалась мощность в спектральном диапазоне LF.

В.С.Жук и соавт. [26] было проведено исследование прогнозирования внезапной смерти с помощью ВСР у 306 больных после ОИМ в стационарных условиях. ВСР определяли на 10-14 день ОИМ по 5-минутным записям ЭКГ в горизонтальном положении в положении лёжа и в активном ортостазе. В качестве конечных точек были выбраны случаи внезапной смерти. За время наблюдения в течение 2 лет зарегистрировано 36 смертельных исходов. От кардиальных причин умерло 27 человек, из них 21 внезапно. Анализируя кривые выживаемости, было выяснено, что максимальный риск внезапной смерти сохраняется в течение первых 11 месяцев после ИМ. Используя пошаговый многофакторный регрессионный анализ пропорционального риска Кокса было выявлено, что наиболее информативными показателями ВСР для прогнозирования смерти были следующие признаки - Dx, SDNN покоя RMSSD и VLF% в ортостазе, и снижение мощности спектральной плотности в HF банде при пробе с глубоким дыханием. Чувствительность и специфич-

ность такой модели была 91,4 и 86,7%. Трактовки полученных результатов в публикации не представлено. В работе Е.Н.Конопли и соавт. [31] показано, что наибольшее снижение ВСП было выявлено при остром коронарном синдроме во время эпизода ишемии, чем при крупноочаговом ОИМ. Авторы объяснили большие адаптационные возможности при Q-ОИМ включением компенсаторных механизмов.

Оценка при патологических процессах ВНС, единственной быстро реагирующей системы, освещена в работах А.М. Вейна [16, 18] и касается преимущественно надсегментарного уровня ВР, который имеет опосредованное отношение к функциям сердца и сосудов через периферические отделы ВНС. Клиническая выраженность центрального вегетативного влияния на регуляцию сократительной деятельности сердца в конечном итоге формируется через пре- и постганглионарный уровни взаимодействия эфферентных импульсов и пейсмекерных клеток СУ. И в этом отношении, принимая с уважением теорию лимбико-ретикулярной интеграции функций всех органов соматической сферы, можно предположить, что возникновение очага некроза в миокарде, изменение условий кровоснабжения миокарда из-за окклюзии КА, меняют состояние периферического адреса всей многоуровневой системы регуляции и её конечный результат. Стремление неврологов к жёсткой и бескомпромиссной «централизации» ВР сердечной деятельности [42] трудно воспринимается кардиологами, поскольку совершенно логично, и теперь даже и аргументировано, положение о том, что атерогенный некроз в миокарде, как кульминация ишемической катастрофы, патологически облигатно изменяет периферическую ВР в сердце и СУ. Она, в свою очередь, участвуя в конечном результате,

формирует его с патологическими изменениями, отражая в многовариантных отклонениях от нормы волновой структуры ВСП дифференцированные морфофункциональные нарушения при ишемическом некрозе различной степени и локализации.

При изучении ВСП у 117 больных в остром периоде ОИМ [40] с помощью комплекса КАП-РК-01-«Микор» были зарегистрированы ритмокардиограммы в первые сутки экстренной госпитализации. Доказано, что при ОИМ возникает различной степени автономная дизрегуляция СУ, отражающая нарушения регуляции хронотропной функции СУ и участие их в патогенезе ишемического некроза в миокарде. Установлены также различия в дизрегуляциях при Q-ОИМ и неQ-ОИМ, при локализации в передней или задней стенках ЛЖ сердца. Определены комплексы ВСП-нарушений, характерных для изучавшихся форм ОИМ. При ретроспективном сопоставлении РКГ-данных лиц умерших и оставшихся в живых подтверждены и дополнены маркеры высокого риска смерти у пациентов с ОИМ. Подтверждена высокая информативность анализа ВСП в динамике тестовой стимуляции при выявлении дизрегуляций СУ у больных ОИМ.

Таким образом, исходно этиологически один и тот же процесс - атеросклеротическое поражение КА - при возникновении острого некроза миокарда у больных ИБС сопровождается изменениями ВСП, неспецифически отражающими нарушения автономной и гуморальной регуляции в СУ, а также степень летального риска. Периферическая вегетативная дизрегуляция пейсмекерной активности СУ, облигатна для ОИМ, при высокоразрешающем анализе ВСП многовариантна и патогенетически связана с распространённостью и локализацией ишемического некроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. /Сб. тез. Росс. Национ. Конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике». С.Пб, 2002. - С.5.
2. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А./Мат. Росс. Национ. Конгресса кардиологов «От исследований к стандартам лечения». - 2003. №2 (приложение). - С. 6.
3. Баевский Р.М. Математические методы анализа сердечного ритма. - М.: Медицина, 1968. - С. 136-146.
4. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. - М: Медицина, 1979. - 205 с.
5. Баевский Р. М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Медицина, - 1984.-220 с.
6. Баевский Р.М. //Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Материалы Международного Симпозиума. М: Крук, 1999.- С.116 -119.
7. Баевский Р.М., Никулина Г.А // Вестник Аритмологии.- 2000. - №16. - С.6-16.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. //Ультразвуковая функциональная диагностика. - 2001.- № 3. - С.108-127.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В и др. //Вестн. Аритмологии. 2001- №24. - С.66-85.
10. Баевский Р.М.(ред.) Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. - Рекпол, Челябинск., 2002.-64 с.
11. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2002., Т. 3 - №2. - С.57-58.
12. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. и др. // Журнал Сердечная недостаточность. 2003. том 4, №4. с.168.
13. Брожайтене Ю.Й. Синусовый ритм сердца во время активной ортостатической пробы и дозированной физической нагрузки у больных, перенесших инфаркт миокарда. Автореф. канд. дисс. : Каунас, 1985.-С.24.
14. Варонецкас Г.А. Сердечный ритм и гемодинамика во время сна у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. Автореф. докт. дисс. : Каунас, 1991. - 110 с.
15. Ватанабе А., Линдемманн Дж., / Физиология и патофизиология сердца. Сперелакис Н. (ред). М: Медицина, 1990.-С. 124-168.
16. Вейн А.М., Айрапетянц М.Г., Хаспекова Н.Б. и соавт. /Ж. Физиология человека. - М: Наука. - 1988. - Т.14. - № 6. - С.977-983.
17. Вейн А.М. //Ж. Невропатол. и Психиатр.-1988.-Т.88. Вып.10.- С.9-12.
18. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. -МИА: Москва, 2003.- 749 с.
19. Вишневецкий В.И., Громнацкий Н.И. // Росс. Кардиол. журнал.- 1998. - № 3.- С. 20-23.
20. Воронков Л.Г., Чабан Т.И. //Материалы I-й Украинской научно-практической конференции с международным участием «Нарушения ритма сердца: возрастные

- аспекты»; Киев 19-20 октября 2000г. С. 52-54.
21. Габинский Я. Л. Вариационная пульсометрия и автокорреляционный анализ в оценке экстракардиальной регуляции сердечного ритма. Автореф. канд. дисс.- Свердловск, 1982.-22 с.
 22. Жемайтите Д.И. Возможности клинического применения и автоматического анализа ритмограмм. Автореф. докт.дисс. - Каунас, 1972.- 51с.
 23. Жемайтите Д.И. Анализ сердечного ритма. Вильнюс: Мокслас, 1982.- 130 с.
 24. Жемайтите Д.И. // Ж. Физиология человека. - 1989. - Т. 15, №2. - С. 3 - 13.
 25. Zemaityte D., Kesaite R., Varoneckas G. et al. /Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Материалы Международного симпозиума. - М: Крук, 1999. - С. 133.
 26. Жук В.С. Болдуева С.А, Шабров А.В. /Сб. тез. Росс. Национ. конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике». С.Пб, 2002. - С.142.
 27. Закроева А.Г.,Хейнонен И.М.//Российский Кардиол. журнал.1998, №3.- С.28
 28. Иванов А.П., Элгардт И.А., Сдобнякова Н.С. // Вестн. Аритмологии. - 2001. - № 12. - С.49-52.
 29. Иванов А.П., Элгардт И.А. // Тер. архив. - 2002.-№4. - С. 8-11.
 30. Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Рычков А.Ю. и др.// Вестн. Аритмологии.-2000. - № 16. - С.24-27.
 31. Конопля Е.Н., Крамаренко К.В., Потапова Е.И. /Сб. тез. российского национального Конгресса кардиологов.- С.Пб.- 2002. - С. 196.
 32. Курдов М.К., Сандрико В.А., Гордон М.К. / Вестник РАМН. - 1998. - №6. - С.28-32.
 33. Лэнгли Дж. Автономная нервная система.: М.-Л.- 1925.-81 с.
 34. Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии. - М.: МИА, 1999. - С. 80-109.
 35. Миронова Т.Ф. Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм) - Челябинск: Дом печати,-1998.- 162 с
 36. Ноздрачев А.Д (ред.) Общий курс физиологии человека и животных. - М: Высш. школа, 1991.- С. 44-56
 37. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. - М.;Медиа Сфера, 2002.- 312 с.
 38. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность сердечного ритма - Москва: СтарКо. - 1998.- 196с.
 39. Тодосийчук В.В. «Клинико-функциональные аспекты феномена ишемического прекодиционирования миокарда». Дисс. докт.- Томск.-2004.-234 с.
 40. Тюрин А.Ю. Особенности периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных с острым инфарктом миокарда. Канд. дисс. - Челябинск, 2005.-160 с.
 41. Упницкий А.А., Маношкина Е.А., Ханина Н.Ю.и др / /Клинич. фармакология и терапия. - 2001. - №3. - С. 26-28.
 42. Хаспекова Н.Б., Вейн А.М. / Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Материалы Международного симпозиума. - М: Крук, 1999. - С. 131-133.
 43. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. // Ж.Кардиология. - 1999. №5. - С.4-12.
 44. Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. //Ж. Кардиология.-1999. № 6.- С.6 - 14.
 45. Abe Y., Tamura A., Nasu M. // Circ J. 2003. Vol.67.P.225-228.
 46. Anker S.D. // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19. P. 56-61.
 47. Akselrod S. // Science.- 1981. Vol. 213. P. 220 - 222.
 48. Akselrod S., Gordon D., Madwed J.B. et al. // Am J. Physiol. - 1985. - Vol. 249. - P.H.867 - H.875.
 49. Akselrod S., Wasserman G., Oz O. et al. //: IEEE, Comp. in Cardiol, 1992. - P. 199 - 202.
 50. Akselrod S. / In: Heart rate variability. Malik M., Camm A.J., eds. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company Inc., 1995. - P. 147 - 163.
 51. Balanescu S., Corlau A., Dorobantu M. et al.// Med. Sci. Monit. 2004; 10(7): CR 307-15
 52. Bigger J.T.,Kleiger R.E.,Fleiss J.L. // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol.61. - P.208-215.
 53. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol.18. - P. 1643-1649.
 54. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K., et al. // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 85. - P.815-820.
 55. Bosner M.S., Kleiger R.E. / In: Malik M., Camm A.J., eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995. P.331-340.
 56. Breithardt G., et al. // Europ. Heart J. - 1989.- Vol.10. - P.9-18.
 57. Camm A.J., Fei L. // PACE. - 1994. - Vol. 17. - P. 2194-2200.
 58. Camm A.J. /In: M.Malik, A.J.Camm, eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., 1995. P. 369-392.
 59. Camm A.J., Pratt C.M., Schwartz P.J. et al.// Circulation.- 2004. - Vol.109. - P.990-996.
 60. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K., et al. // Circulation. 2001. Vol.104.P.2024-2028.
 61. Casolo G.C., Stroder P., Signorini C., et al. //Circulation. - 1992. - Vol.85. - P.2073-2079.
 62. Cavero J., Riggenback A., Wolf M., et al. // Eur. J. Pharmacol. - 1976. - Vol. 39. - P. 143
 63. Christensen J., Toft E., Christensen S., et al. //Atherosclerosis.-1999.- Vol. 145- P.181-186.
 64. Dileveris P., Zervopoulos G., Michaelides A., et al. / Mat. of XX Congress ESC. - Vienna, Austria, 1998. Abstr. 534.
 65. Ewing D., Campbel J., Murray A., et al. // Brit. Med. J. - 1978. - Vol. 1. P. 145-151.
 66. Ewing D.J. // Clin.Cardiol. - 1991. - Vol. 14. - P. 683-685.
 67. Farrell T.G., Paul V., Cripps T.R., et al. // Circulation. 1991.- Vol. 83.- P. 945-950.
 68. Fei L. / In: Malik M., Camm A.J.(eds): Heart Rate Variability. - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. P. 275 - 291.
 69. Fei L. / In: Malik M., Camm A.J.(eds): Heart Rate Variability. - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. P. 341 - 343
 70. Feldman A.M., Bristow M.R., Parmley W.W., et al. // N. Engl. J. Med. - 1993.- Vol. 329. - P. 149-155.
 71. Ferrari G.M. / In: D.P. Zipes, J.Jalife, eds. Cardiac electrophysiology. From cell to Bedside Philadelphia. 1995. - P. 422-434.
 72. Filipovic M., Jeger R., Probst C. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 42. - P.1767-1776.

73. Flapan A.D., Nolan J., Neilson J.M., et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1992. - Vol. 69. - P.532-535.
74. Furnival C.M., Linden R.J., Snow H.M. // *J. Physiol.* - 1973. - Vol. 230. - P. 137-153
75. Guzzetti S., Spyrou N., Rosen S.D., et al. // *Basic Res Cardiol.* 2002. Vol.97.P.97-104.
76. Hainsworth R. // *Physiol. Rev.* - 1991. - Vol.71. - P. 617 - 658.
77. Hainsworth R. / *Heart Rate Variability*. Ed. by M. Malik, A.J. Camm. - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P. 3 - 19.
78. Hayano J. Muka S., Fukuta H., et al. // *Circulation.* - 2001. - Vol. 98. - P.63-65.
79. Heart rate variability: // *Circulation.* 1996. - Vol. 93. - P.1043-1065.
80. Hikita H., Takase B., Satomura K., et al. // *Scand. Cardiovasc. J.* - 1998. - Vol. 32. - P.157-162.
81. Hirai T., Fujita M., Yamanishi K., et al. // *Am. Heart J.*, - 1992. - Vol. 123. - P. 19-24.
82. Huikuri H.V., Makikallio T.H., Peng C.K., et al. // *Circulation.* 2000. -Vol.101. - P.47-53.
83. Huikuri H.V., Tapanainen J.M., Lindgren K., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol.42. - P. 652-658.
84. Hull S. Evans A.R., Vanoli E., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1990. - Vol. 16. - P. 978-985.
85. Jensen-Urstad M., Samad B.A., Jensen-Urstad K., et al. // *J. Intern. Med.* - 2001. Vol.249. - P.527-537.
86. Kaji Y., Yanagi N., Maruyama T. // *Rinsho-Byori.* -1996. - Vol. 44(11) - S.1031-1036.
87. Kamath M.V., Fallen E.L. // *Am. J. Cardiol.* - 1991. - Vol. 68. - P. 155-160.
88. Kamath M.V., Fallen E.L. / In: Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart Rate Variability.* - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P. 75 - 85
89. Kautzner J. / In: Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart Rate Variability.* - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. P. 165 - 171
90. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol.59. - P.256-262.
91. La Rovere M.T., Mortara A., Pinna G.D., et al. / In: Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart Rate Variability.* - New York: Futura Publishing Company, Inc., -1995. - P. 189 - 205
92. Lakusic N., Milicevic G., Mahovic D., et al. // *Lijec. Vjesn.* - 2001. - Vol. 123. - P. 120-123.
93. Lanfranchi P., Mazzuero G., Temporelli P.L., et al. / *Mat. of XX Congress of the European Society of Cardiology.* - Vienne, Austria, -1998. - Abstr. 914.
94. Levy M.N. // *Circ. Res.* - 1971. - Vol. 29. - P. 437 - 445.
95. Levy M.N. / In: *Cardiovascular system dynamics* / Ed. J. Baan, A. Noordergraaf, J. Raines. Cambridge: MIT, 1978. P. 365 - 370.
96. Levy M.N., Martin P.J. / In: *Handbook of physiology. Sect. 2: Cardiovascular system.* Ed. R.M. Berne. Vol. 1: The heart. Bethesda MD: American Physiological Society, 1979. - P.581 - 620.
97. Levy M.N., Martin P.J. // In: *Disturbances in neurogenic control of the circulation* : Ed. F.M. Abboud, H.A. Fozzard, J.P. Gilmore, D.J. Reis, M.D. Bethesda : American Physiology Society. - 1981. - P. 205 - 216.
98. Liu P.Y., Tsai W.C., Lin L.J., et al. // *J. Formos. Med Assoc.* - 2003. - Vol.102. - P. 474-479.
99. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S., et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1987. - Vol. 60. - P. 1239-1245.
100. Lombardi F., Sandrone G. / In Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart rate variability.* Armonk, NY. Futura Publishing Company 1995. - P. 223-234.
101. Lotze U., Ozbek C., Gerck U., et al. // *Cardiology.* 1999. Vol.92.P.256-263.
102. Luczak H., Lauring W.J. // *Ergonomics.* - 1973. - Vol. 16. - P. 85-97.
103. Malanovic D., Jevtonic R., Barjakfarovic J., et al. // *J. Heart Failure.* - 1997. - Vol. 4. - P.153
104. Malik M., Cripps T., Farrel T., et al. // *Med. Biol. Eng. Comput.* - 1989. - Vol. 27. - P. 603-611.
105. Malik M., Farrell T., Camm A.J. // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - Vol. 66. - P. 1049-1054.
106. Malik M., Hnatkova K., Camm A.J. // *Heart rate variability/* Ed. by M. Malik, A.J. Camm. - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P. 393 - 405.
107. Malik M. // *Heart Rate Variability* / Ed. by M. Malik, A.J. Camm. - New York: Futura Publishing Company, inc., 1995. - P. 99 - 118.
108. Malik M. / In *Heart Rate Variability.* M. Malik, A.J. Camm., eds. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., -1995. - P.369-372
109. Malik M. / *Heart Rate Variability/* Ed. by M. Malik, A.J. Camm. - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P. 47 - 61.
110. Malik M., Camm A.J., Janse M.J., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. - Vol.35. - P.1263-1275.
111. Malliani A., Schwartz P.J., Zanchetti A. // *Am. J. Physiol.* - 1969. - Vol.217. - P.703-709.
112. Meloni C., Staz F., Ballarotto C., et al. // *Ital. Heart J.* - 2000 - Vol. 7. - P. 470-474.
113. Mironova T., Mironov V. *Clinical Analysis of Heart Rate Variability.* - Chelyabinsk, 2000 - P.208.
114. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., et al. / *American Colledge of Cardiology. 47-th Annual Scientific Session, Atlanta, USA,* - 2000, P. 1025-1095.
115. Muscholl E. // *Am. J. Physiol.* - 1980. - Vol. 239. - P.H.713 - H.720.
116. Nolan J., Batin P.D., Andrews R., et al. // *Circulation.* - 1998. - Vol.98. - P.1510-1516.
117. Odemuyiwa O. / In: Malik M., Camm A.J. (eds): *Heart Rate Variability.* - New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995. - P.241-244.
118. Ottani F., Galvani M., Ferrini D., et al. // *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. P. 74.
119. Penas J., Roukenz J., Van der Waal H.J. / *Biokybernetic.* - Leipzig. - 1968. - P. 233.
120. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. // *Circulation.* - 1990. - Vol. 1. - P. 103-113.
121. Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P., et al. / *Mat. of XIX Congress of the ESC.* Stockholm, Sweden, 1997. Abstr. 3345.
122. Ponikowski P., Piepoli M., Chua T.P., et al. // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol.20. - P.1667-1675.
123. Rimoldi O., Furlan R., Pagani M.R., et al. // *Chest.* - 1992. - Vol. 101. - P.226S-230S.
124. Rimoldi O., Pierini S., Ferrary A., et al. // *Am. J. Physiol.* - 1990. - Vol. 258. - P.H.967 - H.976.
125. Rustimae T., Huikuri H.V., Teesalu R. // *Clin. Auton. Res.* 1998. - Vol. 8. - P. 195-199.

126. Ruta J., Ptaszynsky P., Chudzik M., et al. /XX Congress ESC. Vienna, Austria, 1998. - Abstr. 455.
127. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M., et al. // Circulation. - 1996. - Vol. 94, №9. - P. 2341-2350.
128. Sandrone G., Mortara A., Torzillo D., et al. // Am. J. Cardiol. - 1994. - Vol. 15. - P. 67-82.
129. Saul J., Arai Y., Berger R., et al. // Am. J. Cardiol. 1988. Vol. 61. P. 1292-1295.
130. Sayer J., Wilkinson P., Syndercombe-Court D., et al. / Mat. of XX Congress ESC. - Vienna, Austria,- 1998. Abstr. 2860.
131. Sayers B.Mc. / Ergonomics. - 1973.- Vol. 16.- P. 17-32.
132. Schwartz P.J., Camm A.J., Frangin G., et al. // Eur. Heart J.- 1994. - Vol. 15. - P. 620- 624.
133. Seidl K., Schwick N., Haurer B. / Mat. of XIX Congr. of the ESC. - Stockholm, 1997. - Abstr. № 1180.
134. Singh N., Mironov D., Armstrong P.W. et al. // Circulation J. 1996. - Vol.93. - P.1388-1395.
135. Singh J.P. Larson M.G., O'Donnell C.J. et al. // Am. J. Cardiol. 2002. Vol.90.P.1290
136. Singer D.H. /Heart rate variability: Ed. by M. Malik, A.J. Camm. - New York: Futura Publishing Co.- 1995. - P. 429- 448.
137. Sosnowski M., Skrzypekwanha A., Czyz Z., et al./ Mat. of XIX Congr. of the ESC. Stockholm- 1997. - Abstr. 3340.
138. Spinnler M.T., Lombardi F., Moretti C., et al. // Eur. Heart J. - 1993. Vol. 14. - P. 1334
139. Spyer K.M. / In: Integrative functions of the autonomic nervous system. Ed. C.M.Brooks, K.Koizimi, A.Sato. Tokyo: University of Tokyo. - 1979. - P.283 - 292.
140. Stein P.K., Kleiger R.E. //Ann. Rev Med.-1999,- Vol.-50,- P-249-261.
141. Stein P.K. Domitrovich P.P., Kleiger R.E., et al. // Clin. Cardiol. - 2000. - Vol.23. - P.187
142. Stein P., Carney R., Freedland K. et al// J. Psychosom. Res.- 2000.- Vol.48. P. 493-500.
143. Stuesse S., Wallick D., Levy M.// Am. J. Physiol. - 1979. - Vol. 236. - P. H.860 - H.865.
144. Szot W., Bacior B., Hubalewska-Hola A. / Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 2002. Vol.5. - P.113-119.
145. Tapanainen J., Tulppo M., Makikallio T. et al./ Mat. of XVIII World Congr. of Cardiology. Rio de Janeiro, 1998. Abstr. 1657.
146. The 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.
147. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.// Eur.Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 28-66.
148. Tygesen H., Eisenhofer G., Elam M., et al. / Mat of XIX Congr. of the European Society of Cardiology. Stockholm, 1997. - Abstr. 3454.
149. Vaishnav A. Stevenson R., Marchant B., et al. // Am. Col. Cardiol. - 1994. - Vol. 73. - P. 653-657.
150. Vanoli E., Adamson P.B., Ba L. et al. // Circulation J. 1995. - Vol.91. - P.1918-1922.
151. Vanoli E., Adamson P.B., Cerati D., et al. /In: Malik M., A.J. Camm, eds. Heart Rate Variability. Armonk, N.-Y.: Futura Publishing Company, Inc., - 1995. - P.347-369
152. H. Wachowiak-Baszynska, Ochotny R., Straburzynska-Migaj E., et al. / Mat of XX Kongr. ESC, Vienna - Abstr. № 347.
153. Wierzbowski R., Piotrowicz R., Roszczyk R. / Mat of XX Congr. of ESC. Vienna, Austria, 1998. - Abstr. 0862.
154. Webb S.W., Adgey A.A.J., Pantridge J.F. // Br. Med. J. - 1972. -Vol.3.- P. 89-92.
155. Wranicz J.K., Rosiak M., Cygankiewicz I., et al // Pol. Arch. Med. Wewn. 2003. - Vol.109. - P.157-163.
156. Zemaityte D., Varoneckas G., Ziliukas G. et al. // Fiziol. Cheloveka.-1999.- Vol. 25, № 3. - P.79-90.