

20 / 200

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

На правах рукописи

УДК 616.12 – 008.31:616.132.2 – 008.64

**КУДАЙБЕРДИЕВА ГУЛЬМИРА**

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ АНАЛИЗА  
ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА  
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ОЦЕНКЕ  
АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА  
ПРИ ОСНОВНЫХ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.00.06 – КАРДИОЛОГИЯ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

БИШКЕК–2000

Работа выполнена в научном отделе кардиологии медицинского факультета Университета Чукурова Турецкой Республики и Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор  
Миррахимов Эркин Мирсаидович,  
профессор Ахмет Биранд

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
Куимов Андрей Дмитриевич,  
доктор медицинских наук, профессор  
Туленов Макам Туленович  
доктор медицинских наук, профессор  
Истамбекова Джийдеш Ногойбаевна

Ведущая организация: НИИ медицинской реабилитации и физиотерапии МЗ Республики Узбекистан

Защита диссертации состоится “ 7 ” декабря 2000 г.  
в “ 14<sup>00</sup> ” часов на заседании специализированного совета Д 14.00.114  
при Национальном центре кардиологии и терапии при МЗ Кыргызской  
Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Национального центра кардиологии и терапии при МЗ Кыргызской  
Республики

Автореферат разослан “ 3 ” XI 2000 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета,  
доктор медицинских наук

Т.А.Романова

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
ВИК	– время искусственного кровообращения
ВПА	– время пережатия аорты
ВСП	– вариабельность сердечного ритма
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
ИМ	– инфаркт миокарда
ИСА	– инфаркт-связанная коронарная артерия
КА	– коронарная артерия
КБС	– коронарная болезнь сердца
КДДЛЖ	– конечно-диастолическое давление левого желудочка
КДО	– конечно-диастолический объем
КСО	– конечно-систолический объем
КР	– коронарное русло
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПНА	– левая передняя нисходящая коронарная артерия
МЛЖ	– масса левого желудочка
МОК	– минутный объем крови
ОА	– огибающая артерия
ОР	– относительный риск
ОУЗСЛЖ	– относительное утолщение задней стенки левого желудочка
ПКА	– правая коронарная артерия
СН	– сердечная недостаточность
ТКА	– транслюминальная коронарная ангиопластика
ФВ	– фракция выброса
ФТ	– трансформация Fourier
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
HF	– высокочастотный компонент
HFP	– энергия высокочастотного компонента (0.15-0.40 Гц)
HFRP	– относительная энергия HFP (0.15-0.40 Гц)
LF	– низкочастотный компонент (0.04-0.15 Гц)
LFBN	– частота дискретной активности сигнала ВСП
LFNU	– относительный вклад LF колебаний (в нормализованных единицах)
LFP	– энергия низкочастотного компонента (0.04-0.15 Гц)
LFRP	– относительная энергия LFP (0.04-0.15 Гц)
SPWD	– псевдо Wigner распределение
TP	– общая энергия под спектральной кривой (0.00-0.40 Гц)
VLFP	– энергия низкочастотного компонента (0.00-0.04 Гц)
VLFRP	– относительная энергия VLFP (0.00-0.04 Гц)

6. Установить эффекты альфа1-адреноблокатора Doxazosin на автономную модуляцию синусового узла и функциональное состояние ЛЖ у больных мягкой и умеренной формами АГ.

7. Оценить состояние автономной модуляции синусового узла методом временно-частотного анализа ВСР у больных ИМ с признаками СН до и в процессе лечения ингибитором АПФ Perindopril.

#### Научная новизна

1. Впервые разработан временно-частотный анализ ВСР (распределение Wigner) в оценке автономной модуляции сердечного ритма:

- выявлен стационарный, стабильный характер HF колебаний и их респираторная зависимость;
- дискретный, прерывистый и нестационарный характер LF колебаний;
- дискретная активность низкочастотных колебаний повышается при физиологической и патологической активации симпатической нервной системы и снижается после симпатической автономной блокады, тесно коррелируя с уровнем норепинефрина плазмы крови.

2. Уточнены детерминанты снижения ВСР у больных КБС: взаимосвязь симпатической и парасимпатической модуляции с тяжестью поражения коронарного русла; зависимость парасимпатической модуляции от выраженности дисфункции ЛЖ и симпатической активности – от наличия аритмий сердца.

3. Определены факторы, ответственные за снижение ВСР и нарушения автономной модуляции сердечного ритма после ТКА – зависимость изменений ВСР от степени реваскуляризации целевой КА.

4. Установлено, что у больных КБС Trimetazidine нормализует изменения ВСР и улучшает сократимость ЛЖ после ТКА.

5. Впервые установлены причины нарушений автономной модуляции сердечного ритма после операции АКШ: зависимость снижения симпатической и парасимпатической модуляций сердечного ритма от продолжительности ВИК и ВПА, а также негативное влияние удлинения ВИК и ВПА на динамику восстановления функции ЛЖ и ВСР после операции АКШ.

6. Дана характеристика нарушений автономной модуляции синусового узла при АГ: у больных АГ без вовлечения в патологический процесс ЛЖ как органа-мишени – отмечается увеличение симпатической модуляции с параллельным снижением парасимпатического компонента ВСР и имеется зависимость изменений индексов ВСР от уровня АД и МОК; при АГ с признаками ГЛЖ снижается как парасимпатическая, так и симпатическая модуляции синусового узла, с зависимостью временно-частотных индексов ВСР с массой левого желудочка.

7. Определен эффект альфа1-адреноблокатора Doxazosin на ВСР у больных АГ, проявляющийся снижением чрезмерной симпатической модуляции синусового узла.

8. Впервые установлен характер изменений временно-частотных индексов ВСР при различной степени тяжести СН и ее лечении ингибитором АПФ Perindopril – увеличение парасимпатической и подавление чрезмерной симпатической модуляции синусового узла.

#### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ:

- Временно-частотный анализ ВСР (распределение Wigner) может быть использован в распознавании изменений реакции синусового узла на автономные влияния при КБС, АГ и СН.
- Использование в клинической практике анализа ВСР у больных КБС позволит:
  - а) провести подбор медикаментозной терапии с учетом состояния автономной регуляции синусового узла;
  - б) оценить функциональные нарушения автономной регуляции синусового узла после ТКА, обусловленных реперфузией и обосновать проведение их коррекции Trimetazidine;
  - в) оценить тоническую автономную модуляцию сердца и функциональное состояние ЛЖ (совместно с ЭХОКГ) и провести адекватную коррекцию выявленных нарушений у больных КБС в ранний период после операции АКШ
- Определение ВСР и автономной модуляции синусового узла при АГ позволит оценить характер нарушений автономной модуляции, подобрать адекватную терапию и обеспечить контроль эффективности лечения альфа1-адреноблокатором Doxazosin.
- Временно-частотный анализ ВСР у больных СН позволит установить тяжесть заболевания и оценить эффективность терапии ингибиторами АПФ.

#### Положения, выдвигаемые на защиту

1. Разработанный временно-частотный анализ ВСР (распределение Wigner) является информативным методом оценки симпатической и парасимпатической модуляций синусового узла при КБС, АГ, СН и их медикаментозной, эндоваскулярной (ТКА) и хирургической (АКШ) коррекции.

2. Нарушения автономной модуляции синусового узла у больных КБС определяются выраженностью коронарного атеросклероза, дисфункции ЛЖ и аритмиями сердца.

3. Усугубление нарушений автономной модуляции синусового узла у больных КБС после ТКА носит функциональный характер и определяет-

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Известно, что сердечно-сосудистая система находится под контролем автономной нервной системы и ее функционирование определяется взаимоотношением симпатической и парасимпатической ветвей (Rushmer, 1962; Sarnoff et al., 1965; Levy, 1995). Нарушения автономной регуляции сердечной деятельности имеют особую клиническую значимость при ИМ, артериальной гипертензии, СН и развитии жизнеопасных аритмий.

Одним из методов оценки автономной модуляции сердца является анализ вариабельности сердечного ритма (Pagani et al., 1984; Pomerantz et al., 1985; Baselli et al., 1987; Malliani et al., 1991; Bigger, 1995; ESC/NASPE Task Force, 1996), определяемый как временным, так и спектральными методами. При этом спектральный анализ ВСР позволяет оценить реакцию синусового узла на парасимпатическую модуляцию и состояние симпто-вагального баланса (Pagani et al., 1984; Pomerantz et al., 1985).

В литературе не существует единогласного мнения по поводу физиологической трактовки спектральных компонентов ВСР, в частности, не установленными остаются природа колебаний  $<0,04$  Гц, равно как и существуют разноречивые мнения об индексах симпатической модуляции СР, извлеченных из сигнала ВСР (Malliani et al., 1991; Kingwell et al., 1994; Eckberg, 1997; Malik, 1998). Наиболее широко используемые методы спектрального анализа ВСР, как ФТ и ауторегрессивная модель, основываются на теории стационарности сигнала ВСР (Baselli et al., 1987; Bigger, 1995). Тогда, как известно, что биологические сигналы, в том числе и сигнал ВСР, являются нестационарными по своей природе, а именно претерпевают изменения в течение дня и ночи у здоровых лиц, у больных КБС и АГ (Huikuri et al., 1994; Dabrowska et al., 1996). Следует здесь указать на то, что электрофизиологические исследования также установили нестационарность и временную зависимость между кинетикой симпатических и парасимпатических медиаторов, равно как и нелинейность, непостоянность реакции пейсмекерных клеток синусового узла на автономные влияния (Brown et al., 1982; Michaels et al., 1986; Levy, 1995). Следовательно, ФТ и ауторегрессивная модель, не могут в полной мере оценить характер нестационарного сигнала ВСР.

Отсюда вытекает необходимость разработки новых подходов анализа сигнала ВСР с учетом его нестационарности и нелинейности. Использование Wigner-Ville распределения (Wigner, 1932) представляется обоснованным в анализе ВСР, так как данный подход был показан информативным в оценке нестационарных ритмов, таких как – сигналы электромиографии, электроэнцефалографии и Допплеровский сигнал кровотока (Flandrin et Martin, 1983; Zheng et al., 1990; Guo et al., 1993; Devedeux et al., 1995).

Ряд исследований установили, что снижение ВСР у больных ИМ и СН является независимым от других критериев прогностическим маркером смертности и развития летальных аритмий (Kleiger et al., 1987; Bigger, 1995; Singh et al., 1996; Ponikowski et al., 1997; Jiang et al., 1997; La Rovere et al., 1998).

Однако степень нарушений автономной модуляции сердечного ритма при стабильной КБС, её взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза, дисфункции ЛЖ и аритмиями сердца остается недостаточно выясненной. Малоизучены эффекты ревазуляризации коронарных сосудов (ТКА и АКШ) у больных КБС.

Недостаточно изучен характер изменений ВСР и эффекты лечения альфа1-адреноблокаторами на автономную модуляцию синусового узла при артериальной гипертензии, осложненной ГЛЖ (Chakko et al., 1993; Mandawat et al., 1995; Perkiomaki et al., 1996).

Известно существование связи смертности у больных СН со снижением временных и частотных индексов ВСР (Ponikowski et al., 1997; Jiang et al., 1997). Остаются неуточненными взаимосвязь нарушений автономной модуляции сердечной деятельности с клинико-функциональными проявлениями СН и её лечение ингибиторами АПФ.

**Цель работы.** Разработка нового подхода – временно-частотного анализа ВСР (Wigner распределения) и его применение в оценке автономной модуляции синусового узла при основных сердечно-сосудистых (КБС, АГ и СН) болезнях в связи с их медикаментозной, эндоваскулярной (транскатетеральная коронарная ангиопластика) и хирургической (аортокоронарное шунтирование) коррекциями.

### Задачи исследования.

1. Разработать временно-частотный анализ ВСР (распределение Wigner) и изучить его ценность в оценке изменений автономной регуляции сердечного ритма при симпатической, парасимпатической и полной автономной блокадах, физиологических пробах (тилт-тест, контролируемое дыхание), патологической активации симпатической нервной системы при АГ, СН и связи их с уровнем норадреналина плазмы крови.

2. Установить взаимосвязь ВСР с выраженностью коронарного атеросклероза, дисфункцией ЛЖ и аритмиями сердца у больных КБС.

3. Оценить влияние ТКА на ВСР и Trimetazidine на автономную модуляцию сердечного ритма и функциональное состояние ЛЖ у больных КБС.

4. Определить особенности автономной регуляции сердечного ритма и динамику восстановления ВСР у больных КБС после операции АКШ.

5. Изучить взаимосвязь между спектральными и временно-спектральными (SPWD) показателями ВСР с клиническими и эхокардиографическими признаками при АГ с и без ГЛЖ.

ся степенью расширения целевого сосуда. Trimetazidine является эффективным препаратом в восстановлении и улучшении автономной модуляции синусового узла и функционального состояния ЛЖ у больных КБС, подвергающихся ТКА.

4. Снижение реакции синусового узла на автономные влияния, развитие дисфункции ЛЖ в ранний период и динамика их восстановления после операции АКШ у больных КБС зависят от продолжительности ВИК и ВПА.

5. Нарушения автономной модуляции сердечного ритма при артериальной гипертензии проявляются:

- увеличением симпатической и подавлением парасимпатической модуляций и зависимостью их от МОК и уровня АД у больных АГ без вовлечения в патологический процесс ЛЖ как органа мишени;
- подавлением обеих ветвей автономной модуляции при наличии ГЛЖ, с обратно пропорциональной зависимостью степени автономной модуляции от МЛЖ.

6. Лечение Doxazosin у больных артериальной гипертензией вызывает снижение чрезмерной симпатической модуляции синусового узла, уменьшение общего сосудистого сопротивления и преднагрузки.

7. Выраженность нарушений автономной модуляции синусового узла при СН находится в зависимости от класса тяжести заболевания (у больных NYHA класс 2 – увеличение симпатической и снижение парасимпатической модуляции; при NYHA класс 3 и 4 – подавление реакции синусового узла на симпатические и парасимпатические влияния), гемодинамических нарушений, выраженности дилатации и дисфункции ЛЖ. Ингибитор АПФ Perindopril нивелирует нарушения автономной модуляции сердечного ритма у больных СН.

**Внедрение:** Результаты диссертационной работы внедрены в практику научного отдела кардиологии медицинского факультета Университета Чукурова (г.Адана) и научного отдела кардиологии медицинского факультета Университета Османгази (г.Ескишехир) Турецкой Республики, а также НЦКТ и курса функциональной диагностики ЦПДО КГМА Кыргызской Республики.

**Апробация диссертации.** Апробация диссертации состоялась на заседании межотделенческой конференции НКЦТ Кыргызской Республики 10 мая 2000 г. Материалы диссертации доложены на:

XX Конгрессе Европейского Общества Кардиологии – 22-26 августа 1998г., Вена, Австрия;

45-ой Ежегодной Научной Сессии Американской Коллегии Кардиологов – 24-27 марта 1996 г., Орlando, Флорида, США.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 70 работ, в том числе 17 статей и 1 монография.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 19 рисунками. Состоит из введения, 3 разделов, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 510 источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

**Контингент обследованных.** Общими критериями включения обследованных в исследование было отсутствие признаков неврологических заболеваний, сопутствующего сахарного диабета с признаками полинейропатий, почечной недостаточности, применение препаратов дигиталиса, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и диуретиков, способных оказывать изменения ВСП.

В работе представлены данные клинико-инструментального обследования 657 лиц, которые в зависимости от целей и задач исследования были распределены на 2 контрольные группы здоровых лиц и 6 групп обследованных больных:

Контрольная группа 1 – 67 практически здоровых лиц в возрасте 18-68 лет без признаков сердечно-сосудистой, неврологической, почечной патологии.

Контрольная группа 2 – 80 практически здоровых лиц в возрасте 40-65 лет с интактными коронарными артериями, подвергшихся коронароангиографии вследствие наличия жалоб на кардиалгии. В дальнейшем из данной группы отбирались сопоставимые по возрасту и полу здоровые лица для сопоставления с больными КБС и АГ.

1-я группу обследованных составили 330 больных КБС с документированными признаками поражения коронарных артерий: 100 – с однососудистым (1-я подгруппа), 94 – с двухсосудистым (2-я подгруппа) и 136 – с трехсосудистым (3-я подгруппа) поражением КР.

Во 2-ю группу обследованных вошли 60 человек со стабильной формой КБС, подвергшихся ТКА. В дальнейшем 51 больной из этой группы были рандомизированы по степени поражения КР (Califf et al., 1985) и индексу рестеноза (Holmes et al., 1988) на 2 подгруппы: 1-я – включала 26 больных, которым проведено лечение Trimetazidine (20мг х 3 раза в день в течение 3-х месяцев) и 2-я – состояла из 25 больных, которые не получали лечения препаратом.

3-я группа обследованных – 20 больных КБС, подвергшихся операции АКШ. В последующем, в зависимости от длительности ВИК они были разделены на 2 подгруппы: 1-я – 12 больных с длительностью ВИК менее 120 минут и 2-я – 8 пациентов с длительностью ВИК более 120 минут.

4-я группа обследованных составили 50 больных с АГ, в том числе 24 – без признаков ГЛЖ и нормальной МЛЖ (1-я подгруппа) и 26 – с признаками ГЛЖ (2-я подгруппа). У 10 больных из этой группы была оценена эффективность альфа1-адреноблокатора Doxazosin (2 мг x 1 раз в день в течение 4 недель).

5-я группа обследованных состояла из 50 больных ИМ с признаками СН: из них у 30 человек отмечались признаки СН класс 2 по NYHA (1-я подгруппа) и у 20 – СН класс 3 – 4 по NYHA (2-я подгруппа). У 33 больных из этой группы была оценена эффективность ингибитора АПФ – Perindopril (2 мг x 1 раз в день в течение 30 дней).

**Методы исследования.** Всем обследованным проводились клинический осмотр, рутинные исследования крови на содержание холестерина и липидов, креатинина и мочевины, рентгенография органов грудной клетки и электрокардиограмма с 12 отведениями.

Содержание норэпинефрина в плазме крови определялось радиоэнзиматическим методом, а активность ренина плазмы крови и концентрация ангиотензина II – способом иммунорадиоактивного анализа.

**Двухмерная и цветная Допплер эхокардиография** проводилась на аппарате Toshiba SSH160A с использованием Допплеровского датчика 3.75 МГц. Оценивали КДР, КСР, КСР, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Объемы ЛЖ (КДО, КСО) рассчитывались по формуле площадь-длина с последующим определением ФВЛЖ. Расчет сердечного выброса (СВ) и минутного объема крови (МОК) и индексация к поверхности тела значений объемов ЛЖ (КДОИ, КСОИ, СИ), проводилось с использованием автоматического анализатора. Общее сосудистое сопротивление (ОСС) рассчитывалось по общепринятой формуле. ОУЗСЛЖ рассчитывалось по формуле Devereux (1990), а МЛЖ (Repp-cube) рассчитывалась по формуле Devereux и Reichel (1977) с последующим индексированием к поверхности тела (ИМЛЖ):

За признаки ГЛЖ принимались критерии, определенные по результатам Framingham исследования (Levy et al., 1987): за эксцентрическую гипертрофию принимались ИМЛЖ  $>101 \text{ г/м}^2$  у женщин и  $> 131 \text{ г/м}^2$  у мужчин при значении ОУЗСЛЖ  $<0,45$ , за concentрическую гипертрофию принималось сочетание значения ИМЛЖ  $>101 \text{ г/м}^2$  у женщин и  $> 131 \text{ г/м}^2$  у мужчин при значении ОУЗСЛЖ  $>0,45$ . Индекс дилатации левого желудочка (ИДЛЖ) рассчитывали по общепринятой методике, причем за дилатацию ЛЖ принимали значение  $>3,2$  – для женщин и значение  $>3,1$  – для мужчин (Savage et al., 1987).

При Допплер-эхокардиографии трансаортального кровотока оценивали пиковую скорость трансаортального кровотока (ПС), фазу ускорения его (ФУ), и время изгнания (ВИ), среднее ускорение (СУ) трансаортального кровотока и соотношение  $\text{ПС}^2/\text{ФУ}$ . Анализировались также показатели диастолической функции ЛЖ: соотношение скоростей транс-

митрального кровотока в фазу быстрого наполнения и в фазу систолы предсердий (Е/а), соотношение их интегральных скоростей ( $E_i/a_i$ ), фаза замедления пиковой скорости Е (ФзЕ), время изоволюметрического расслабления миокарда (ВИР) и вклад левого предсердия в диастолу (ВЛПД).

Для статистического анализа принимались средние значения трех-четырёх последовательных Допплеровских сигналов сердечного цикла.

**Катетеризация левых отделов сердца и коронароангиография** проводилась по методике Judkins на аппарате Advantx, 630L-DSA C, General Electric Medical Systems, France с оценкой КДДЛЖ, общей и региональной сократимости ЛЖ по 8 сегментам (балльная система Ellis et al., 1988), среднего числа пораженных сосудов (за гемодинамически значимое поражение принималась степень сужения  $>50\%$ ), степени стенозирования КА, наличия стволового поражения левой коронарной артерии, проходимости ИСА при наличии перенесенного ИМ в анамнезе. Наличие коллатерального кровотока оценивалось по критериям Levin et al. (1974). Степень риска обширности повреждения миокарда, снабжаемого стенозированным сосудом, оценивалась по балльной системе Califf et al. (1985).

Транслуминальная коронарная ангиопластика проводилась по общепринятой методике с правого феморального артериального доступа с использованием управляемого проводника и неионного контрастного вещества. Результаты ТКА оценивались по балльной системе риска ретенноза по Holmes et al. (1988) и коэффициенту расширения сосуда при ТКА.

**Ход оперативного вмешательства и методы кардиоплегии при операции АКШ.** Всем больным применялась стандартная оперативная техника с использованием искусственного кровообращения, топикальной гипотермии и системной кардиоплегии. В ходе вмешательства оценивали среднее время искусственного кровообращения и среднее время перерезания аорты.

**Спектральный и временно-спектральный анализ ВСР.** Регистрация ЭКГ (7,5 минут) производилась с помощью системы ЭКГ высокого разрешения (Kardiosis™). Регистрировалось модифицированное двухполосное отведение ЭКГ (Х деривация 0,5-340 Гц) с последующим преобразованием входящего сигнала (1000 сигналов/сек), используя 12-битовый аналого-цифровой (А/Д) преобразователь.

Анализ ВСР проводился с использованием разработанной нами системы Medsoft™ Heart Rate Dynamics System (Birand et al., 1996) Трансформация Fourier (ФТ) и псевдо Wigner распределение (SPWD) аналитического сигнала  $v(t)$ , использовали как спектральную и временно-спектральную характеристики ВСР. Псевдо Wigner распределение использовали для отражения интенсивности энергий ВСР во временной и частотной разверстке. Оценивали также частоту дискретной активности сигнала (LFBN) в пределах 0,04-0,15 Гц.

Определение и расчет энергий, основанных на ФТ, производили по описанной нами методике (Saliu et al., 1997). В статистический анализ вошли следующие спектральные параметры: абсолютные энергии (VLFP, LFP, HFP, TP) и относительные энергии (VLFRP, HFRP, LFRP и LFNU) компонентов ВСП, а также соотношение энергий LFP/HFP. В случае большого разброса показателей абсолютных энергий ВСП, применялась логарифмическая трансформация (Log of VLFP, Log of LFP, Log of HFP и Log of TP).

**Протокол исследования ВСП и автономные тесты.** Исследование начиналось натощак в утреннее время между 9.00 и 10.00 часами после объяснения процедуры исследования и получения согласия обследованных. Всем участникам исследования было рекомендовано отказаться от курения, приема медикаментов, алкоголя и кофеин-содержащих напитков за день до исследования. Регистрация ЭКГ (7,5 минут) осуществлялась в положении лежа после 15 минут покоя с параллельной регистрацией АД, частоты дыхания и ЧСС. Регистрация ЭКГ также проводилась при проведении автономных тестов у 15 здоровых добровольцев: в положении лежа и 90° тилт, на фоне парасимпатической (1 мг атропина сульфата в/в), симпатической (метопролола 5 мг в/в) и полной автономной блокады (метопролола 5 мг и атропина сульфата 1 мг в/в) в положении лежа и 90° тилт.

Для исключения эффекта циркадных вариаций при проведении повторных исследований все исследования проводились в утреннее время между 9.00 и 10.00 часами.

**Статистическая обработка** результатов проводилась с использованием пакета программ для медицинской статистики SPSS for Windows 95 Ver.7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**1.0 Спектральный и временно-спектральный анализ ВСП в оценке автономной регуляции сердца.** Анализ ВСП с помощью ФТ у 15 здоровых добровольцев позволил выявить три компонента: VLF (<0,04 Гц), LF (0,04-0,15 Гц) и HF (0,15-0,40 Гц) компоненты с преобладанием HF компонента в положении лежа. SPWD анализ (Рис 1а) обнаружил "компоненто-подобные" тренды в рамках частот, выявленных при ФТ анализе. HF компонент проявлялся как однородный и стационарный во времени сигнал со сдвигами по частотной шкале, соответственно частоте дыхания. LF и VLF компоненты имели дискретный и нестационарный характер, и были тесно взаимосвязаны

**Эффект изменения положения (90° тилт).** ФТ выявила достоверное снижение абсолютной (HFP) и относительной (HFRP) энергий HF компонента, снижение VLFP и общей энергии под спектральной кривой

(TP). LFRP (с  $33,0 \pm 9,3\%$  до  $45,1 \pm 14,9\%$ ,  $p < 0,0001$ ), LFNU (с  $57,3 \pm 17,0\%$  до  $80,8 \pm 12,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и соотношение LFP/HFP (с  $1,8 \pm 1,1$  до  $6,8 \pm 5,2$ ,  $p < 0,001$ ) значительно увеличились в положении стоя.

SPWD обнаружила равномерное снижение в интенсивности HF компонента с параллельным усилением интенсивности и дискретной активности LF (LFBN –  $3,3 \pm 1,4$  против  $5,0 \pm 2,2$ ,  $p < 0,001$ ) и VLF компонентов (Рис 1б).

**Эффект парасимпатической и полной автономной блокады.** При ФТ анализе отмечалось снижение VLFP, LFP, HFP и TP по сравнению с базальным уровнем (все  $p < 0,001$ ). Вместе с этим выявлено достоверное снижение HFRP (с  $26,1 \pm 13,9\%$  до  $7,6 \pm 6,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и увеличение VLFRP. Полная же автономная блокада также сопровождалась значимым снижением энергий компонентов ВСП (LFP, HFP, HFRP и TP,  $p < 0,0001$ ).

Парасимпатическая блокада сопровождалась значительным уменьшением интенсивности HF и LF компонентов ВСП (Рис.1в). Полная автономная блокада вызвала выраженное подавление HF и LF сигналов на SPWD (Рис. 1г). Характер же VLF сигнала не претерпел значительных изменений при парасимпатической и полной автономной блокадах.

**Эффект симпатической автономной блокады.** Симпатическая блокада не вызвала достоверных изменений со стороны ВСП (ФТ) в положении лежа, при сравнении с исходным положением лежа. Однако, при сравнении ВСП в положении стоя до и после симпатической блокады отмечилось значительное подавление LFP (с  $528,3 \pm 425,5 \text{ мсек}^2$  до  $290,4 \pm 292,3 \text{ мсек}^2$ ,  $p < 0,04$ ), LFRP (с  $48,4 \pm 13,2\%$  до  $25,9 \pm 17,2$ ,  $p < 0,001$ ), LFNU (с  $82,9 \pm 10,7\%$  до  $68,1 \pm 21,4$ ,  $p < 0,02$ ) и соотношения LFP/HFP (с  $7,3 \pm 4,7$  до  $3,8 \pm 3,4$ ,  $p < 0,04$ ) с параллельным увеличением VLFP и VLFRP. SPWD при сравнении симпатической блокады в положении лежа с исходным исследованием, обнаружил увеличение интенсивности и расширение частотного диапазона сигналов LF и HF компонентов (Рис.1д). В положении стоя обнаружилось подавление дискретной активности (LFBN,  $5,0 \pm 2,2$  против  $2,7 \pm 1,4$ ,  $p < 0,03$ ) в области LF компонента.

**Корреляция спектральных и временно-частотных показателей ВСП.** Спектральные энергии ВСП (ФТ) достоверно и значимо коррелировали с интенсивностью сигнала ВСП на временно-частотной шкале SPWD. Индексы же симпатической модуляции сердечного ритма и симпато-вагального баланса коррелировали достоверно со средним числом LFBN в области 0,04-0,15 Гц на шкале SPWD ( $r = 0,70$ ,  $p < 0,0001$  – LFNU,  $r = 0,74$ ,  $p < 0,0001$  – LFRP и  $r = 0,67$ ,  $p < 0,0001$  – LFP/HFP).

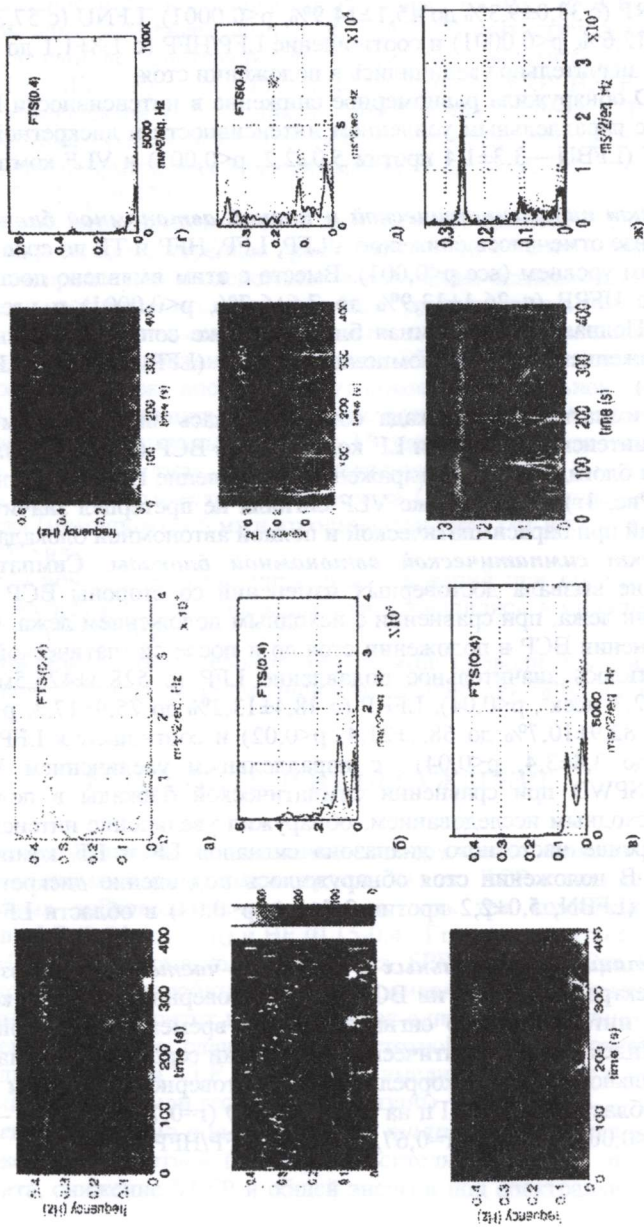


Рис. 1. Временнo-спектральные кривые сигнала ВСР у здорового в положении лёжа (а), типт-90° (б), при парасимпатической (в), полной (г), симпатической (д) автономной блокадах и при контролируемом дыхании (ж).

**Эффект спонтанного, контролируемого (метроном-подобного) дыхания на временно-частотные параметры ВСР.** HF сигнал на шкале SPWD на фоне контролируемого дыхания с частотой дыхания 15 (0,25 Гц) проявлялся в виде стабильного сигнала с фиксированной частотой, соответственно частоте дыхания, 0,25 Гц для 15 дыханий в минуту (Рис 1ж).

**Временнo-частотный анализ ВСР в оценке симпатической модуляции сердечного ритма.** Частота дискретной активности в области LF колебаний (0,04-0,15 Гц), сопровождающихся укорочением RR интервала на тахограмме (увеличение ЧСС) была принята нами за временнo-частотный индекс симпатической модуляции. Дискретная активность в области 0,04-0,15 Гц у больных СН и артериальной гипертензией оказалась увеличенной (LFBN – 5,2±2,3 против 4,1±1,3, p<0,05 и 5,7±2,2 против 4,1±1,3, p<0,001, соответственно) по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами. LFBN у больных АГ коррелировало с уровнем норепинефрина плазмы крови (r=0,88, p<0,0001).

Таким образом, сигнал ВСР, извлеченный из кратковременной записи ЭКГ носит: 1) нестационарный и нелинейный характер, 2) HF колебания имеют стационарный характер и респираторную зависимость, ширина банда е и интенсивность снижаются в положении стоя, после парасимпатической и полной автономной блокад, 3) LF и VLF колебания носят нестационарный характер, и тесно взаимосвязаны 4) дискретная активность LF колебаний увеличивается в положении стоя, при АГ и СН, снижается после симпатической блокады бета-адреноблокаторами и коррелирует с уровнем норепинефрина плазмы крови.

**2.0 Анализ вариабельности сердечного ритма при КБС: ассоциация с клиническими, ангиографическими и эхокардиографическими данными.** Больные КБС и контрольная группа здоровых лиц были сопоставимы по возрасту, полу, уровню системного АД и ЧСС. Подгруппы же больных КБС также не различались по риск факторам, уровням липидов крови и получаемому лечению. Частота встречаемости перенесенного ИМ, ЖЭ была выше у больных 3-й подгруппы по сравнению с 1-й подгруппой, тогда как ФВЛЖ (54,1±11,8% против 58,2±11,0%, p<0,05) и производные трансортального кровотока СУ (4,3±1,1м/с<sup>2</sup> против 6,5±0,8 м/с<sup>2</sup>, p<0,05) и ПС<sup>2</sup>/ФУ (20,6±11,2 против 42,2±15,6, p<0,05) были ниже у больных с трехсосудистым поражением по сравнению с больными с однососудистым поражением КР.

Степень и выраженность стенозирования КА, риск обширности повреждения миокарда и КДДЛЖ (табл.1) оказались достоверно выше у больных с многососудистым поражением по сравнению с однососудистым поражением КР. Частота стволового поражения левой коронарной артерии, окклюзия ИСА и нарушение регионарной сократимости ЛЖ встречались достоверно чаще у больных 3-й группы по сравнению с 1-й группой.



Таблица 1  
Результаты коронароангиографии у больных КБС (n=330)

Параметры	Обследованные подгруппы больных			P1-3	P1-2
	1-я (n=100)	2-я (n=94)	3-я (n=136)		
Риск обширности повреждения миокарда, в баллах	3,3±1,9	7,0±2,2	10,7±1,8*	<0,0001	<0,0001
Окклюзия ИСА, % больных	30,9 (30)	31,9 (30)	63,2 (86)*	<0,0001	НД
Поражение ствола левой коронарной артерии, % больных	-	3,2 (3)	16,5 (23)*	-	-
КДДЛЖ, мм рт. ст.	12,9±7,1	12,4±7,2	14,0±7,8	<0,05	НД
Нарушения регионарной сократимости, % больных	45,4 (44)	47,9 (45)	74,8 (104)*	<0,0001	НД

\* – различия между 2-й и 3-й группами достоверны, <0,0001.

Сравнительная оценка ВСП (табл. 2) у больных КБС и контрольной группой показал, что компоненты ВСП (VLFP, LFP, HFRP и TP) были значимо снижены, а индексы LFP/HFRP, LFRP, и LFNU имели достоверно большие значения у больных КБС по сравнению со здоровыми лицами.

Анализ ВСП в зависимости от выраженности поражения коронарного русла показал, что VLFP, LFP, HFRP и TP были достоверно снижены у больных 3-й и 2-й подгрупп по сравнению с 1-й подгруппой больных. HFRP имела значимо низкие значения, а значение VLFRP оказалась выше у больных 3-й подгруппы по сравнению с пациентами 1-й подгруппы. LFP/HFRP и LFNU были достоверно выше у больных с трехсосудистым поражением КР по сравнению с больными с однососудистым поражением. Анализ ВСП у больных с признаками перенесенного ИМ и без признаков ИМ, не выявил достоверных различий.

Абсолютные энергии под спектральной кривой ВСП в популяции больных КБС коррелировали негативно со средним числом стенозированных сосудов ( $r=-0,44$ ,  $p<0,0001$ ), риском обширности повреждения миокарда ( $r=-0,43$ ,  $p<0,0001$ ) и КДДЛЖ ( $r=-0,53$ ,  $p<0,0001$ ).

Анализ изменений ВСП в зависимости от наличия и характера желудочковых нарушений ритма (Табл. 3) показал, что у больных КБС с наличием ЖЭ по сравнению с сопоставимыми по возрасту, числу пораженных КА, КДДЛЖ и ФВЛЖ больными КБС без признаков аритмий имеется снижение HFRP и HFRP ( $p<0,05$  и  $p<0,05$ , соответственно). В то же время, больные с мультиформными ЖЭ имели достоверно

Таблица 2

Данные ВСП у больных коронарной болезнью сердца (n=330)

Параметры (M±SD)	Обследованные подгруппы			F	P	P1-2	P1-3
	1-я (n=100)	2-я (n=94)	3-я (n=136)				
VLFP, msec <sup>2</sup>	358,1±276,1	301,4±224,6	237,5±269,2	6,2	<0,002	НД	<0,0001
VLFRP, %	39,2±16,0	45,6±15,9	46,7±17,9	6,2	<0,002	<0,0001	<0,0001
LFP, msec <sup>2</sup>	313,3±219,8	222,5±160,1	174,5±159,7	17,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001
LFRP, %	38,2±12,1	34,4±11,2	36,0±14,5	1,99	НД	НД	НД
HFRP, msec <sup>2</sup>	187,6±134,8	136,1±124,0	77,6±85,1 <sup>?</sup>	27,5	<0,0001	<0,0001	<0,0001
HFRP, %	22,5±11,7	19,8±10,6	17,1±12,7	5,9	<0,003	НД	<0,0001
TP, msec <sup>2</sup>	859,1±559,4	660,0±419,7	492,2±413,6 <sup>?</sup>	17,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001
LFP/HFRP	2,24±1,49	2,45±1,7	3,89±3,71 <sup>?</sup>	13,2	<0,0001	НД	<0,0001
LFNU, %	63,7±13,0	64,7±14,0	68,7±18,7	5,8	<0,005	НД	<0,02

? – различия между 2-й и 3-й группами достоверны,  $p<0,0001$ .

Таблица 3

Сравнение параметров ВСП у больных КБС с признаками желудочковых аритмий и без (n=330)

Параметры (M±SD)	Обследованные подгруппы больных КБС		F	P	P2-3
	Без ЖЭ (N=271)	мультиформная ЖЭ (N=19)			
VLFP, msec <sup>2</sup>	307,3±249,5	216,6±325,4	2,6	НД	НД
VLFRP, %	45,8±16,9	37,2±16,7**	6,9	<0,001	НД
LFP, msec <sup>2</sup>	236,0±193,0	183,9±142,8	1,8	НД	НД
LFRP, %	34,6±12,4	42,2±13,2***	14,0	<0,00001	<0,04
HFRP, msec <sup>2</sup>	137,6±127,8	73,4±61,3**	6,5	<0,001	НД
HFRP, %	19,5±12,2	20,5±11,9	1,1	НД	<0,03
TP, msec <sup>2</sup>	683,6±490,6	473,9±413,1**	4,1	<0,01	НД
LFP/HFRP	2,86±2,53	3,32±3,45	3,7	<0,02	<0,05
LFNU, %	65,3±16,1	68,5±15,4	3,63	<0,02	<0,01

\* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,001$ , \*\*\* -  $p<0,0001$  – различия достоверны при сравнении с популяцией больных КБС без признаков аритмий.

увеличение LFRP, LFNU, LFP/HFP по сравнению с больными КБС без аритмий и по сравнению с больными с мономорфными ЖЭ. VLFPR оказалась значимо подавленной в обеих группах больных с ЖЭ по сравнению с пациентами без аритмий.

Анализ релятивных отношений сократительной функции ЛЖ и ВСР у больных КБС позволил обнаружить положительную корреляцию HFP с ФВЛЖ ( $r=0,62$ ,  $p<0,0001$ ) и СУ ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ) трансаортального кровотока. Тогда как LFNU коррелировал негативно, но значимо с ФВЛЖ и СУ ( $r=-0,48$ ,  $p<0,002$ ,  $r=-0,53$ ,  $p<0,001$ , соответственно).

Логистический регрессионный анализ позволил установить, что из 12 клинико-функциональных параметров, основными факторами, определяющими снижение парасимпатической модуляции сердечного ритма, являются число пораженных КА, риск обширности повреждения миокарда, поражение ствола левой коронарной артерии, и ФВЛЖ. В то же время, независимыми факторами, обуславливающими усиление симпатической модуляции ВСР у больных КБС, оказались наличие аритмий, поражение ствола левой коронарной артерии, число пораженных КА и риск обширности повреждения миокарда.

Таким образом, ВСР у больных КБС снижена по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу здоровыми лицами, причем наибольшее снижение парасимпатической и увеличение симпатической модуляций отмечается у больных с выраженным поражением КР. Детерминантами снижения парасимпатической модуляции оказались распространенность и выраженность поражения КР и состояние сократительной функции ЛЖ, тогда как увеличение симпатической модуляции определялось поражением КР и наличием аритмий, независимо от возраста, пола больных и перенесенного в анамнезе ИМ.

**3.0 Эффект транслюминальной коронарной ангиопластики на вариабельность сердечного ритма у больных коронарной болезнью сердца.** Однососудистое поражение отмечалось у 25 (41,6%) больных, многососудистое поражение у 35 (58,3%) пациентов. Среди них реваскуляризация ЛПНА проведена у 12 (20,0%), ПКА – у 14 (23,3%) и ОА – у 16 (26,6%) больных. Реваскуляризация 2-х сосудов проводилась у 18 пациентов: ПКА и ЛПНА – у 5 (8,3%), ПКА и ОА – 7 (11,6%), ЛПНА и ОА – у 6 (10,0%) больных. У 13 (21,6%) пациентов с многососудистым поражением зоны отмечалась полная окклюзия ИСА. Коллатеральный кровоток зарегистрирован у 7 (11,6%) больных. Среднее число стенозированных КА соответствовало  $1,8\pm 0,7$ , риск обширности повреждения миокарда –  $5,9\pm 2,6$  баллам, ОР рестеноза –  $1,23\pm 0,23$  баллам, коэффициент расширения целевого сосуда –  $87,1\pm 6,3$ , КДДЛЖ –  $7,53\pm 2,9$  мм рт. ст., ФВ ЛЖ соответствовала  $56,7\pm 8,8\%$ .

ТКА вызвала снижение степени стенозирования целевых КА: ЛПНА (с  $79,7\pm 10,5\%$  до  $16,1\pm 10,8\%$ ,  $p<0,000001$ ), ПКА (с  $88,8\pm 7,2\%$  до  $9,72\pm 9,4\%$ ,  $p<0,000001$ ) и ОА (с  $83,4\pm 7,3\%$  до  $13,4\pm 9,3\%$ ,  $p<0,000001$ ).

Таблица 4

Эффект ТКА на ВСР у больных КБС (n=60)

Параметры	ТКА		P
	До	После	
LFP, msec <sup>2</sup>	499,7±375,7	304,7±287,1	<0,00001
HFP, msec <sup>2</sup>	140,8±147,4	73,2±119,6	<0,0001
TP, msec <sup>2</sup>	601,8±395,2	347,9±296,3	<0,00001
LFNU, %	79,2±12,0	83,3±10,1	<0,05
LFP/HFP	6,8±6,9	13,2±15,5	<0,003

ТКА сопровождалась значимым снижением абсолютных энергий LFP, HFP и TP через 24 часа после процедуры реваскуляризации (табл. 4). В то же время LFP/HFP и LFNU достоверно увеличились после ТКА.

Сравнительный анализ изменений показателей ВСР у больных с однососудистым поражением в зависимости от вида артерии, на которой проводилась реваскуляризация показал, что параметры ВСР не различались между группами больных с вмешательством на ЛПНА, ОА и ПКА.

Регрессионный анализ позволил обнаружить, что снижение ВСР после ТКА не зависело от возраста, пола больных, наличия перенесенного ИМ, его локализации, сопутствующих сахарного диабета и АГ, состояния сократительной функции ЛЖ, КДДЛЖ, тяжести поражения КР до ТКА. Снижение ВСР у больных с однососудистым поражением коррелировало только с коэффициентом расширения целевого сосуда после ТКА (LFP –  $r=-0,51$ ,  $p<0,009$ , TP –  $r=-0,46$ ,  $p<0,01$ , LFNU –  $r=-0,53$ ,  $p<0,007$  и LFP/HFP –  $r=-0,42$ ,  $p<0,03$ ).

Таким образом, ТКА сопровождается снижением ВСР в первые 24 часа после процедуры: подавлением парасимпатической и активацией симпатической модуляций сердечного ритма. Причем степень нарушений автономной модуляции сердечного ритма зависит от степени реваскуляризации коронарных артерий.

**4.0 Оценка влияния Trimetazidine (Vastarel 20, Servier) на показатели ВСР и функциональное состояние ЛЖ у больных КБС, подвергшихся ТКА.** Из 51 больного однососудистое поражение отмечалось у 21 (41,2%), многососудистое поражение у 30 (58,8%) больных. Среди них реваскуляризация ЛПНА проведена у 10 (19,6%), ПКА – у 12 (23,5%), ОА – у 16 (31,3%) больных. Реваскуляризация 2-х сосудов проводилась у 13 (25,4%) пациентов: ПКА и ЛПНА – у 5 (9,8%), ПКА и ОА – 3 (5,8%), ЛПНА и ОА – у 5 (9,8%) больных. У 9 (17,6%) пациентов с многососудистым поражением вмешательство на КА с полной окклюзией ИСА наличием зон гипокинезии не производилось. Коллатеральный кровоток зарегистрирован у 5 (9,8%) больных.

Подгруппы больных не различались по возрасту, уровню АД, риск факторам КБС, частоте перенесенного ИМ, по среднему числу пораженных КА, степени риска обширности повреждения миокарда, наличию коллатерального кровотока, индексу рестеноза и степени резидуального стеноза после ТКА, состоянию сократительной функции ЛЖ и показателям ВСП до и через 24 часа после ТКА.

**Эффект Trimetazidine на показатели ВСП и функциональное состояние ЛЖ (табл. 5).** Анализ динамики ВСП в 1-й подгруппе больных показал значимое увеличение LFP, HFP, TP и снижение LFNU и LFP/HFP уже на 30-й день после приема препарата по сравнению с базальным после ТКА исследованием и сохранялось на 3-м, так и на 6-м месяцах обследования. Во 2-й подгруппе подобной динамики не отмечалось, и параметры ВСП имели достоверно низкие значения во все дни обследования при сравнении с 1-й подгруппой.

Лечение Trimetazidine не сопровождалось значимыми изменениями со стороны ЧСС и АД. Анализ динамики эхокардиографических показателей внутри групп показал достоверное увеличение ФВЛЖ, СУ и ПС<sup>2</sup>/ФУ на 30-й день, 3-й и 6-й месяцы после ТКА по сравнению с исходным исследованием до и через 24 часа после ТКА в 1-й подгруппе. Напротив, во 2-й подгруппе достоверных сдвигов со стороны вышеуказанных параметров не отмечалось. Сравнительный анализ между группами больных на 30-й день, 3-й и 6-й месяцы наблюдения выявил достоверно большие значения ФВЛЖ, СУ и ПС<sup>2</sup>/ФУ у пациентов группы Trimetazidine, по сравнению с больными контрольной группы.

**Клиническое течение.** В течение 6 месяцев наблюдения возобновление приступов стенокардии отмечалось у 2-х больных, депрессия сегмента ST была выявлена у 3 (15%) больных 2-й подгруппы, тогда как у больных 1-й подгруппы признаков коронарной недостаточности не было выявлено.

Trimetazidine, имеет модулирующее влияние на тоническую автономную регуляцию сердечного ритма, повышая уровень парасимпатических влияний и, снижая гиперактивность симпатической нервной системы, возникающее после реваскуляризации, улучшает сократительную функцию миокарда и снижает клинические проявления ишемии у больных КБС после ТКА.

**5.0 Изменения ВСП после операции АКШ у больных КБС.** Среднее число пораженных КА равнялось 2,4±0,7. Восемь больных (40%) имели двухсосудистое и 12 (60%) – трехсосудистое поражение КА, 5 (25%) больных имели поражение ствола левой коронарной артерии. Во время операции АКШ реваскуляризация с использованием v. sapheneae проведена 9 (45%) больным и с использованием внутренней маммарной артерии – 11 (55%) больным. Средняя длительность ВИК соответствовала 100,9±33,8 минутам и ВПА была 57,1±18,8 минут. Никто из больных не имел признаков периоперативного ИМ.

Таблица 5

Параметры	Эффект Trimetazidine на параметры ВСП и функцию ЛЖ у больных КБС после ТКА (n=51)						Различия между группами	
	Трансломинальная коронарная ангиопластика						Различия внутри групп	
	До	24 часа	10 дней	30 дней	3 месяца	6 месяцев	F	P
LFP, мсек								
Подгруппа 1	457,7±361,0	242,2±231,1*	418,5±408,2	552,2±441,1**	522,2±281,6**	572,9±331,5**	4,8	<0,004
Подгруппа 2	479,1±320,2	317,8±297,6	403,7±366,4	334,1±258,7	281,4±191,0	267,5±165,6	1,3	НД
HFP, мсек								
Подгруппа 1	128,5±106,8	40,2±34,7**	130,8±260,7	290,9±423,8**	263,5±293,1**	319,9±263,3**	4,9	<0,006
Подгруппа 2	106,3±99,4	44,3±55,3**	68,7±94,1	86,2±91,2	49,1±43,43	227,1±267,6	3,6	<0,004
TP, мсек								
Подгруппа 1	586,2±410,3	282,5±253,2**	549,3±627,0	843,2±809,5*	741,2±409,2*	892,9±367,3*	5,4	<0,003
Подгруппа 2	585,4±382,2	362,1±337,1*	472,5±397,1	420,3±312,2	330,6±218,5	494,6±423,1	1,4	НД
LFNU, %								
Подгруппа 1	77,3±13	83,4±11,3	77,9±11,6	69,0±15,6**	67,5±20,4**	63,8±21,5**	5,1	<0,004
Подгруппа 2	82,9±11,1	87,8±8,4	82,4±13,6	80,1±15,1	84,15±10,8	65,8±18,5	2,9	<0,01
LFP/HFP								
Подгруппа 1	7,0±8,8	10,3±11,7	8,7±16,5	3,5±3,5*	2,1±1,69**	2,1±1,6*	4,1	<0,01
Подгруппа 2	8,7±8,5	16,4±18,3*	16,6±24,8	12,0±15,1	9,3±8,0	2,8±2,2	1,3	НД
ФВЛЖ, %								
Подгруппа 1	53,6±7,8	57,8±5,8	61,7±6,4	65,9±6,3**	66,5±5,4**	67,1±4,2**	7,3	<0,001
Подгруппа 2	55,2±6,3	56,4±6,0	58,5±7,8	58,2±6,1	55,2±4,3	56,8±5,3	1,6	НД
СУ, мл/сек								
Подгруппа 1	4,2±0,9	4,7±1,0*	5,1±1,3	5,7±1,2***	6,0±1,5***	6,2±1,8**	7,4	<0,0001
Подгруппа 2	4,5±1,5	4,8±0,8*	5,1±1,3	4,4±0,9	4,6±0,9	5,0±0,8	1,9	НД
ПС <sup>2</sup> /ФУ								
Подгруппа 1	22,7±5,7	24,9±12,4	32,7±18,6	36,5±16,8***24	38,8±12,4**	40,1±15,7***	7,5	<0,001
Подгруппа 2	22,9±6,9	23,4±8,9	28,6±12,7	27,5±8,7	27,5±8,7	30,2±6,6	1,1	НД

\* - p<0,01, \*\*p<0,001 различия достоверны между исследованиями до ТКА и через 24 часа после ТКА внутри групп. \*\*\* - p<0,001, различия достоверны при сравнении данных через 24 часа после ТКА и последовательными днями исследованиями после ТКА внутри групп.

Изменения ВСР и функции ЛЖ после операции АКШ у больных КБС (n=20)

Таблица 6

Параметры	Операция АКШ				F	P	Pa-30д	Pa-3м
	До	после						
		7 дней	30 дней	3 месяца				
VLFP, мсек <sup>2</sup>								
Подгруппа 1	276,9±231,1	76,1±102,8**	415,0±362,1	436,4±301,8	7,4	<0,002	<0,005	<0,005
Подгруппа 2	451,2±310,8	39,6±36,2**	194,5±33,4	432,4±187,3	22,4	<0,0005	НД	<0,0005
VLFRP, %								
Подгруппа 1	48,7±15,7	47,3±14,6	54,7±15,2	52,2±13,6	1,09	НД	<0,01	<0,05
Подгруппа 2	48,4±12,5	40,0±16,7	54,5±10,7	54,4±8,6	0,97	НД	<0,05	<0,05
LFP, мсек <sup>2</sup>								
Подгруппа 1	190,9±164,5	47,0±66,7**	194,0±206,6	202,0±179,6	3,9	<0,03	<0,04	<0,04
Подгруппа 2	344,7±181,6	27,3±26,3***	124,2±37,1	321,7±213,3	10,6	<0,005	НД	<0,005
LFRP, %								
Подгруппа 1	33,2±10,1	32,6±13,5	30,0±10,3	27,0±7,5	0,20	НД	НД	НД
Подгруппа 2	38,4±8,8	23,4±11,4*	34,6±9,5	37,4±4,1	3,11	<0,05	НД	<0,02
HFRP, мсек <sup>2</sup>								
Подгруппа 1	132,4±167,6	15,9±16,5**	127,1±218,3	127,1±200,1	9,2	<0,001	<0,001	<0,001
Подгруппа 2	115,9±85,5	39,6±32,5**	38,5±5,1	78,4±75,9	2,5	<0,05	НД	<0,05
HFRP, %								
Подгруппа 1	17,9±10,7	20,0±16,06	15,2±11,5	13,6±8,2	2,4	<0,05	<0,05	<0,05
Подгруппа 2	13,1±8,6	36,4±17,1**	10,7±10,1	8,1±4,4	2,3	<0,05	НД	<0,001
TP, мсек <sup>2</sup>								
Подгруппа 1	600,2±488,6	139,1±178,8**	736,1±728,6	765,6±628,7	5,5	<0,009	<0,02	<0,01
Подгруппа 2	911,9±468,4	106,6±75,9**	357,3±88,8	832,5±476,6	12,7	<0,003	НД	<0,003
LFP/HFRP								
Подгруппа 1	2,46±1,3	3,59±3,2	3,94±4,0	3,3±3,6	0,88	НД	НД	НД
Подгруппа 2	3,89±1,9	0,86±0,62**	3,18±0,53	5,24±2,36	16,0	<0,001	НД	<0,002
LFNU, %								
Подгруппа 1	66,5±13,7	64,5±23,9	69,3±17,6	68,8±12,9	0,13	НД	НД	НД
Подгруппа 2	75,6±11,9	40,8±20,1**	75,9±30,8	82,7±6,5	8,3	<0,001	НД	<0,02
КДО, мл								
Подгруппа 1	82,1±31,0	71,08±24,6	85,3±40,3	70,1±20,7	0,20	НД	НД	НД
Подгруппа 2	92,8±23,4	121,8±19,9*	88,1±15,7	85,1±12,1	6,8	<0,001	<0,01	<0,004
КСО, мл								
Подгруппа 1	43,8±24,8	33,9±15,7	40,4±30,3	30,4±10,6	0,57	НД	НД	НД
Подгруппа 2	49,02±16,8	68,1±18,4*	44,3±7,9	36,7±9,1	7,69	<0,006	НД	<0,008
МОК, л/мин								
Подгруппа 1	2,85±0,9	3,1±0,7	3,54±1,05*	3,33±0,8	0,5	НД	НД	НД
Подгруппа 2	3,08±0,9	4,96±0,8***	3,67±0,9	4,69±0,7**	1,8	НД	НД	НД
ФВЛЖ, %								
Подгруппа 1	50,1±11,4	53,5±6,9	56,6±12,1*	59,8±4,54*	2,9	<0,05	<0,05	<0,05
Подгруппа 2	47,6±5,7	38,09±16,03**	51,4±1,3	58,6±6,7*	4,9	<0,02	НД	<0,02
СУ, м/сек <sup>2</sup>								
Подгруппа 1	4,01±0,88	4,6±1,2	5,68±1,8*	5,81±0,72*	5,8	<0,01	<0,01	<0,01
Подгруппа 2	4,1±0,7	5,0±1,05	5,4±0,5	5,76±0,7**	5,2	<0,01	НД	<0,01
ПС <sup>2</sup> /ФУ								
Подгруппа 1	19,4±7,9	26,07±12,5	37,3±20,8**	35,4±5,6*	5,3	<0,03	<0,02	<0,04
Подгруппа 2	21,7±7,1	30,9±13,1	33,2±4,9	35,2±10,6**	2,6	<0,05	НД	НД

\*- p<0,01, \*\*- p<0,001, \*\*\*- p<0,0001- достоверность по тесту Wilcoxon между пре- и постоперационными значениями

Статистически достоверное снижение энергии всех компонентов ВСР (VLFP, LFP, HFRP и TP) по сравнению с предоперационными данными наблюдалось через 1 неделю после операции АКШ у больных КБС. Достоверное снижение отмечалось также со стороны LFRP, LFNU, тогда как изменения VLFRP, HFRP и соотношения LFP/HFRP оказались незначимыми.

Сравнительный анализ ВСР до и после операции АКШ у больных КБС в зависимости от длительности ВИК < 120 минут и > 120 минут не выявил достоверных различий в предоперационных значениях вышеуказанных параметров (табл. 6). Однако, послеоперационные значения ВСР достоверно различались между группами больных. Наряду со снижением общей энергии под спектральной кривой (TP) и энергий компонентов ВСР (VLFP, LFP, HFRP) у больных 2-й подгруппы отмечалось также достоверное снижение LFRP, LFP/HFRP, LFNU и увеличение HFRP. Тогда как у больных 1-й подгруппы отмечалось только значимое снижение энергий VLFP, LFP, HFRP и TP. Анализ изменений показателей ВСР в течение 3-х месячного наблюдения показал, что у больных 1-й подгруппы достоверное увеличение энергий компонентов ВСР (VLFP, LFP, TP) отмечалось уже на 30-й день наблюдения по сравнению с послеоперационными значениями. Тогда как у больных 2-й подгруппы компоненты ВСР оставались сниженными на 30-й день после оперативного вмешательства с увеличением значений лишь на 3-м месяце наблюдения.

Сравнительный анализ гемодинамических показателей и функционального состояния ЛЖ до и после операции АКШ у больных КБС в зависимости от длительности ВИК показал достоверное увеличение КДО, КСО, СВ и снижение ФВЛЖ на 7-й день после операции сравнению с предоперационными значениями у больных 2-й подгруппы. Увеличение же МОК (p<0,001) носило компенсаторный характер за счет увеличения ЧСС (p<0,0004). Анализ изменений функциональных показателей ЛЖ во время последующих послеоперационных исследований позволил обнаружить значимое уменьшение объемов ЛЖ и увеличение ФВ ЛЖ, СУ ПС<sup>2</sup>/ФУ на 3-м месяце наблюдения. У больных 1-й подгруппы достоверное увеличение ФВ ЛЖ, МОК, СУ и ПС<sup>2</sup>/ФУ происходило на 30-й день после операции по сравнению с предоперационными значениями и 7-м днем послеоперационного исследования.

Регрессионный анализ установил наличие достоверной корреляции между послеоперационными значениями LFRP с ВПА и ВИК (r=0,62, p<0,003 и r=-0,58, p<0,006), соотношения LFP/HFRP с ВПА и ВИК (r=-0,60, p<0,005, r=-0,50, p<0,02, соответственно). ВИК и ВПА также коррелировали с КДО, КСО ЛЖ (r=0,61, p<0,001, r=0,65, p<0,0001, соответственно) и с ФВ ЛЖ (r=-0,53, p<0,005).

Таким образом, снижение ВСР, симпатической и парасимпатической модуляций синусового узла, равно как и ухудшение функционального состояния ЛЖ у больных КБС после операции АКШ обусловлены факторами, вызванными удлинением ВИК и ВПА.

**6.0 Спектральный и временно-спектральный анализ ВСР при артериальной гипертензии: связь с клиническими и эхокардиографическими признаками.** Подгруппы больных АГ и контрольная группа были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ЧСС, ФВ левого желудочка, СВ и МОК. Среди больных 2-й подгруппы 16 пациентов имели признаки эксцентрической и 10 обследуемых – концентрической ГЛЖ. Соответственно МЛЖ, ИМЛЖ и ОУЗСЛЖ оказались достоверно выше у больных 2-й подгруппы по сравнению с 1-й подгруппой.

Абсолютные значения энергии компонентов ВСР (VLFP, LFP, HFP и TP), равно как и их логарифмические производные оказались сниженными ( $p < 0,0001$ ) в обеих подгруппах больных АГ по сравнению с контрольной группой (табл. 7).

Таблица 7

Показатели ВСР у больных артериальной гипертензией и у здоровых лиц

Параметры (M±SD)	Здоровые (n=30)	Больные АГ (n=50)		F	P	p 1-к	p 2-к	p 1-2
		1-я подгруппа (n=24)	2-я подгруппа (n=26)					
VLFP, мсек <sup>2</sup>	503,5±207,9	321,2±231,0	184,9±102,4	5,5	<0,005	<0,01	<0,0001	<0,04
VLFRP, %	40,6±10,1	45,7±10,0	51,6±18,8	3,1	<0,05	НД	<0,03	НД
LFP, мсек <sup>2</sup>	421,7±231,4	229,7±111,9	96,7±58,3	10,5	<0,0001	<0,003	<0,0001	<0,0001
LFRP, %	32,0±9,2	38,2±9,7	24,8±7,1	7,8	<0,0008	<0,05	<0,01	<0,0001
HFP, мсек <sup>2</sup>	373,7±393,7	95,9±111,8	75,0±75,0	5,8	<0,005	<0,07	<0,009	НД
HFRP, %	24,6±12,9	12,4±6,9	16,9±10,8	3,7	<0,02	<0,001	<0,07	НД
TP, мсек <sup>2</sup>	1299,1±708,9	646,9±406,4	356,7±173,6	7,8	<0,0008	<0,002	<0,0001	<0,01
LFP/HFP	1,8±1,2	4,1±2,5	2,1±1,3	6,2	<0,003	<0,001	НД	<0,01
LFNU, %	53,0±10,3	72,5±13,2	56,3±12,4	5,6	<0,01	<0,008	НД	<0,005
LFBN	4,1±1,3	5,7±2,2	2,5±1,6	16,9	<0,0001	<0,001	<0,001	<0,0001

Сравнительный анализ показателей ВСР между больными без признаков ГЛЖ и здоровыми лицами позволил обнаружить, что HFRP имела достоверно меньшие значения, тогда как LFRP, LFNU и отношение LFP/HFP имели большие значения в 1-й подгруппе больных по сравнению с контрольной группой. Анализ различий в показателях ВСР между 2-й подгруппой и здоровыми лицами выявил, что VLFRP был выше, а LFRP имело более низкие значения во 2-й, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

Сравнение показателей ВСР между подгруппами гипертоников показало значимое снижение индексов ВСР в пределах VLF-LF у больных с признаками ГЛЖ по сравнению с теми без признаков гипертрофии. LFRP и LFNU, а также соотношение LFP/HFP были значительно ниже во 2-й подгруппе больных по сравнению с 1-й подгруппой.

SPWD позволил обнаружить равномерное снижение интенсивности сигнала в области HF колебаний в обеих подгруппах больных АГ по сравнению с контрольной группой. Дискретная активность в области LF колебаний оказалась достоверно увеличенной у больных 1-й подгруппы по сравнению с контрольной и 2-й подгруппами, тогда как её активность у пациентов с признаками ГЛЖ была снижена по сравнению с 1-й подгруппой и контрольной группой.

HFP достоверно коррелировало с МОК и СрАД у больных без признаков ГЛЖ ( $r = -0,67, p < 0,01, r = -0,58, p < 0,02$ , соответственно). У пациентов с признаками ГЛЖ существовала достоверная негативная корреляция LFP с МЛЖ, ИМЛЖ ( $r = -0,64, p = 0,004, r = -0,59, p = 0,009$ , соответственно), а также с ОУЗСЛЖ ( $r = -0,57, p = 0,008$ ). HFP и TP у этих больных коррелировали с индексом поверхности тела ( $r = -0,50, p = 0,02, r = -0,58, p = 0,009$ , соответственно) и возрастом ( $r = -0,62, p = 0,003, r = -0,44, p = 0,01$ , соответственно).

Таким образом, у больных АГ без признаков ГЛЖ имеется снижение парасимпатической и увеличение симпатической модуляций синусового узла, пропорциональное повышению АД и МОК. У больных АГ с признаками ГЛЖ выявлено подавление реакции синусового узла к симпатической и парасимпатической модуляциям, с зависимостью данных нарушений автономной регуляции от степени увеличения МЛЖ.

### 7.0 Оценка эффекта ингибитора альфа1- адренорецепторов Doxazosin (Cardura, Pfizer) на показатели автономной регуляции сердечной деятельности и функцию ЛЖ у больных артериальной гипертензией.

Сравнительный анализ уровней системного АД до и после 4 недель лечения Doxazosin показал достоверное снижение систолического, диастолического и среднего АД без изменений со стороны ЧСС.

Таблица 8

Эффект Doxazosin на показатели ВСР у больных АГ (n=10)

Параметры	Лечение Doxazosin (2 мг x 1 раз в день, в течение 30 дней)		p
	До	После	
VLFP, мсек <sup>2</sup>	192,4±137,8	150,0±76,1	НД
VLFRP, %	49,6±19,4	56,1±21,7	НД
LFP, мсек <sup>2</sup>	126,8±61,9	79,1±94,7	<0,05
LFRP, %	37,3±14,1	23,3±13,2	<0,002
HFP, мсек <sup>2</sup>	55,2±44,5	92,3±131,7	НД
HFRP, %	15,0±10,6	20,5±14,4	НД
TP, мсек <sup>2</sup>	374,5±173,6	324,3±254,2	НД
LFP/HFP	3,57±2,3	1,7±1,2	<0,03
LFNU, %	71,4±14,4	55,8±17,9	<0,02
LFBN	5,5±0,7	2,2±1,4	<0,05

Анализ гемодинамических показателей выявил, что Doxazosin вызвал достоверное снижение размеров, объемов ЛЖ, ОСС, ИМЛЖ и ИДЛЖ, что происходило за счет уменьшения полостей ЛЖ.

Лечение Doxazosin сопровождалось значимым подавлением LFP, а также достоверным снижением LFP/HFP, LFNU и LFRP (табл. 8).

Анализ временно-спектральных кривых (SPWD) на фоне лечения Doxazosin позволил обнаружить выраженное подавление интенсивности LF сигнала со снижением LFBN ( $p < 0,05$ ) и усиление интенсивности HF колебаний.

Таким образом, Doxazosin подавляет чрезмерную реакцию синусового узла на симпатические влияния у больных артериальной гипертензией.

**8.0 Состояние симпатической и парасимпатической модуляции сердечного ритма у больных ИМ с признаками СН: спектральный и временно-спектральный анализ ВСП.** Больные СН и пациенты контрольной группы (30 больных ИМ без явлений СН) были сопоставимы по возрасту, риск факторам КБС, локализации ИМ среднему числу пораженных КА, хотя больные СН имели большую частоту полной окклюзии ИСА (75,7% против 56,6%,  $p < 0,05$ ), большее значение КДДЛЖ ( $18,1 \pm 10,8$  мм рт.ст. против  $12,0 \pm 6,6$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ), а также большее число сегментов с нарушением сократимости ЛЖ ( $3,5 \pm 1,2$  против  $2,0 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ).

Анализ показателей гемодинамики и функционального состояния ЛЖ позволил обнаружить значительное увеличение размеров и объемов ЛЖ у пациентов с СН по сравнению с больными ИМ без проявлений СН. В то же время ФВЛЖ, СУ, ПС<sup>2</sup>/ФУ, МОК и СИ оказались достоверно ниже, чем в контрольной.

Анализ показателей ВСП (табл. 9) выявил достоверное снижение абсолютных значений энергии компонентов ВСП (VLFP, LFP, HFP и TP) и их логарифмических производных (log of VLFP, log of LFP, log of HFP, log of TP) в подгруппах больных СН по сравнению с контрольной группой.

Сравнение показателей ВСП между подгруппами больных СН с различной тяжестью заболевания (Табл. 9) показало дальнейшее снижение абсолютных энергий индексов ВСП (LFP, log of VLFP, log of LFP, log of HFP, log of TP) у больных с признаками СН 3-4 класс по NYHA по сравнению с пациентами СН 2 класс по NYHA. с более выраженным подавлением LF компонента. В то же время у обследуемых с выраженной СН (NYHA 3-4 класс, Группа 2) имелось достоверное подавление LFRP, LFP/HFP и LFNU по сравнению с больными с меньшей тяжестью заболевания (NYHA 2 класс, Группа 1). Напротив, индексы симпатической модуляции в 1-й подгруппе больных СН (NYHA 2 класс) оказались значимо выше по сравнению с контрольной.

Таблица 9

ВСП у больных ИМ с и без признаков СН

Параметры (M±SD)	Больные ИМ без СН (n=30)	Больные ИМ с СН (n=50)		F	P	P-к-1	P-к-2
		1-я подгруппа NYHA II (n=30)	2-я подгруппа NYHA III-IV (n=20)				
VLFP, мсек <sup>2</sup>	545,2±797,8	276,1±293,8	159,1±222,4	2,3	НД	НД	НД
VLFRP, %	47,6±13,9	45,7±17,8	56,7±23,7	1,6	НД	НД	НД
Log VLFP	2,55±0,36	2,2±0,3	1,8±0,8*	8,8	<0,0004	НД	<0,0004
LFP, мсек <sup>2</sup>	323,7±273,8	240,5±220,9	45,5±44,3*	6,2	<0,003	НД	<0,003
LFRP, %	33,3±9,6	41,3±14,7	26,1±17,5**	5,2	<0,008	<0,05	НД
Log LFP	2,39±0,31	2,2±0,3	1,47±0,45****	25,9	<0,000001	НД	<0,0000001
HFP, мсек <sup>2</sup>	187,9±161,3	65,3±53,0	34,3±34,1	10,4	<0,0001	<0,002	<0,001
HFRP, %	18,9±9,1	12,8±8,3	17,0±10,5	2,6	НД	НД	НД
Log HFP	2,11±1,59	1,64±0,43	1,3±0,54*	15,6	<0,000004	<0,002	<0,00001
TP, мсек <sup>2</sup>	1056,9±1148,3	582,0±503,4	239,0±246,1	4,4	<0,01	<0,05	<0,02
Log TP	2,89±0,32	2,64±0,33	2,15±0,57**	15,4	<0,000004	НД	<0,000004
LFP/HFP	2,1±1,1	4,7±3,4	1,7±1,09**	9,8	<0,0002	<0,001	НД
LFNU, %	64,7±12,1	77,1±11,1	58,8±15,8***	9,6	<0,0002	<0,005	НД

\*- <0,05, \*\* <0,001, \*\*\* - <0,0001, \*\*\*\*- 0,000001 различия достоверны между группами больных.

SPWD позволил обнаружить снижение интенсивности HF сигнала у больных СН по сравнению с контрольной группой пациентов. Дискретная активность LF сигнала оказалась повышенной в 1-й подгруппе больных СН по сравнению с контрольной группой ( $5,2 \pm 2,3$  против  $3,8 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ), тогда как у больных 2-й подгруппы СН а также интенсивность HF сигнала и дискретная активность LF сигнала, ( $1,4 \pm 0,7$  против  $5,2 \pm 2,3$  и  $3,8 \pm 0,9$ ,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$ , соответственно) оказались наиболее сниженными по сравнению с 1-й подгруппой и контрольной группой.

Регрессионный анализ показал наличие отрицательной корреляции абсолютных энергий компонентов ВСП ( $R = -0,57$ ,  $P < 0,0001$ ) и показателей симпатической модуляции ( $R = -0,45$ ,  $P < 0,006$ ) с классом тяжести заболевания по NYHA ( $p < 0,05$ ). В то же время нами была выявлена отрицательная корреляция энергии компонентов ВСП и общей энергии под кривой с МОК ( $R = -0,53$ ,  $P < 0,008$ ), тогда как индексы симпатической модуляции коррелировали положительно с МОК ( $R = 0,48$ ,  $P < 0,01$ ). Положительная корреляция также существовала между индексами симпатической модуляции синусового узла (LFP/HFP, LFRP, LFNU, LFBN) и уровнем норэпинефрина плазмы крови ( $R = 0,84$ ,  $P < 0,0001$ ) и объемами ЛЖ ( $R = 0,63$ ,  $P < 0,001$ ). Снижение парасимпатического компонента оказалось пропорциональным увеличению объемов ЛЖ ( $R = -0,71$ ,  $P < 0,001$ ) и ФВЛЖ ( $R = 0,51$ ,  $P < 0,04$ ).

Таким образом, парасимпатическая модуляция синусового узла у больных ИМ и ранней стадией СН снижена, а симпатическая модуляция повышена. Индексы как симпатической, так и парасимпатической модуляции сердечного ритма прогрессивно снижаются при увеличении тяже-

сти заболевания. Увеличение временно-спектральных и спектральных индексов симпатической модуляции оказалось пропорциональным увеличению МОК, уровню норепинефрина и объемам ЛЖ, а снижение парасимпатической модуляции ассоциировалось с дилатацией и дисфункцией ЛЖ у больных ИМ с проявлениями СН.

**9.0 Эффект ингибитора АПФ Perindopril на автономную модуляцию сердечного ритма у больных инфарктом миокарда с признаками СН.**

Курсовое лечение Perindopril вызвал значимое снижение со стороны размеров и объемов ЛЖ и увеличение со стороны ФВ, МОК и СИ у больных СН. Положительная динамика также прослеживалась и со стороны Допплер-эхокардиографических индексов систолической и диастолической функции левого желудочка. Лечение Perindopril сопровождалось снижением уровня норепинефрина (714,1±118,5 пг/мл против 306,2±100,0 пг/мл,  $p<0,001$ ) и концентрации ангиотензина II плазмы крови (6,8±2,6 нг/л против 3,4±1,9 нг/л,  $p<0,001$ ) и увеличением активности ренина плазмы крови (3,47±1,99 нг/мл/час против 4,33±1,7 нг/мл/час,  $p<0,05$ ).

Таблица 10

Эффект Perindopril на ВСР у больных СН (n=33)

Параметры	Лечение Perindopril (2 мгx1 раз в день, в течение 30-ти дней)		P
	До	После	
VLFP, мсек <sup>2</sup>	233,5±272,4	400,9±419,6	<0,06
VLFRP, %	49,7±20,5	47,6±21,1	НД
LFP, мсек <sup>2</sup>	169,6±200,6	307,8±386,1	<0,07
LFRP, %	35,8±17,2	30,6±13,4	НД
HFP, мсек <sup>2</sup>	54,0±48,9	178,3±260,9	<0,009
HFRP, %	14,9±9,2	21,6±15,9	<0,02
TP, мсек <sup>2</sup>	457,3±455,3	887,1±967,4	<0,02
LFP/HFP	3,6±3,1	2,0±1,6	<0,01
LFNU, %	70,5±15,6	59,4±20,9	<0,01

Perindopril также вызвал (табл. 10) достоверное увеличение HFP, HFRP и TP. В то же время индексы симпато-вагального баланса и симпатической модуляции сердечного ритма LFP/HFP и LFNU достоверно снизились после лечения Perindopril.

SPWD позволил выявить увеличение интенсивности HF сигнала и снижение интенсивности и дискретной активности LF сигнала (LFBN – 3,8±1,4 против 2,2±0,8,  $p<0,01$ ) после применения Perindopril.

В заключение, Perindopril оказывает улучшение гемодинамических показателей, индексов сократимости и диастолической функции левого желудочка, увеличивает парасимпатическую и снижает чрезмерную симпатическую модуляцию синусового узла у больных инфарктом миокарда с проявлениями сердечной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. Временно-частотный анализ ВСР является информативным методом в оценке нестационарного сигнала ВСР:

- высокочастотный сигнал ВСР при SPWD имеет стационарный, стабильный характер, снижается в интенсивности при парасимпатической автономной блокаде и зависит от частоты дыхания;
- низкочастотные колебания ВСР имеют дискретный, нестационарный характер;
- дискретная активность низкочастотного сигнала ВСР увеличивается в положении тилт-90°, подавляется при симпатической автономной блокаде и коррелирует с маркером симпатической нервной регуляции – норепинефрином плазмы крови.

2. Снижение ВСР и нарушения автономной модуляции синусового узла у больных коронарной болезнью сердца обусловлены тяжестью поражения коронарного русла, дисфункцией левого желудочка и наличием аритмий сердца.

3. Транслюминальная коронарная ангиопластика у больных КБС сопровождается функциональным усугублением изменений ВСР – (увеличением симпатической и снижением парасимпатической модуляции синусового узла), пропорциональное объему и степени ревазуляризации целевого коронарного сосуда.

4. Trimetazidine у больных КБС, подвергшихся транслюминальной коронарной ангиопластике, нормализует реакцию синусового узла на автономную модуляцию и улучшает сократительную функцию ЛЖ.

5. Выраженность снижения ВСР у больных КБС после операции АКШ, а также увеличение объемов и подавление сократительной функции ЛЖ, динамика их восстановления в послеоперационном периоде находятся в тесной зависимости от продолжительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты.

6. Изменения ВСР при артериальной гипертензии:

- без вовлечения в патологический процесс левого желудочка как органа мишени проявляются: увеличением симпатической и подавлением парасимпатической модуляции синусового узла, с зависимостью её от уровня АД и минутного объема крови;
- с признаками гипертрофии ЛЖ обнаруживаются: подавлением как симпатической, так и парасимпатической модуляций синусового узла, в соответствии с увеличением массы ЛЖ.

7. У больных артериальной гипертензией по данным анализа ВСР Doxazosin подавляет чрезмерную симпатическую модуляцию синусового узла, благоприятно воздействует на автономную регуляцию сердца и имеет выраженный гипотензивный эффект.

8. Выраженность нарушений автономной модуляции синусового узла при СН находится в зависимости от класса тяжести заболевания (у

больных NYHA класс 2 – увеличение симпатической и снижение парасимпатической модуляции; при NYHA класс 3 и 4 – подавление реакции синусового узла на симпатические и парасимпатические влияния), гемодинамических нарушений, выраженности дилатации и дисфункции ЛЖ.

9. У больных ИМ с признаками СН ингибитор АПФ – Perindopril уменьшает чрезмерную симпатическую и увеличивает парасимпатическую модуляцию синусового узла, приводя к снижению уровня норадреналина плазмы крови и улучшению функционального состояния левого желудочка.

10. Спектральный и временно-частотный анализы ВСР (распределение Wigner) являются информативными методами оценки автономной модуляции синусового узла при основных сердечно-сосудистых заболеваниях, применение их в клинической практике позволит повысить диагностику осложнений и тяжести заболеваний, оптимизировать эффективность проводимой терапии (медикаментозной, эндоваскулярной, хирургической) и улучшить ближайший и отдаленный прогноз при КБС, АГ и СН.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Временно-частотный анализ ВСР – распределение Wigner необходимо использовать для диагностики нарушений автономной модуляции синусового узла при АГ и СН при оценке тяжести заболевания, обеспечения эффективного контроля за их лечением и улучшения ближайшего и отдаленного прогноза.

2. Спектральный анализ ВСР рекомендуется применять у больных КБС для оценки:

- тяжести поражения коронарного русла, состояния сократимости ЛЖ и аритмий и адекватности терапии с целью улучшения автономной модуляции синусового узла
- выраженности функциональных нарушений автономной модуляции синусового узла, обусловленных реперфузией после ТКА и коррекции метаболических последствий с помощью Trimetazidine
- нарушений автономной модуляции синусового узла после операции АКШ, обусловленных длительным временем искусственного кровообращения с целью их адекватной коррекции в ранний послеоперационный период.

3. Лечение альфа1-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ у больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью необходимо проводить под контролем автономной модуляции синусового узла, оцененной спектральным и временно-частотными анализами ВСР.

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

#### Статьи

1. The effects of up-right tilting on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in mitral valve prolapse// Free papers 7<sup>th</sup> European Symposium On Cardiac Pacing. 4-7June 1995, Istanbul. Turkiye. In book Europace 95, ed. A.Oto, Monduzzi Ed. PP153-156/ coauth. Demirtas M., Birand A., San M.
2. The incidence of pacing lead induced thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation// Free papers 7<sup>th</sup> European Symposium On Cardiac Pacing. 4-7 June 1995, Istanbul. Turkiye. In book Europace 95, ed. A.Oto, Monduzzi Ed. PP153-156/ coauth. Demirtas M., San M., Aikimbaev K., Aksungur E., Oguz M., Birand A.
3. Time-frequency analysis of heart rate variability: smoothed pseudo Wigner distribution// Annals of Noninvasive Electrocardiol 1996: Vol 1: N4: 411-418/ coauth. Birand A, Saliu S.
4. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty// Angiology 1997: Vol 48, N5, P413-422/ coauth. Birand A., Akgul F., Usal A.
5. Interval estimation of HRV power// Annals of Noninvasive Electrocardiol 1997: Vol 2: N3: 307-308/ coauth. Saliu S., Birand A.
6. Sub-band AR estimation of heart rate variability// Innovation and Technology in Biology and Medicine 1997: Vol. 18, N3: P201-218/ coauth. Saliu S., Birand A.
7. Relationship between components of heart rate variability and Doppler echocardiographic indices of left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease// Int J Angiology 1998: Vol 7, N3: PP244-248/ coauth. Birand A., Akgul F.
8. Прогностическое значение вариабельности сердечного ритма при ишемической болезни сердца: обзор литературы и мета-анализ проспективных исследований// ЦАМЖ 1998: Том 1: N-5: 269-275/ соавт. Birand A
9. Вариабельность сердечного ритма при коронарной болезни сердца и ее прогностическое значение// Известия НАН КР 1999: 1: 31-34.
10. Reply to the letter to Editor. Time-frequency analysis of heart rate variability in hypertension: clinical and echocardiographic associations// Annals of Noninvasive Electrocardiol 1999: Vol 4: N4: P.449-451/ coauth. Birand A., Saliu S.
11. Time-frequency analysis of heart rate variability in hypertension: clinical and echocardiographic associations// Annals of Noninvasive Electrocardiol 1999: Vol 4: N1: P.27-34/ coauth. Birand A., Saliu S.
12. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery// J of Clinic and Basic Cardiology 1999: Vol.1: N2: P.12-15/ coauth. Birand A., Topcuoglu M., Saliu S., Bozkurt A., Akgul F.
13. State of sympathetic and parasympathetic tonic modulation of heart rate in myocardial infarction with signs of heart failure: time frequency analysis of heart rate variability// Science and Technology 1999: N1: 134-142/ coauth. Birand A., Saliu S.



14. Международный конгресс кардиологов тюркоязычных стран// Кардиология 1999: 7: Стр.49-53/ соавт. Кудайбердиев З.М., Миррахимов Э.М.
15. Эффект транслюминальной коронарной ангиопластики на вариабельность сердечного ритма при коронарной болезни сердца. Центрально-Азиатский медицинский журнал 1999: Том 1: N 4-5: С.275-281 /соавт. Биранд А., Салиу С., Миррахимов Э.М.
16. Linear alpha-stable modeling of heart rate variability// Medical & Biological Engineering & Computing 1999: vol. 37: Suppl 1: pp 371-372/ coauth. Saliu S., Birand A.
17. Эффект постсинаптического блокатора альфа1-адренорецепторов Doxazosin на показатели автономной регуляции сердечной деятельности при системной артериальной гипертензии// В кн. Медицина на стыке тысячелетий (сб.науч.тр. Под редакцией профессора М.М.Мамытова).- Б.: КГМА, 2000. – С.374-378.

#### Монография

Реперфузионная терапия при остром инфаркте миокарда// Илим, Бишкек, 2000. – 100 с. (соавт. Э.М.Миррахимов).

#### Тезисы

18. Response of heart rate variability to up-right tilting in normal subjects// Proc. Xth Congress on Cardiology. 1-4 October 1994, Izmir, Turkiye. P.168/ coauth. Birand A., San M., Demirtas M.
19. State of cardiac autonomic function in mitral valve prolapse syndrome// Proc. Xth Congress on Cardiology. 1-4 October 1994, Izmir, Turkiye. P.169/ coauth. Birand A., San M., Demirtas M.
20. Quadratic time-frequency representation of heart rate variability signal// Proceed. Congress on Signal Processing and its application. 26-28 April, 1995, Kapadokya, Nevsehir, Turkiye. PP182-184/ coauth. Saliu S., Birand A.
21. Power spectral analysis of heart rate variability in diabetic polyneuropathy// Proceed of the XIIIth Congress on Clinical Neurophysiology. 26-28 April. 1995. Istanbul. Turkiye. P.138/ coauth. Bozdemir H., Birand A., Sarica Y., Bocakci S.
22. States of sympathetic and parasympathetic activity in heart failure complicating myocardial infarction// 3rd Congress of Heart Failure: Mechanisms and Management. 21-25 May 1995, Geneva, Switzerland. The J of Heart Failure 1995: Vol 2: N 1: p501/ coauth. Birand A., Usal A., Akgul F.
23. The effects of up-right tilting on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in mitral valve prolapse// 7th European Symposium On Cardiac Pacing. 4-7 June 1995, Istanbul. Turkiye. J Pacing and Clin Electrophysiol 1995: Vol 18: N5: P1113/ coauth. Demirtas M., Birand A., San M.
24. Effects of PTCA on heart rate variability in patients with coronary artery disease// Proceed of the 1st International Meeting on Interventional Cardiology. 18-23 June 1995. Jerasulem, Izrael. The J of Invasive Cardiol 1995, Vol 7, Suppl C: P30C/ coauth. Birand A., Demirtas M., San M., Kanadasi M., Akgul F.
25. Heart rate variability in the assessment of cardiac autonomic state in sickle cell disease// Proceed XIIIth Meeting Of The International Society Of Haematology (European And African Division). 3-8 September 1995, Istanbul, Turkiye. p. 488/ coauth. Birand A., Gьвенз В., Baelamieli F., Козак R.

26. Effects of PTCA on heart rate variability// Proc. XIth Congress on Cardiology. 23-26 September 1995, Istanbul, Turkiye. P.140/ coauth. Birand A., Demirtas M., San M., Kanadasi M., Akgul F.
27. States of sympathetic and parasympathetic activity in heart failure complicating myocardial infarction// Proc. XIth Congress on Cardiology. 23-26 September 1995, Istanbul, Turkiye. P.231/ coauth. Birand A., Usal A., Akgul F.
28. Effects of tilting on PR and RR variabilities in healthy subjects// Proc. XIth Congress on Cardiology. 23-26 September 1995, Istanbul, Turkey, P.139/ coauth. Birand A., Usal A., Akgul F.
29. Cardiac autonomic neuropathy and left ventricular function in patients undergoing chronic hemodialysis// Proceed. of XII Congress on renal diseases, hemodialysis and transplantation. 3-7 October 1995. Abant. Turkiye. P.32/ coauth. Karayaylali I., Gurbuz E., San M., Birand A., Adam S., Paydas S., Sagliker Y.
30. A computer system for assessment of heart rate dynamics// ICSPAT 1996/DSP World Expo. San Francisco, USA 1996/ coauth. Saliu S., Birand A.
31. Serial changes of heart rate variability indices after percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease// 6th Turkish-Poland Conference on Cardiology. Istanbul 1996. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 1996: Vol 24: N4: P200/ coauth. Birand A., Acarturk E., Gucer A., Akgul F.
32. Time-frequency analysis of heart rate variability signal using Wigner distribution// 45th Annual Scientific Session of the Am Coll Cardiol 24-27 March 1996, Orlando, Florida, USA. Suppl J Am Coll Cardiol. 1997: Vol 27: N2: P 1052-2/ coauth. Birand A., Saliu S.
33. Development of software tools for the evaluation of heart rate variability// Proceed. Congress on Signal Processing and its application. 5-6 April, 1996, Kemer, Antalya, Turkiye. PP450-455/ coauth. Saliu S., Birand A.
34. Sub-band AR estimation of heart rate variability// Proceed. Congress on Signal Processing and its application. 5-6 April, 1996, Kemer, Antalya, Turkey, PP444-449/ coauth. Saliu S., Birand A.
35. The effect of left ventricular hypertrophy on heart rate variability in essential hypertension// Proceed. Turkish-German Joint Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. 21-25 April 1996. Marmaris, Turkiye. P.68/ coauth. Birand A., Acarturk E., Akgul F., Demircan S.
36. Serial changes of heart rate variability indices in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery// Proceed. Turkish-German Joint Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. 21-25 April 1996. Marmaris, Turkiye. P.68/ coauth. Birand A., Bozkurt A., Akgul F., Topcuoglu M., Kisacikoglu B., Usal A.
37. Relationship between heart rate variability indices and Doppler echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease// 4th Congress of Heart Failure: Mechanisms and Management. 26-29 May 1996, Jerasulem, Israel. The J of Heart Failure 1996: Vol 3: N 1: p97/ coauth. Birand A., Batyraliev T.A., Akgul F.
38. Time-frequency analysis of perindopril efficacy in myocardial infarction complicated with signs of heart failure// 4th Congress of Heart Failure:

- Mechanisms and Management. 26-29 May 1996, Jerusalem, Israel . The J of Heart Failure 1996: Vol 3: N 1: p107/ coauth. Birand A., Saliu S.
39. Cardiac autonomic neuropathy and left ventricular performance in renal failure patients undergoing chronic hemodialysis// Proc. of XXXIII Congress of the European Renal Association. 18-21 June 1996. Amsterdam. The Netherlands. P176/ coauth. Karayaylali I., San M., Gurbuz E., Adam S., Birand A., Paydas S., Sagliker Y.
  40. Relationship of heart rate variability with extent of coronary artery lesions in patients with ischemic heart disease// Proc. 38<sup>th</sup> Annual World Congress International College of Angiology. 16-22 June, 1996. Koln, Germany. P19/ coauth. Birand A., Gucer A., Akgul F., Batyraliev T.A.
  41. Changes of heart rate variability indices after percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease// Proc. 38<sup>th</sup> Annual World Congress International College of Angiology. 16-22 June, 1996. Koln, Germany. P18/ coauth. Birand A., Acarturk E., Gucer A., Akgul F., Batyraliev T.A.
  42. Identification and power estimation of heart rate variability components using nonparametric spectrum and time-frequency distribution// XXIIIrd International Congress on Electrocardiology. 31 July –4 August 1996. Cleveland, Ohio, USA/ coauth. Birand A., Saliu S.
  43. Effects of up-right tilting and autonomic blockade on PP, RR, PR and Rta variabilities in healthy subjects// XXIIIrd International Congress on Electrocardiology. 31<sup>st</sup> July –4<sup>th</sup> August 1996. Cleveland, Ohio, USA/ coauth. Birand A., Gucer A.
  44. Effects of perindopril on heart rate variability in patients myocardial infarction complicated with signs of heart failure: Time-frequency analysis// XIIth Congress on Cardiology. 16-20 October 1996, Belek, Antalya, Turkiye. P.353/ coauth. Birand A., Saliu S.
  45. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty// XIIth Congress on Cardiology. 16-20 October 1996, Belek, Antalya, Turkiye. P.354/ coauth. Birand A., Batyraliev T.A., Akgul F., Usal A.
  46. Relationship of heart rate variability with severity of coronary artery lesions in patients with coronary artery disease// XIIth Congress on Cardiology. 16-20 October 1996, Belek, Antalya, Turkiye. P.166/ coauth. Birand A., Gucer A., Akgul F.
  47. Smoothed pseudo Wigner distribution in the assessment of heart rate variability: Effects of tilting, autonomic blockade and ACE inhibitors// XIIth Congress on Cardiology. 16-20 October 1996, Belek, Antalya, Turkiye. P.167/ coauth. Birand A., Saliu S.
  48. Effects of stellate ganglion blockade on heart rate variability// Proc. of XXXth Turkish Congress on Anesthesiology and Reanimation. 25-29 October 1996. Istanbul. Turkiye. P.4/ coauth. Ozbek H., Birand A., Oral U., Niazova Z., Sendan G.
  49. Investigation of heart rate variability by central tendency measure// Proceed. Congress on Signal Processing and its application. 1-3 May, 1997. Izmir, Turkiye. PP765-769/ coauth. Saliu S., Birand A., Seker R.
  50. Effects of regional contractility abnormalities and extent of coronary artery lesions on heart rate variability in patients with coronary artery disease// 5<sup>th</sup> Alpe-Adria Meeting on Cardiology. 8-10 May, Graz Austria. J fur Kardiologie 1997: Vol 4: N2: p48/ coauth. Birand A., Akgul F.
  51. Different patterns of sympathetic modulation of heart rate on essential hypertension with and without left ventricular hypertrophy: time-frequency analysis of heart rate variability// 5<sup>th</sup> Alpe-Adria Meeting on Cardiology. 8-10 May, Graz Austria. J fur Kardiologie 1997: Vol 4: N2: p22-23/ coauth. Birand A., Saliu S., Gunal Z.
  52. Neurohumoral activation in heart failure following myocardial infarction: correlation of heart rate variability indices with norepinephrine and renin levels// 5<sup>th</sup> Congress of Heart Failure: Mechanisms and Management. 11-14 May 1997, Washington, USA. The J of Heart Failure 1997: Vol 4: N 1: p146/ coauth. Birand A., Usal A., Saliu S.
  53. Different patterns of autonomic modulation of heart rate in essential hypertension// 5<sup>th</sup> Congress of Heart Failure: Mechanisms and Management. 11-14 May 1997, Washington, USA. The J of Heart Failure 1997: Vol 4: N 1: p83/ coauth. Birand A., Gunal Z., Kanadasi M., Saliu S.
  54. Effects of doxazosin on heart rate variability and left ventricular systolic performance in systemic hypertension// Proceed. 44<sup>th</sup> Annual World Assembly of the American College of Angiology. 15-20 June 1997, Las Vegas, Nevada, USA/ coauth. Birand A., Gunal Z., Akgul F.
  55. Relationship of diastolic filling indices and heart rate variability in essential hypertension// 12<sup>th</sup> Symposium On Echocardiology and 9<sup>th</sup> Meeting of the International Cardiac Doppler Society. 25-27 June 1997, Rotterdam, the Netherlands. TheThoraxcenter J. P.23/ coauth. Birand A., Gunal Z., Saliu S., Usal S.
  56. Qta interval variability in patients with coronary artery disease: relation with autonomic modulation, echocardiographic and angiographic variables. Preliminary report// 1<sup>st</sup> Int Congress on Coronary artery disease: from prevention to intervention. 21-24 September, 1997. Prague. Czech Republic/ coauth. Birand A., Akgul F., Kanadasi M., Aksoy F.
  57. Determinants of reduced heart rate variability after coronary artery bypass surgery// XIIIth Congress on Cardiology. 29<sup>th</sup> september-3<sup>rd</sup> October 1997, Izmir, Turkiye. P.310/ coauth. Birand A., Topcuoglu M., Bozkurt A., Akgul F.
  58. Effects of regional contractility abnormalities and extent of coronary artery lesions on heart rate variability in patients with coronary artery disease// XIIIth Congress on Cardiology. 29<sup>th</sup> september-3<sup>rd</sup> October 1997, Izmir, Turkiye. P.323/ coauth. Birand A., Akgul F.
  59. Qta interval variability in patients with coronary artery disease: relation with autonomic modulation, echocardiographic and angiographic variables// XIIIth Congress on Cardiology. 29<sup>th</sup> september-3<sup>rd</sup> October 1997, Izmir, Turkiye. P.162/ coauth. Birand A., Akgul F., Kanadasi M., Aksoy F.
  60. Different patterns of sympathetic modulation of heart rate on essential hypertension with and without left ventricular hypertrophy. XIIIth Congress on Cardiology. 29<sup>th</sup> september-3<sup>rd</sup> October 1997, Izmir, Turkiye. P.324/ coauth. Birand A., Saliu S., Gunal Z.

61. The relation of aortic blood pressures and heart rate variability indices in patients with systemic hypertension//Proceed. Of Turkish-German-Italian joint Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. 18-22 March 1998, Antalya, Turkiye. P104/coauth. Birand A., Akgul F., Usal A.
62. Nonlinearity assessment of heart rate variability on bifrequency domain// 8<sup>th</sup> Int Congress on Holter and Noninvasive Electrocardiol. May 22-23, 1998, Ulm, Germany. Annals of Noninv Electrocardiol 1998, Vol 3: N3: S60/ coauth. Birand A., Saliu S.
63. Does autonomic influences regulate QRS amplitude pertubation? Bivariate spectral analysis of QRS amplitude and heart rate variability// Proceed XXth Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 22-26 August 1998. Eur Heart J. 1998: vol 19 (Suppl): P431/ coauth. Birand A., Saliu S.
64. Effects of perindopril on heart rate variability and left ventricular performance in patients with signs of heart failure after myocardial infarction// 1<sup>st</sup> International Congress of cardiologists of Turkish-speaking countries. Bishkek, Kyrgyzstan 1998. Central Asian Med. J. 1998: Vol 4(Suppl): P 88/ coauth. Birand A., Bozkurt A., Saliu S.
65. Heart rate variability analysis in coronary artery disease: effects of coronary artery bypass surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty// 1<sup>st</sup> International Congress of cardiologists of Turkish-speaking countries. Bishkek, Kyrgyzstan 1998. Central Asian Med. J. 1998: Vol 4(Suppl): P 159/ coauth. Birand A., Akgul F., Bozkurt A.
66. Accuracy of time -frequency (smoothed pseudo-Wigner distribution) analysis of heart rate variability in the assessment of sympathetic modulation of heart rate// 1<sup>st</sup> International Congress of cardiologists of Turkish-speaking countries. Bishkek, Kyrgyzstan 1998. Central Asian Med. J. 1998: Vol 4(Suppl): P 73/ coauth. Birand A., Saliu S.
67. Time-frequency analysis of heart rate variability in the assessment of cardiac autonomic modulation// 1<sup>st</sup> International Congress of cardiologists of Turkish-speaking countries. Bishkek, Kyrgyzstan 1998. Central Asian Med. J. 1998: Vol 4(Suppl): P 113/ coauth. Birand A., Saliu S.
68. Determinants of reduced heart rate variability in coronary artery disease// 2<sup>nd</sup> International Congress on Coronary Artery Disease. From Prevention to Intervention. Florence, Italy, October 18-21, 1998/ coauth. Birand A., Akgul F., Saliu S.
69. Effects of coronary revascularization on heart rate variability in coronary artery disease// 2<sup>nd</sup> International Congress on Coronary Artery Disease. From Prevention to Intervention. Florence, Italy, October 18-21, 1998/ coauth. Birand A., Saliu S.
70. Effects of ischemia preconditioning on heart rate variability changes after percutaneous transluminal coronary angioplasty// Proc. of the XVth Congress of Cardiology, 9-12 October, 1999, Izmir, Turkey, pp. 425/ coauth. Birand A., Kanadasi M.

## КОРУТУНДУ

Ушул илим изилдөөнүн негизги максаты – жүрөктүн ритминин вариабилдүүлүгүн (ЖРВ) мезгилдүү-жыштык анализдөө ыкмасын иштеп чыгуу жана аны негизги жүрөк оорулары: тажы артериясынын атеросклероз (ТАА), артериялык кан басымынын жогорулашы (АКБЖ), жүрөктүн иштешинин кемчилдиги (ЖИК), ошондой эле, аларды дарылоо (дары дармек менен, инвазивдик жана хирургиялык операция) убагындагы синустук түйүндүн автономиялык модуляциясына (өзгөрүшүнө) баа берүү үчүн колдонуу эле.

Мезгилдүү-жыштык анализ ЖРВнын өтө жыштык сигналы стационардык, туруктуу, ал эми жай-жыштык сигналы стационардык эмес, дискреттүү мүнөздө өзгөрүшүнүн жана алардыгы АКБЖ, ЖИК оорулу бейтап адамдардын тике – туруп турган убагында жогорулашы кандын плазмасынын норэпинефринин деңгелине жараша экенин көрсөттү. ЖРВнын ТАА ооруулу бейтаптарда басаңдашы тажы артериясынын багытынын жараланышынын, жүрөктүн сол карынчасынын (ЖСК) дисфункциясынын оорчундуулугу жана аритмия менен аныкталат. ТАА ооруулу бейтаптарга жасалган транслюминалдык таажы артериясынын ангиопластикасы миокарддын ревазуляризациясына тийгизген терс таасиринен келип чыккан функционалдык бузулуштарды тереңдетет.

Триметазидин ТАА ооруулу бейтаптарга транслюминалдык ангиопластикасына жасалган кезиндеги синустук түйүндүн автономиялык модуляциясына болгон реакциясын жана жүрөктүн жыйырма функциясын жакшыртат. ТАА ооруулу бейтаптарга жасалган аорта-таажы артерия кошмо (АТК) операциясынын убагындагы ЖРВнын басаңдашынын оорчундуулугу жана анын калыбына келиши жасалма кан айланунун жана аорта-жысуунун убактынын өлчөмүнө түзмө түз көз каранды экени байкалды.

АКБЖ ооруулу бейтаптардын ЖРВсынын өзгөрүштөрү жүрөктүн сол карынчасынын гипертрофиясы (ЖСГ) менен аныкталат: ЖСГ боло электе синустук түйүндүн симпатикалык модуляцияга болгон реакциясы өрчүйт, ал эми парасимпатикалык модуляцияга анын басаңдашы күтүлөт, мындай көрүнүштөр кандын басымынын деңгелинен, кандын минуттук көлөмүнөн көз каранды. ЖСГ бар бейтаптарда – синустук түйүндүн симпатикалык жана парасимпатикалык модуляцияга болгон реакциясынын басаңдашы ЖСК массасынын көбөйүшүнө пропорционалдуу.

ЖРВны анализдөөдө Доксазосин АКБЖ ооруулу бейтаптардын канынын басымыны төмөндөтүү, синустук түйүндүн симпатикалык модуляцияга болгон өтө бийик реакциясын басаңдатуу касиеттери белиленген.

ЖИК оорусуна чалдыккан бейтаптардын синустук түйүнүнүн автономиялык модуляциясынын болгон реакциясынын өзгөрүлүшү оорунун оорчундук даражасынан, гемодинамиканын бузулуштарынан, ЖСК дисфункциясынан көз каранды. Периндоприл ЖИК ооруулу бейтаптардын синустук түйүнүнүн реакциясы симпатикалык модуляцияга кемчил, ал эми парасимпатикалык модуляциясына арбын.

## SUMMARY

The aim of the study was establishment of time-frequency analysis of heart rate variability (HRV) and its application in the assessment of autonomic modulation of the sinus node in the setting of coronary artery disease (CAD), arterial hypertension (AH) and heart failure (HF), and their medicamentous, endovascular and surgical corrections.

Time-frequency analysis of HRV allowed to establish that high frequency signal of HRV had stationary and stable character; low frequency (0,04-0,15 Hz) HRV signal – nonstationary, discrete character, being increased during tilt position, in patients with AH and HF and being correlated with plasma norepinephrine level.

Reduction of HRV in patients with CAD is determined by the severity of coronary artery lesions, left ventricular (LV) dysfunction and cardiac arrhythmias. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with CAD is accompanied with further deterioration of HRV functional disturbances with its relationship with degree and volume of target coronary artery revascularization. Trimetazidine normalizes sinus node response to autonomic modulation and improves LV contractility in patients with CAD after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

The severity of HRV reduction in CAD patients after coronary artery bypass surgery and dynamics of its recovery during postoperative period are closely related with duration of cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping time.

HRV changes in the setting of AH manifested by increase of sinus node response to sympathetic modulation and its reduction to parasympathetic one with dependence on blood pressure level and cardiac output. AH with signs of LV hypertrophy is characterized by decline of both sympathetic and parasympathetic modulations of sinus node, correspondent to the degree of LV mass enhancement. Doxazosin, having marked hypotensive effect reduces excessive sympathetic modulation of sinus node and favorably modifies cardiac autonomic regulation in patients with AH.

Disturbances of the sinus node autonomic modulation in patients with HF are dependent on NYHA class severity of the disease (increase of sympathetic and decline of parasympathetic modulation in NYHA class 2 and reduction of the sinus node response to sympathetic and parasympathetic influences in NYHA class 3 and 4), hemodynamic impairments, degree of LV dilatation and dysfunction. ACE inhibitor – Perindopril reduces excessive sympathetic and enhances parasympathetic modulations of the sinus node in patients with myocardial infarction and heart failure.

## РЕЗЮМЕ

Целью научных исследований явились разработка нового подхода – временно-частотного анализа variability сердечного ритма (ВСР) и его применение в оценке автономной модуляции синусового узла при основных сердечно-сосудистых (КБС, АГ и СН) болезнях в связи с их медикаментозной, эндоваскулярной (транслуминальная коронарная ангиопластика-ТКА) и хирургической (аортокоронарное шунтирование-АКШ) коррекциями.

Результаты исследований показали, что временно-частотный анализ ВСР является информативным методом в оценке нестационарного сигнала ВСР: высокочастотный сигнал ВСР имеет стационарный, стабильный характер; низкочастотные его колебания характеризуются нестабильностью и дискретностью; активность последней увеличивается в положении тилт-90° и коррелируют с уровнем норадреналина плазмы крови. Снижение ВСР у больных коронарной болезнью сердца обусловлено тяжестью поражения коронарного русла, дисфункцией ЛЖ и наличием аритмий сердца.

ТКА у больных КБС сопровождается функциональным усугублением изменений ВСР пропорционально объему и степени ревазуляризации целевого коронарного сосуда. Trimetazidine у больных КБС, подвергшихся ТКА, нормализует реакцию синусового узла на автономную модуляцию и улучшает сократительную функцию ЛЖ.

Выраженность снижения ВСР у больных КБС после операции АКШ и динамика их восстановления в послеоперационном периоде находятся в тесной зависимости от продолжительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты. Изменения ВСР при АГ: без вовлечения в патологический процесс ЛЖ как органа мишени проявляются увеличением симпатической и подавлением парасимпатической модуляции синусового узла, с зависимостью ее от уровня АД и минутного объема крови, с признаками ГЛЖ обнаруживается подавление как симпатической, так и парасимпатической модуляции синусового узла. У больных при АГ по данным анализа ВСР Doxazosin подавляет чрезмерную симпатическую модуляцию синусового узла, благоприятно воздействует на автономную регуляцию сердца и имеет выраженный гипотензивный эффект.

Выраженность нарушений автономной модуляции синусового узла при СН находится в зависимости от класса тяжести заболевания. Ингибитор АПФ – Perindopril у больных СН уменьшает чрезмерную симпатическую и увеличивает парасимпатическую модуляцию синусового узла.

Подписано к печати 30.10.2000.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная.  
Объем 2,0 п.л. Тираж 100 экз.

Типография НАН КР  
Бишкек, ул. Пушкина, 144