

## **Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое использование.**

**Группа экспертов Европейской ассоциации кардиологии и Северо-Американской ассоциации ритмологии и электрофизиологии.**

### **Введение.**

Последние два десятилетия свидетельствуют, что обнаружена тесная связь между активностью вегетативной нервной системы и смертностью, обусловленной заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе внезапной сердечной смертью [1-4]. Экспериментальные доказательства связи между склонностью к летальным аритмиям и повышенной симпатической или сниженной вагусной активностью подтолкнуло разработку методов количественной оценки активности вегетативной нервной системы (ВНС).

Вариабельность сердечного ритма представляет один из наиболее обещающих показателей активности вегетативной нервной системы. Явная простота таких измерений способствовала популяризации их использования. Т.к., многие коммерческие приборы уже сейчас предоставляют возможность автоматического измерения variability сердечного ритма, то кардиологи, были обеспечены, вроде бы, простым инструментом, как для научных, так и для клинических исследований [5]. Однако, оценка важности и значимости множества различных показателей variability сердечного ритма более сложна, чем обычно считалось и может служить источником неправильных выводов и излишне оптимистичных или необоснованных предсказаний.

Признание этих задач привело Европейскую ассоциацию кардиологии и Северо-Американскую ассоциацию ритмологии и электрофизиологии к необходимости создать группу экспертов для разработки подходящих стандартов. В цели этой группы экспертов входили следующие задачи: стандартизовать номенклатуру и разработать описание терминов, описать стандарты методов измерения; описать физиологические соответствия; описать уже принятое клиническое использование и определить направление дальнейших исследований.

Для решения поставленных задач, группа экспертов была сформирована из математиков, инженеров, физиологов и медиков клиницистов.

Стандарты и предложения представленные в этом тексте не должны ограничивать дальнейших разработок, а скорее, наоборот, позволять проводить соответствующее сравнение результатов, помогать осторожной интерпретации и вести к дальнейшему прогрессу в этой области исследований.

Явление, которому посвящен этот доклад, являются колебания временных интервалов между последовательными сокращениями сердца или колебаниями последовательных значений мгновенной частоты сердечных сокращений. Термин “variability сердечного ритма” стал общепринятым для описания, как вариаций мгновенной частоты сердечных сокращений, так и длительности RR интервалов. Для описания колебаний последовательности кардиоциклов, в литературе используются и другие термины, например, variability длины цикла, variability RR и тахограмма RR интервалов, которые ближе отражают тот факт, что анализируются именно интервалы между сердечными сокращениями, а не частота сердечных сокращений в сек. Однако эти термины не получили такого широкого распространения, как variability сердечного ритма, поэтому мы будем использовать термин “variability сердечного ритма” в этом документе.

## **Предпосылки.**

Клиническое значение variability сердечного ритма было впервые признано в 1965г., когда Хон и Ли [6] опубликовали, что “бедствию” предшествовали изменения интервалов между сердечными сокращениями, перед тем, как заметные изменения проявились в самой частоте сердечных сокращений (ЧСС). Двадцать лет назад Сайер и др. обратили внимание на существование ритмов, содержащихся в изменении ЧСС [7-10].

В течении 1970г. Эвинг и др. [11] проанализировали различия RR интервалов в множестве кратковременных записей ЭКГ, чтобы выявить нейропатию вегетативной нервной системы у больных сахарным диабетом. Связь между высоким риском смерти после инфаркта и низкой variability сердечного ритма впервые была показана Вольфом и др. в 1977г. [12]. В 1981г. Аксельрод и др. предложили использовать спектральный анализ флюктуаций сердечного ритма, чтобы количественно оценить управление сердечно-сосудистой системой [13]. Анализ частотных компонент variability сердечного ритма внес существенный вклад в понимание влияния вегетативной нервной системы на флюктуации RR интервалов [14,15]. Клиническое значение variability сердечного ритма стало очевидно, когда в конце 1980г. было подтверждено, что variability сердечного ритма является надежным и независимым показателем смертности после инфаркта миокарда [16-18]. Учитывая возможности новых цифровых, высокочастотных, многоканальных устройств для 24-часовой записи ЭКГ, измерение variability сердечного ритма предоставляет дополнительные возможности по определению физиологического и патофизиологического состояния и повышает стратификацию рисков.

## **Измерение variability сердечного ритма.**

### *Методы анализа во временной области.*

Variability сердечного ритма можно оценить различными методами. Проще всего измерить временные интервалы. Этим методом определяется либо ЧСС в каждый момент времени, либо временной интервал между нормальными кардиокомплексами.

В продолжительных записях ЭКГ, каждый QRS комплекс выделяется, а затем формируется последовательность из временных интервалов между нормальными QRS комплексами или мгновенные значения ЧСС (NN, нормальный-нормальный) при синусовом ритме. Простые показатели variability включают среднюю продолжительность NN интервалов, среднее значение ЧСС, различие между самым длинным и коротким NN интервалом, между дневной и ночной ЧСС.

Другие используемые оценки во временной области включают изменения мгновенной ЧСС в различных функциональных пробах: дыхательной, фармакологической, Вальсальвы и ортостатической. Эти изменения можно описывать, как в единицах ЧСС, так и длительности.

### *Статистические методы.*

На основе серии мгновенных значений ЧСС или интервалов между кардиоциклами, зарегистрированных на протяжении достаточно продолжительного интервала времени, обычно 24-часов, более сложные, статистические показатели могут быть вычислены. Эти показатели можно разделить на два класса: (а) полученные в результате прямых измерений NN интервалов или мгновенных величин ЧСС, (б) полученные в результате анализа различий NN интервалов. Эти показатели вычисляются либо по всей ЭКГ, либо по её нескольким сегментам. Современные методы позволяют сравнивать показатели BCP при различной активности, т.е. во время сна, отдыха и т.д.

Простейшим показателем variability является среднеквадратическое отклонение NN интервалов SDNN (standard deviation of the NN interval), т.е. корень квадратный из дисперсии. Т.к. дисперсия математически эквивалентна общей мощности спектрального анализа, то SDNN отражает все циклические компоненты, обуславливающие variability во всей записи. Во многих исследованиях SDNN вычисляется по 24-х

часовой записи, что охватывает, как коротко периодические, высокочастотные вариации, так и низкочастотные компоненты, проявляющиеся за 24 часа. Если период мониторинга уменьшать, то SDNN будет оценивать все более и более короткие циклические компоненты. Следует отметить, что общая изменчивость BCP будет увеличиваться при увеличении продолжительности записи [19]. Т.о., при произвольно выбранных длинах ЭКГ, SDNN не точно представляет статистические оценки, вследствие их зависимости от длины реализации. Поэтому, на практике, сравнение SDNN, вычисленных по реализациям различной длины не приемлемо. Поэтому длина реализации для вычисления SDNN ( и других оценок BCP) должна быть стандартизована. Ниже в этом документе будет показано, что для кратковременного анализа можно использовать реализации продолжительностью 5 мин, а для номинального анализа 24-х часовые записи.

Другими общепринятыми статистическими характеристиками BCP, вычисляемыми по сегментам всего периода мониторинга, являются: SDANN (standard deviation of the averaged NN interval) - среднеквадратическое отклонение усредненных обычно за 5 минут NN интервалов, которое оценивает изменения цикличности сердечного ритма продолжительнее 5-ти минут и индекс SDNN, получаемый усреднением за 24 часа 5-ти минутных оценок среднеквадратического отклонения - SDNN и являющийся показателем цикличности ритма короче 5-ти минут.

Наиболее общеупотребительными показателями BCP, основанными на оценке дифференциальной последовательности длительностей соседних NN интервалов, являются RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN intervals) - корень квадратный из среднеквадратического отклонения дифференциальной последовательности NN интервалов; NN50 - число дифференциальных NN интервалов с длительностью более 50мсек, и pNN50 - пропорция, полученная делением NN50 на общее количество NN интервалов. Все эти показатели короткопериодических изменений оценивают высокочастотные составляющие вариаций сердечного ритма и имеют высокую степень корреляции между собой.

#### *Геометрические методы.*

Серию NN интервалов, также, можно представить в графической форме, такой как плотность распределения длительностей NN интервалов, плотность распределения дифференциальной последовательности длительностей соседних NN интервалов, т.е. построение Лоренца NN или RR интервалов (скаттерограмма) и т. д. и использовать простую формулу для оценки вариабельности, основанную на геометрических или графических свойствах данного построения.

Три основных подхода используются в геометрических методах: (а) оценка основных характеристик графического представления (например, ширины гистограммы на заданном уровне) и преобразование их в оценку BCP; (б) аппроксимация графического построения математической функцией (например, аппроксимация гистограммы треугольником или дифференциальной гистограммы экспонентой) и использование её параметров; (в) классификация графических построений по различным категориям BCP (например, эллиптическая, линейная или треугольная форма построения Лоренца).

Большинство геометрических методов требуют, чтобы последовательность RR (или NN) интервалов была измерена и преобразована в не слишком точную, но и в не слишком грубую дискретную шкалу, чтобы построить достаточно гладкую гистограмму.

Большая часть измерений получена с дискретностью приблизительно равной 8 мсек (точнее 7.8185 мсек=1.128сек), что соответствует точности большинства измерительных устройств.

*Треугольный индекс BCP* определяется, как отношение интеграла от плотности распределения (т.е. общего количества NN интервалов) к максимуму плотности распределения. Используя измерения NN интервалов в дискретной шкале, эта характеристика аппроксимируется следующим выражением:

(общее число NN интервалов)/( число NN интервалов в модальном дискрете),

которое зависит от длительности дискрета, т.е. от точности шкалы измерений. Т.о., если измерения NN интервалов выполнены на шкале, отличающейся от наиболее употребительной, т.е. 128Гц, то размер дискрета должен быть приведен в соответствие.

**Таблица 1. Временные методы измерения вариабельности сердечного ритма.**

**Статистические измерения**

Показатель	Ед. Измерения	Описание
1	2	3
SDNN	ms	Standard deviation of all NN intervals (Среднее квадратичное отклонение всех RR интервалов ЭКГ)
SDANN	ms	Standard deviation of the averages of NN in all 5-minute segments of the entire recording. (Среднее квадратичное отклонение усредненных значений всех RR интервалов в 5-минутном отрезке записи).
RMSSD	ms	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals. (Квадратный корень суммы квадратов разниц между последовательными RR интервалами).
SDNN index	ms	Mean of the standard deviations of all adjacent for all 5-minute segments of the entire recording. (Значение стандартных отклонений всех RR интервалов в 5-минутном отрезке записи).
SDSD	ms	Standard deviation of differences between adjacent NN intervals. (Стандартное отклонение разниц между последовательными RR интервалами).
NN50 count		Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the pairs or only pairs in which the first or the second interval is longer. (Количество пар последовательных RR интервалов, отличающихся более чем на 50 мс. или количество пар последовательных интервалов, в которых первый или второй интервал длиннее).
PNN50	%	NN50 count divided by the total number of all NN intervals. (Значение RR интервалов длительностью более 50 мс., деленное на общее число RR интервалов).

**Геометрические измерения.**

Показатель	Ед. Измерения	Описание
1	2	3
HRV triangular index		Total number of all NN intervals divided by the height of the histogram of all NN intervals measured on a discrete scale with bins of 7.8125 ms (1/128 seconds). (Общее число RR интервалов, распределенных, вершинами гистограммы всех RR интервалов на дискретной шкале с шагом 7.8125 мс.)
TINN	ms	Baseline width of the minimum square difference triangular interpolation of highest peak of the histogram of all NN intervals. (Минимальная длительность отрезка гистограммы RR интервалов, соответствующая основанию площади участка, связанного с наивысшей вершиной).
Differential index	ms	Difference between the widths of the histogram of differences between adjacent NN intervals measured at selected heights. (Разница между отрезками гистограммы, отражающими различия между смежными RR интервалами, измеренными в отобранных высотах.)

TINN (triangular interpolation of NN interval histogram) *треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов* определяется, как ширина основания треугольника, аппроксимирующего распределение NN интервалов (треугольник вычисляется методом наименьших квадратов). Подробности получения *треугольного индекса BCP* и TINN представлены на Рис. 2. Оба показателя отражают BCP, полученную за 24 часа, но в большей степени на них влияют низкие, чем высокие частоты [17]. Другие геометрические методы до сих пор находятся в стадии исследований.

Основное преимущество геометрических методов заключается в их сравнительно слабой чувствительности к качеству серии NN интервалов [20]. Главный недостаток состоит в необходимости использования достаточно большой серии NN интервалов, чтобы получить необходимое геометрическое построение. На практике, необходимо использовать по крайней мере 20-ти минутную запись (предпочтительно 24-х часовую) для корректного применения геометрического метода, т.о. эти геометрические методы не подходят для оценки короткопериодических изменений BCP.

#### *Итоги и рекомендации.*

Разновидности оценок BCP во временной области сведены в Таблицу 1. Т.к. многие оценки сильно коррелируют между собой, то для анализа BCP во временной области рекомендуется использовать следующие 4 из них: SDNN (оценивает полную BCP); *треугольный индекс BCP* (оценивает полную BCP); SDANN (оценивает долгопериодические компоненты BCP) и RMSSD (оценивает короткопериодические компоненты BCP). Рекомендованы две оценки полной BCP, т.к. *треугольный индекс* дает только вероятностную предварительную оценку ЭКГ сигнала. Показатель RMSSD предпочтителен по сравнению с rNN50 и NN50, т.к. обладает лучшими статистическими свойствами.

Показатели выражающие общую BCP и ее короткопериодические и длиннопериодические компоненты не могут подменять друг друга. Выбираемые показатели должны соответствовать цели исследования. Показатели, рекомендуемые для клинической практики представлены в главе «Клиническое использование вариабельности сердечного ритма».

Различия должны быть сделаны между показателями, полученными на прямых измерениях NN интервалов или мгновенных величинах ЧСС и показателями, основанными на дифференциальных последовательностях NN интервалов.

Недопустимо сравнивать показатели (особенно общей BCP), полученные по реализациям разной продолжительности.

Другие практические рекомендации перечислены в разделе по требованиям к регистрации сигналов и предложениями, касающимися частотного анализа BCP.

#### **Частотные методы.**

Различные методы спектрального анализа тахограмм применяются с конца 60-х годов. Анализ спектральной плотности мощности позволяет получить основную информацию о распределении мощности (т.е. вариабельности в зависимости от частоты). Независимо от использованного метода, только оценка истинной мощности спектральной плотности может быть получена при использовании подходящего математического алгоритма.

Методы вычисления МСП можно разделить на непараметрические и параметрические. Преимущества непараметрических методов следующие: а) простота применяемого алгоритма ( быстрое преобразование Фурье БПФ - в большинстве случаев) и б) высокая скорость обработки, тогда, как преимущества параметрических методов состоят в следующем: а) более гладкие спектральные компоненты, которые могут вычисляться независимо от определенной частоты линий, б) более простая последующая обработка спектра для автоматического вычисления высокочастотных и низкочастотных компонент мощности и более простое определение центральной частоты каждой компоненты, в) в точная оценка МСП даже по короткой реализации, если она стационарна. Основной

недостаток параметрического метода- необходимость проверки адекватности выбранной модели и ее сложности ( т.е. порядок модели).

#### *Спектральные составляющие.*

*Кратковременные записи.* Три главных спектральных составляющих выделяются в спектрах, вычисленных по кратковременным записям длительностью от 2 до 5 мин. [7,10,13,15,24]: особо низкочастотные VLF (very low frequency), низкочастотные LF (low frequency) и высокочастотные HF (high frequency) компоненты. Распределение мощности и центральная частота LF и HF не фиксируется и может варьироваться в зависимости от изменения модуляции сердечного ритма вегетативной нервной системой. [12,24,25]. Физиологическое объяснение VLF компоненты в значительной степени отсутствует и наличие какого-либо физиологического процесса, определяющего изменения сердечного ритма такой периодичности должно быть выяснено. Негармонические компоненты, которые не имеют когерентных свойств и которые симулируются поведением средней линии или смещением тренда обычно принимаются за главные составляющие VLF. Т.о., VLF компонента, полученная из кратковременной записи (т.е. < 5 мин.) является сомнительной оценкой и должна быть устранена при интерпретации МСП кратковременной записи. VLF, LF и HF компоненты обычно измеряются в абсолютных величинах мощности (мкВт<sup>2</sup>), но могут, также, измеряться и в нормализованных единицах (п.у.) [15,24], которые представляют относительные значения каждой спектральной компоненты по отношению к общей мощности за вычетом VLF компоненты.

Представление LF и HF в п.у. подчеркивает поведение и баланс двух ветвей вегетативной нервной системы. Более того, нормализация способствует минимизации эффекта от изменения в общей мощности на изменение LF и HF компонент (рис.3.).

Тем не менее, п.и. должны всегда сопоставляться с абсолютными значениями мощности LF и HF для того, чтобы описать общее определение мощности спектральных компонент.

*Долговременные записи.* Спектральный анализ, также, может быть использован для анализа последовательности NN интервалов за 24-часовой период. Тогда результат будет включать сверх низкочастотные компоненты (ULF- ultra-low frequency), в дополнение к VLF, LF и HF компонентам. 24-х часовой спектр может быть представлен в логарифмическом масштабе. В таблице 2 представлены параметры частотных методов анализа.

Проблема 'стационарности' часто обсуждается при использовании долговременных записей. Если механизмы определяющие модуляцию сердечного ритма на определенной частоте остаются неизменными во время всего времени записи, то соответствующий частотный компонент ВСП можно использовать для описания этих модуляций. Если модуляции нестабильны, то результаты частотного анализа не определены. В частности, физиологические механизмы определяющие модуляции LF и HF компонент сердечного ритма не могут считаться стационарными в течении 24-х часового периода [25]. Таким образом, спектральный анализ полной 24-х часовой последовательности, также, как и результаты, полученные усреднением более коротких последовательностей (например, 5 минутных) за 24 часа (LF и HF компоненты этих двух вычислений не отличаются [26,27]) дает усреднение модуляции, приписываемой LF и HF компонентами (рис.4). Такое усреднение затемняет детальную информацию о модуляции RR интервалов вегетативной нервной системы, которая допустима при обработке кратковременных записей [25]. Следует учитывать, что компоненты ВСП позволяют оценить скорее степень модуляции вегетативной нервной системы, чем уровень ее тонуса[28] и усреднение модуляции не представляет усредненного уровня тонуса.

#### ***Технические требования и рекомендации***

В следствии серьезных различий в интерпретации результатов, спектральный анализ кратко и долговременных электрокардиограмм должны всегда строго различаться, как представлено в таблице 2.

Таблица 2. Частотные измерения variability сердечного ритма.

Показатель	Ед. измерения	Описание	Частотный диапазон
1	2	3	4
5-min total power	$ms^2$	The variance of NN intervals over the temporal segment. (Дисперсия RR интервалов в заданном временном интервале)	$\approx \leq 0.4$ Hz
VLF	$ms^2$	Power in VLF range. (Мощность спектра в очень низкочастотном диапазоне).	$\leq 0.04$ Hz
LF	$ms^2$	Power in LF range. (Мощность спектра в низкочастотном диапазоне).	0.04-0.15 Hz
LF norm	<i>nu</i>	LF power in normalized units LF/(total power -VLF)*100. (Мощность спектра в низкочастотном диапазоне в нормированных единицах).	
HF	$ms^2$	Power in HF range. (Мощность спектра в высокочастотном диапазоне).	0.15-0.4 Hz
HF norm	<i>nu</i>	HF power in normalized units HF/(total power -VLF)*100. (Мощность спектра в высокочастотном диапазоне в нормированных единицах).	
LF/HF		Ratio LF[ $ms^2$ ]/HF[ $ms^2$ ]. (Соотношение LF[ $ms^2$ ]/HF[ $ms^2$ ]).	

Анализируемый ЭКГ сигнал должен удовлетворять некоторым требованиям для того, чтобы получить надежную оценку спектра. Любой отход от следующих требований может привести к невоспроизводимости результатов, которые трудно интерпретировать.

Для того, чтобы приписать определенный спектральный компонент к хорошо описанному физиологическому механизму, модуляция сердечного ритма этим механизмом не должна меняться во время регистрации. Проходящие физиологические явления, вероятно могут анализироваться специальными методами, которые создаются для разрешения создавшейся научной проблемы, но которая пока не готова для прикладных исследований. Для того, чтобы проверить, стабильность сигнала некоторых спектральных компонент, можно использовать традиционные статистические тесты [29].

Частота опроса должна быть тщательно подобрана. Низкая частота опроса может вызывать смещение (jitter) в оценке реперной точки R-пика и искажать спектр. Оптимальный диапазон 250-500 Гц или даже выше [30], так как нижняя граница частоты опроса (в любом случае >100Гц) будет удовлетворительно, только при использовании специального алгоритма для интерполяции реперной точки R-пика, например, гиперболической [31,32].

Удаление средней линии или тренда (если используется) может искажать низкочастотные компоненты спектра. Рекомендуется проверить частотный отклик фильтра или поведение регрессионного алгоритма и проверить, чтобы интерпретирующие спектральные компоненты искажались не существенно.

Выбор реперной точки QRS комплекса может быть критичен. Необходимо использовать хорошо проверенный алгоритм (например, пороговый, сравнения с шаблоном, корреляционный метод и т.д.) для того, чтобы стабильно и независимо от шума определять

реперную точку [35]. Различные возмущения вентрикулярной проводимости, также могут вызвать перемещение реперной точки внутри QRS комплекса.

Эктопические сокращения, аритмии, пропуск данных и влияние шума могут изменить оценки МСП ВСР. Подходящая интерполяция (или линейная регрессия или схожие алгоритмы) по предшествующим нормальным сокращениям ВСР или его автокорреляционной функции может снизить ошибку. Кратковременные записи, которые свободны от эктопических сокращений, пропуска данных и шума должны использоваться в большинстве случаев. Однако, при некоторых обстоятельствах использование только свободных от эктопических сокращений кратковременных записей может вызвать значительные сложности. В таких случаях подходящая интерполяция должна быть выполнена и возможные результаты, вызванные эктопией должны быть рассмотрены [34]. Относительное число RR интервалов и промежутков между ними из-за пропуска должно быть ограничено.

### ***Алгоритмические стандарты и рекомендации.***

Серия данных, предназначенные для спектрального анализа, может быть получена разными способами. Полезно графическое представление данных в виде дискретного ряда (ДР), где строится зависимость  $R_i - R_{i-1}$  интервалов от времени (показывающим возникновение  $R_i$ ), т.е. сигнал с неравномерным шагом по времени. Тем не менее, спектральный анализ последовательности мгновенных значений ЧСС, также, часто используется во многих исследованиях [26].

Спектр ВСР обычно вычисляется или по тахограммам (RR интервалов, в зависимости от номера сокращения, см. Рис. 5а,б), или и по интерполированным ДР, получая непрерывный сигнал, как функцию времени, но может вычисляться и поотсчетам единичного пульса, как функции от времени, соответствующего каждому распознанному QRS комплексу [35]. Такой выбор может запутывать морфологию единиц измерения и оценки важных параметров спектра. Для того, чтобы стандартизовать методы, можно предложить использовать параметрический метод с тахограммами RR-интервалов и интерполированные ДР с непараметрическими методами, тем не менее ДР, также подходят и для параметрических методов. Частота дискретизации, применяемая при интерполяции ДР должна быть значительно выше частоты Найквиста спектра и не должна попадать внутрь интересующего частотного диапазона.

Стандарты непараметрических методов (основанных на алгоритме БПФ) должны включать величины, представленные в таблице 2.,а также формулу интерполяции ДР, частоту дискретизации интерполированного ДР, использованную для вычисления спектра длину ряда, спектральное окно (чаще всего используются окна Ханна, Хэмминга и треугольное окно)[36]. Окно, использованное для вычисления мощности должно быть оговорено. В дополнение к требованиям, описанным в других частях этого документа, каждое исследование на основе непараметрического метода спектрального анализа ВСР, должно содержать описание этих параметров.

Стандарты параметрических методов должны включать величины, представленные в таблице 2.,а также тип использованной модели, тип использованной модели, длину последовательности, центральную частоту для каждой спектральной компоненты (LF и HF) и порядок модели (число параметров). К тому же, статистические показатели должны быть вычислены для того, чтобы проверить надежность модели. Тест PEWT (predictive witness test - тест предсказания ошибки) дает информацию о правильности модели [37], тогда как тест ООТ (optimal order test - тест определения оптимального порядка) проверяет соответствие использованного порядка модели [38]. Известны различные способы выполнения ООТ, которые включают заключительное предсказание ошибки и информационные критерии Акайка. Можно предложить следующие критерии для выбора порядка  $p$  авторегрессионной модели: порядок будет в диапазоне 8-20, выполняя PEWT тест переходим к ООТ тесту ( $p \approx \min(\text{ООТ})$ ).

### ***Корреляции и различия между измерениями во временной и частотной областях.***

При анализе стационарные кратковременных записей больше опыта и теоретических знаний накоплено в частотной области измерений, чем во временной.

Однако, многие параметры, полученные в результате анализа 24-часовых записей в частотной и временной областях коррелируют между собой (см. Табл. 3). Эта строгая корреляция существует, как из-за математических, так и физиологических взаимосвязей. Кроме того, физиологическая интерпретация, спектральных компонент, полученных по 24-часовым записям, затруднена по соображениям отмеченным выше (раздел Долговременные записи). Т.о., пока специальные исследования на основе 24-часовых записей обычно не используют обычные спектральные компоненты (например спектрограмму в логарифмическом масштабе), т.к. результаты анализа в частотной области эквивалентны результатам анализа во временной области, но его проще выполнить.

### *Анализ поведения ритма.*

Как показано на рис. 6 [39] и на временные и на спектральные методы накладываются ограничения вызванные нерегулярностью RR последовательности. Анализ явно различных реализаций при помощи этих методов может давать сходные результаты.

Тренды снижающейся и увеличивающейся длины сердечных циклов в действительности не симметричны [40,41], т.к. обычно за ускорением сердечного ритма следует быстрое замедление. В спектральных оценках это ведет к снижению амплитуды пика основной частоты и расширению основания. Это привело к идее измерения блоков RR интервалов, определяемых свойствами ритма и исследованию взаимосвязи таких блоков без рассмотрения внутренней вариабельности. Были предложены подходы, позволяющие снизить эти трудности для временных и частотных методов. Методы вычисления спектров по интервалам и отсчетам приводят к эквивалентным результатам (см. Рис. 6 д) и хорошо подходят для исследований взаимосвязи между ВСП и вариабельностью других измерений. Интервальный спектр хорошо подходит для определения связи RR интервалов с процессами основанными на измерениях в моменты сердечных сокращений (например давления). Спектр отсчетов предпочтителен, если RR интервалы относятся к продолжительному сигналу (например, дыханию) или к возникновению особых явлений (например, аритмий).

Процедуры определения пиков базируются, как на выделении вершин и впадин осцилляций, так и на выявлении трендов сердечного ритма [44]. Выделение может ограничиваться кратковременными изменениями [42], но может расширяться и на более длительные вариации: пики и впадины второго и третьего порядка [43] или ступенчатое изменение удлиняющихся или укорачивающихся циклов вокруг противоположных трендов [44]. Различные осцилляции можно описать ускорением или замедлением сердечного ритма, длиной волны или амплитудой. Однако, корреляция отслеживает укорочение длины волны осцилляций при увеличении продолжительности записи. Для сложной демодуляции используются методы интерполяции и устранения трендов [46], что позволяет получить необходимое для выявления кратковременных изменений сердечного ритма временное разрешение, а также описать отдельные фазовые и частотные компоненты, как функцию времени.

### *Нелинейные методы.*

Нелинейные явления, конечно, присутствуют в генезисе ВСП. Они определяются комплексным взаимодействием: гемодинамики, электрофизиологическими и гуморальными изменениями, а также вегетативной и центральной регуляцией. Были спекулятивные представления, что анализ ВСП, основанный на методах нелинейной динамики поможет извлечь важную информацию для физиологической интерпретации ВСП и для предсказания риска внезапной смерти. Методы, использовавшиеся для получения нелинейных свойств ВСП включали:  $1/f$  масштабирование Фурье спектра [47,19],  $H$  экспоненциальное масштабирование и метод CGSA (coarse graining spectral analysis - ячеичатый спектральный анализ) [48]. Для представления данных использовались: сечения Пуанкаре, маломерные аттракторы, декомпозиция единичных величин и траекторий аттракторов. Для других

количественных оценок использовались: D2 корреляционный массив, экспоненты Ляпунова и энтропия Колмогорова.

Хотя, в принципе, эти методы, как известно, являются мощным инструментом для описания сложных систем, но никаких результатов, пока, не достигнуто в результате их приложения к биомедицинским данным, включая анализ ВСР. Возможно, интегральная сложность оценок не адекватна анализу биологических систем и к тому же слишком малочувствительна, чтобы выявить нелинейные изменения RR интервалов, которые могли бы иметь физиологическое или практическое значение. Более обнадеживающие результаты были получены при использовании дифференциальных, а не интегральных комплексных оценок, т.е. метод масштабирующих коэффициентов [50/51]. Однако, никаких систематических исследований больших популяций с использованием этих методов пока не выполнено.

В настоящее время нелинейные методы представляют потенциально полезный подход к анализу ВСР, но стандарты на эти методы приняты быть не могут. Развитие технологии и интерпретации результатов нелинейных методов необходимо прежде, чем появится возможность использования этих методов для физиологических или клинических исследований.

### ***Стабильность и воспроизводимость измерений ВСР.***

Многочисленные исследования продемонстрировали, что оценки ВСР по кратковременным записям быстро возвращаются к основному ходу, после проходящих возмущений, вызванных такими манипуляциями, как легкие упражнения, прием вазодилататоров кратковременного действия, проходящей коронарной окклюзии и т.д. Более мощные стимулы, такие как максимальные нагрузки или влияние препаратов длительного действия могут привести к значительно более продолжительному интервалу перед возвратом к контрольным показателям.

Известно очень мало данных по стабильности долговременных оценок ВСР, полученных по результатам 24-часового амбулаторного мониторинга. Тем не менее, доступные данные показывают большую стабильность параметров ВСР на основе 24-часового амбулаторного мониторинга различных популяций обычных людей [52,53], после инфаркта [54], и при желудочковых аритмиях [55]. Также, существуют некоторые фрагментарные данные, показывающие, что стабильность оценок ВСР может сохраняться месяцы и годы. Т.к. 24-часовые показатели, кажется, стабильны и свободны от эффекта плацебо, то они могут служить идеальными показателями для оценки результатов терапии.

### ***Требования к регистрации сигналов.***

#### *ЭКГ сигнал.*

Реперная точка на ЭКГ, идентифицирующая QRS комплекс, может определяться по максимуму или центру тяжести комплекса, максимуму интерполирующей кривой по совпадению с шаблоном или с другими событийными маркерами. Для того, чтобы определить реперную точку диагностическое ЭКГ оборудование должно удовлетворять произвольным стандартам, включающим характеристики отношения сигнал/шум, характеристики режекции, полосу пропускания и т.д. [56]. Верхняя граничная частота, обрезанная существенно ниже, чем принято для диагностического оборудования (~200Гц) может вызывать скачки при распознавании реперной точки QRS комплекса и давать ошибки измерения продолжительности RR интервалов. Таким же образом, ограничение частоты опроса вызывает ошибки в спектре ВСР, которые больше влияют на высокочастотные компоненты [31]. Интерполяция ЭКГ сигнала может снизить эту ошибку. Используя, подходящую интерполяцию, даже частота дискретизации 100Гц может быть удовлетворительной [32].

При использовании устройства на микропроцессоре, методы компрессии данных должны быть тщательно изучены, как на предмет эффективной частоты опроса, так и качества методов декомпрессии, которые могут вызывать фазовые и амплитудные искажения.

### *Продолжительность и обстоятельства записи ЭКГ.*

При изучении ВСП продолжительность записи определяется природой каждого конкретного исследования. Стандартизация особенно необходима при исследованиях физиологических и клинических приложений ВСП.

Если производятся кратковременные записи, то должны использоваться частотные, а не временные методы. Длительность записи должна по крайней мере в 10 раз превышать нижнюю частотную границу исследуемой компоненты, но и не должна существенно расширяться, чтобы сохранить стабильность сигнала. Т.о., чтобы получить HF компоненту спектра, продолжительность записи должна приблизительно составлять 1 мин., а низкочастотную LF компоненту - 2 мин. Чтобы стандартизовать различные исследования кратковременных ВСП предпочтительно использовать 5-минутную стандартную запись, если природа исследований не требует другой длительности.

Усреднение спектральных компонент, полученных по последовательным участкам записи для минимизации ошибок, вызванных анализом очень коротких сегментов возможно. Однако, если природа и степень физиологической модуляции сердечного ритма меняется от одного короткого сегмента к другому, то физиологическая интерпретация таких усредненных спектральных компонент вызывает такие же большие проблемы, как и спектральный анализ долговременных записей и требует дальнейшего истолкования. Отображение последовательных спектров мощности (около 20 мин.) может помочь подтвердить постоянство условий для данного физиологического состояния.

Хотя временные оценки SDNN, RMSSD и можно использовать для анализа записей короткой продолжительности, но частотные оценки позволяют проще интерпретировать результаты в терминах физиологической регуляции. Временные оценки идеальны для анализа долговременных записей (низкая стабильность модуляции сердечного ритма во время долговременной записи приводит к сложности интерпретации частотных оценок). Опыт показывает, что различия ритма днем и ночью составляют существенную часть ВСП при анализе долговременных записей временными методами. Т.о., при анализе долговременных записей временными методами, длина ЭКГ должна быть по крайней мере 18ч. И включать всю ночь.

Мало известно о влиянии окружающей среды (т.е. типе и природе физиологической и эмоциональной активности) во время долговременной записи ЭКГ. Для некоторых экспериментов, параметры окружающей среды должны контролироваться в каждом опыте и всегда должны быть описаны. При планировании экспериментов необходимо предусматривать, чтобы запись параметров окружающей среды производилась идентично. В физиологических исследованиях сравнивающих ВСП в различных хорошо подобранных группах, обнаруженные различия сердечного ритма должны быть детально разъяснены.

### *Редактирование последовательностей RR интервалов.*

Известно, что ошибки, вызванные неточностью определения последовательности NN интервалов существенно влияют на результаты статистических временных и всех частотных методов. Геометрические методы путем аппроксимации общей ВСП позволяют отредактировать случайные ошибки RR интервалов, однако, как выполнить точную коррекцию для других методов, чтобы получить корректные результаты неизвестно. Таким образом, если используются временные или частотные методы ручное редактирование должно выполняться очень тщательно, чтобы корректно идентифицировать и классифицировать каждый QRS комплекс.

Автоматическая фильтрация, которая исключает некоторые интервалы из исходной RR последовательности (например, отличающаяся более чем на 20% от предыдущего интервала) не должна заменять ручное редактирование, так как она, как известно, может быть неудовлетворительной и приводить к нежелательным эффектам, вызывающим ошибки [58].

### *Предложения по стандартизации коммерческого оборудования.*

*Стандартные оценки ВСП* с помощью коммерческого оборудования, разработанного для анализа кратковременных записей должны включать непараметрический и предпочтительно, также, параметрический анализ. Чтобы минимизировать возможную путаницу при выводе результатов частотно временных параметров сердечных сокращений, необходимо во всех случаях использовать анализ тахограмм, полученных с постоянным шагом. Непараметрический анализ должен использовать по крайней мере 512, но предпочтительно 1024 точки по 5 минутной записи.

Оборудование разработанное для анализа ВСП по долговременным записям должно выполнять временные методы, включающие получение всех четырех стандартных оценок (SDNN, SDANN, RMSSD и треугольный индекс ВСП). В дополнение к другим возможностям, частотный анализ должен выполняться по 5-минутным сегментам (используя такую же точность, как и при анализе долговременных записей ЭКГ). Если выполняется спектральный анализ номинальной 24-часовой записи, чтобы получить все спектральные компоненты HF, LF, VLF и ULF, то дискретизация тахограмм должна выполняться с такой же точностью, как и при анализе кратковременных записей, т.е.  $2^{18}$  точек. Стратегия получения данных для анализа ВСП должна соответствовать схеме, показанной на рис. 7.

*Точность и тестирование коммерческого оборудования.* Чтобы обеспечить качество различного оборудования используемого для анализа ВСП и найти приемлемый баланс между точностью существенной для научных и клинических исследований и ценой требуемого оборудования необходимо независимое тестирование всего оборудования. Т.к. потенциальные ошибки оценки ВСП включают неточности определения реперной точки QRS комплексов, то тестирование должно включать все фазы: запись, отображение и анализ. Более точно оборудование можно протестировать по сигналам с известными свойствами ВСП (например смоделированными компьютером), чем по существующей базе данных уже оцифрованных ЭКГ. В случае, если коммерческое оборудование используется для исследований физиологических и клинических аспектов ВСП, то независимое тестирование этого оборудования необходимо во всех случаях. Возможная стратегия тестирования коммерческого оборудования предложена в Приложении В. Промышленные стандарты должны быть созданы, включающие эту или схожую стратегию.

#### *Итоги и рекомендации.*

Чтобы минимизировать ошибки, вызванные неправильно созданными или некорректно использованными методами и оборудованием рекомендуется применять следующие правила:

- Применяемое для регистрации ЭКГ промышленное оборудование должно удовлетворять произвольным промышленным стандартам, сформулированным в терминах: отношение сигнал/шум, уровень режекторного подавления, полоса пропускания и т.д.
- Записывающие устройства на микросхемах должны восстанавливать сигнал без фазовых и амплитудных искажений; устройства для долговременной записи ЭКГ, использующие аналоговые магнитные носители должны регистрировать отметки времени.
- Коммерческое оборудование, используемое для анализа ВСП, должно удовлетворять техническим требованиям, перечисленным в разделе: «стандарты измерений ВСП» и его работа должна быть протестирована независимо от производителя.
- Для стандартизации физиологических и клинических исследований, два типа записи должны по возможности использоваться: (а) кратковременная 5-минутная запись, выполняемая в физиологически стабильных условиях и обрабатываемая частотными методами и (б) номинальная 24-часовая запись, обрабатываемая временными методами.
- При клинических исследованиях с долговременной записью ЭКГ, пациенты должны находиться в достаточно схожих условиях и при схожем воздействии окружающей среды.
- При использовании статистических временных и частотных методов, сигнал должен быть тщательно отредактирован путем визуального просмотра и ручной коррекции RR

интервалов и классификации QRS комплексов. Автоматические фильтры, основанные на эвристической логике последовательности RR интервалов (т.е. исключение RR интервалов выходящих за заданные пределы) не должна освобождать от проверки качества последовательности RR интервалов.

## **Физиологические соответствия компонентов variability сердечного ритма**

### ***Вегетативные влияния на ритм сердца***

Хотя сердечный автоматизм и присущ различным пейсмекерным тканям, но сердечный ритм в большой степени находится под контролем вегетативной нервной системы (ВНС) [59]. Парасимпатическое влияние на ритм сердца оказывается путем выброса ацетилхолина блуждающим нервом. Мускариновые рецепторы ацетилхолина отвечают на этот выброс главным образом повышением проведения К мембраной клетки. [60,62]. Ацетилхолин также тормозит активируемый гиперполяризацией "пейсмекерный" ток  $I_f$  [63,64]. Гипотеза "замедления  $I_k$ " предполагает, что деполяризация пейсмекера происходит из-за медленной деактивации задержанного тока выпрямления,  $I_k$ , который, вследствие время-независимого фонового направленного внутрь тока вызывает диастолическую деполяризацию [65,66]. И наоборот, " гипотеза активации  $I_k$ " [67], предполагает, что следующее прекращение потенциала действия,  $I_f$  обеспечивает медленно активирующийся направленный внутрь ток, преобладающий над замедленным  $I_k$ , что вызывает медленную диастолическую деполяризацию.

Симпатическое влияние на сердечный ритм опосредовано выбросом адреналина и норадреналина. Активация Бета-адренергических рецепторов приводит к фосфорилизации циклической АТФ белков мембраны повышает  $ICaL$  [69] и  $I_f$  [69,70]. В конечном результате ускоряется медленная диастолическая деполяризация (то есть, учащается ритм сердца).

В условиях покоя, вагусное влияние превалирует [71] и вариации ЧСС главным образом определяются вагусной модуляцией [72]. Вагусная и симпатическая активность постоянно взаимодействуют. Так как синусовый узел насыщен ацетилхолинэстеразой, то влияние вагусных импульсов является кратковременным, так как ацетилхолин быстро гидролизуется. Парасимпатическое влияние превышает симпатическое, вероятно, вследствие действия двух независимых механизмов: холинэргически вызванного снижения выброса норадреналина при повышении симпатической активности и холинэргического ослабления реакции в ответ на адренергические стимулы.

### ***Компоненты ВСР***

Вариации интервалов RR, существующие в условиях покоя, отражают точную настройку механизмов управления от сокращения к сокращению [73,74]. Вагусная афферентная импульсация приводит к рефлекторному возбуждению вагусной эфферентной активности и к угнетению симпатической эфферентной активности [75]. Эфферентная вагусная активность также возникает под воздействием снижения тонуса афферентной симпатической активности [77]. Эфферентная симпатическая и вагусная активации, направленные на синусовый узел, характеризуются разрядом, в значительной степени синхронно с каждым сердечным циклом, который может модулироваться центральными (из вазомоторных и дыхательных центров) и периферическими (колебания артериального давления и дыхательные движения) осцилляторами [24]. Эти осцилляторы генерируют ритмические флюктуации залпов в эфферентных нервах, которые проявляются как кратковременные и долговременные осцилляции сердечных периодов.

Анализ этих ритмов позволяет сделать вывод о состоянии и функционировании (а) центральных осцилляторов, (б) симпатической и вагусной эфферентной активности, (с) гуморальных факторов, (d) синусового узла.

Понимание модулирующего воздействия нервных механизмов на синусовый узел улучшилось при спектральном анализе ВСР. Эфферентная вагусная активность создает

основной вклад в высокочастотный компонент, как это видно из клинических и экспериментальных воздействий на вегетативную нервную систему, таких как электрическая стимуляция блуждающих нервов, блокада мускариновых рецепторов и ваготомия [13,14,24]. Более противоречива интерпретация LF компонентов, которые некоторыми авторами рассматриваются [24,78-80] как маркер симпатической модуляции (особенно когда выражается в нормализованных единицах), а другими как параметр, включающий и симпатическое и вагусное влияние [13,81]. Эти расхождения возникли вследствие того, что при некоторых условиях, связанных с симпатическим возбуждением, наблюдается уменьшение абсолютной мощности спектра LF компонента. Важно осознавать, что во время симпатической активации возникающая тахикардия обычно сопровождается значительным снижением общей мощности, тогда как противоположное возникает при вагусной активации. Если спектральные компоненты измеряются в абсолютных единицах (мсек<sup>2</sup>, сек<sup>2</sup>), то изменения в общей мощности спектра влияют на LF и HF в одинаковом направлении и мешают оценке распределения энергии по фракциям. Это объясняет, почему у лежащего на спине субъекта при контролируемом дыхании атропин снижает и LF и HF [14] и почему при физической нагрузке LF значительно снижается [24]. Эта концепция подтверждается примером на рис 3, показывающим спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у здорового обследуемого в положении лежа на спине и при подъеме в вертикальное положение 90 градусов. Вследствие снижения общей мощности LF представляется как оставшаяся неизменной, если выражена в абсолютных единицах. Однако, после нормализации, снижение LF становится очевидным. Сходные результаты применимы к отношению LF/HF [82].

Спектральный анализ 24-часовых записей [24-25] показывает, что у здоровых людей LF и HF, выраженные в нормализованных единицах, отражают циркадианные ритмы и реципрокные флюктуации с более высокими значениями LF в дневное время и HF - ночью. Эти зависимости невозможно выявить, если рассматривать спектр, полученный в результате анализа всего 24-часового периода или усреднять спектры последовательных коротких периодов. В долговременных записях HF и LF компоненты составляют приблизительно 5% от общей мощности спектра. Хотя ULF и VLF компоненты составляют оставшиеся 95% общей мощности, их физиологическое соответствие до сих пор неизвестно.

LF и HF могут возрастать при различных обстоятельствах. Повышение LF (выраженное в нормализованных единицах) наблюдается при пассивном подъеме головного конца до 90\*, вставании, ментальном стрессе, при умеренных физических упражнениях здоровых людей, при умеренной гипотензии, физической активности и окклюзии коронарной артерии или общей сонной артерии у беспородных собак [24,79]. Наоборот, повышение HF вызывается контролируемым дыханием, охлаждением лица и стимуляцией вращением [24,78].

#### *Итоги и рекомендации по интерпретации компонентов ВСР.*

Вагусная активность создает главный вклад в HF компоненту. Расхождения существуют в отношении LF компоненты. В некоторых исследованиях считается, что LF, выраженные в нормализованных единицах, являются косвенным маркером симпатической модуляции, в других исследованиях полагают, что LF отражают как симпатическую, так и вагусную активность. Соответственно отношение LF/HF рассматривается некоторыми исследователями как показатель симпато/вагусного баланса или как показатель симпатической модуляции.

Физиологическая интерпретация самых медленных частотных компонентов (то есть VLF и ULF) требует дальнейшего изучения.

Важно отметить, что ВСР измеряет скорее флюктуации в автономном вегетативном влиянии на сердце, чем средний уровень влияния вегетативной нервной системы. Таким образом, как блокада вегетативных влияний, так и насыщающий высокий уровень симпатического влияния ведут к уменьшению ВСР [28].

#### **Изменения ВСР, относящиеся к некоторым патологиям**

Уменьшение ВСР отмечено при множестве кардиологических и не кардиологических заболеваний [24,78,81,83].

### **Инфаркт миокарда (ИМ).**

Депрессия ВСР после ИМ может отражать понижение вагусного влияния на сердце, что приводит к преобладанию симпатических механизмов и к электрической нестабильности сердца. В острой фазе ИМ снижение среднего квадратичного отклонения нормальных интервалов RR (SDNN - СКОНН) при 24-часовой записи сильно связано с дисфункцией левого желудочка, с пиком подъема креатининфосфокиназы и с классом Killip [84].

Механизм, за счет которого ВСР временно снижается после ИМ и за счет которого подавленная ВСР является предвестником невального ответа на острый ИМ до сих пор не описан, но вероятно он заключается в расстройстве нервной активности кардиального происхождения. Некоторые гипотезы [85] привлекают [включают] кардио - кардиальные симпато-симпатические [86,87] и симпато-вагальные рефлексы [75] и полагают, что изменения в геометрии сокращающегося сердца из-за некротизированных и несокращающихся сегментов могут ненормально увеличить залпы симпатических афферентных волокон из-за механического повреждения чувствительных окончаний [76,87,88]. Это симпатическое возбуждение ослабляет активность вагусных волокон, идущих к синусовому узлу. Другое объяснение, особенно применимое к значительному снижению ВСР, основано на снижении чувствительности клеток синусового узла к нервной модуляции [82,85].

Спектральный анализ ВСР у пациентов, переживших острый ИМ, обнаруживает снижение общей мощности и отдельных спектральных компонент [89]. Таким образом, если мощность LF и HF вычислялась в нормализованных единицах, то увеличенная LF и уменьшенная HF наблюдались как в контролируемых условиях покоя, так и 24-х часовых записях, анализируемых путем множества 5-минутных интервалов [90,91]. Эти изменения показывают сдвиг симпато-вагусного баланса в сторону преобладания симпатикотонии и уменьшенный тонус вагуса. Сходные заключения были получены в результате рассмотрения отношения LF/HF. Существование нарушения механизмов нервного управления отражалось также в снижении вариации день-ночь интервалов RR [91] и спектральных компонент LF и HF [91,92], имевшихся в течении периода от нескольких дней до нескольких недель после острых явлений. У пациентов после ИМ с сильно подавленной ВСР большая часть оставшейся энергии спектра сосредоточена в VLF частотном диапазоне ниже 0,03 Гц, с очень малой HF, связанной с дыханием [93]. Эти характеристики спектрального профиля сходны с наблюдаемыми при сердечной недостаточности или после трансплантации сердца и вероятно отражают как сниженную восприимчивость органа к нервным воздействиям [82] или насыщение синусового узла постоянно высоким симпатическим тонусом [28].

### **Диабетическая нейропатия**

При нейропатии, связанной с сахарным диабетом, характеризуемой алтерацией малых нервных волокон, представляется, что снижение временных параметров ВСР несет не только отрицательную прогностическую информацию, но также предшествует клиническому проявлению нейропатии [94-97]. У больных диабетом без проявлений нейропатии также было обнаружено снижение абсолютной мощности LF и HF при контролируемых условиях [96]. Однако, если рассматривалось отношение LF/HF или LF и HF анализировались в нормализованных единицах, то никаких существенных отличий от нормы не наблюдалось. Таким образом, начальные проявления такой нейропатии вероятно включает в себя обе эфферентные ветви ВНС [96,98].

### **Трансплантация сердца**

Очень низкая ВСР без выраженных спектральных компонент наблюдалась у пациентов с недавно пересаженным сердцем [97,99,100].

Появление дискретных спектральных компонент у некоторых пациентов рассматривается как отражение реиннервации сердца [101]. Эта реиннервация может возникнуть не раньше, чем через 1-2 года после трансплантации и обычно имеет симпатический источник. Правда, корреляция между частотой дыхания и HF компонентом ВСР, наблюдавшаяся у некоторых пациентов с трансплантацией, показывает, что не-невральные механизмы также могут вносить вклад в связанные с дыханием осцилляции ритма [100]. Начальные наблюдения по идентификации пациентов, у которых по изменениям ВСР началось отторжение могли бы представлять клинический интерес, но требуют дальнейшего подтверждения.

### **Дисфункция миокарда**

Понижение ВСР постоянно наблюдалось у пациентов с сердечной недостаточностью [24,78,81,102-106]. В этих условиях, характеризуемых признаками симпатической активации, таких как ускорение сердечного ритма и высокие уровни циркулирующих катехоламинов, связь между изменениями в ВСР и степенью желудочковой дисфункции была спорной [102,104]. Фактически тогда, когда снижение временных оценок казалось параллельным тяжести заболевания, связь между спектральными компонентами и признаками желудочковой дисфункции проявлялись как более сложные. В частности, у большинства пациентов в очень поздней стадии заболевания и с сильно сниженной ВСР, LF компоненты не могли быть выявлены, несмотря на клинические признаки симпатической активации. Таким образом, в условиях, характеризуемых как явное и неопровержимое постоянное симпатическое возбуждение, синусовый узел представляет сильно уменьшенную реактивность к нервным воздействиям [104].

### **Тетраплегия**

Пациенты с хроническим полным высоким повреждением шейного отдела спинного мозга имеют интактные симпатические и вагусные нервные пути, направленные к синусовому узлу. Однако, спинальные симпатические нейроны лишены модулирующего управления и в частности супраспинального ингибирующего влияния барорефлекса. По этой причине такие пациенты представляют уникальную клиническую модель, чтобы оценить вклад супраспинальных механизмов, определяющих симпатическую активность, влияющую на низкочастотные осцилляции ВСР. Сообщалось [107], что невозможно обнаружить никаких LF у пациентов с тетраплегией, чем подтверждалась критическая роль супраспинальных механизмов как определяющих ритм с частотой 0,1 Гц. Однако в двух последних исследованиях выяснилось, что LF компоненту можно выявить в ВСР и в вариабельности артериального давления у некоторых пациентов с тетраплегией [108,109].

Тогда как Koh et al. (108) связывали LF компоненту ВСР с вагусной модуляцией, Guzzetti et al. [109] связывали ту же компоненту с симпатической активностью, из-за задержки с которой LF компонента появлялась после пересечения спинного мозга, полагая, что возникающая спинальная ритмичность способна модулировать симпатические разряды.

### **Модификации ВСР при специфических вмешательствах**

Целесообразность попыток изменения ВСР после ИМ происходит из многочисленных наблюдений, показывающих, что сердечная смертность выше среди больных, перенесших ИМ, у которых более подавлена ВСР [93,110]. Сделан вывод, что воздействие, которое увеличивает ВСР, может быть протективным против сердечной смертности и против внезапной сердечной смерти. Хотя целесообразность изменения ВСР является здоровой, она содержит опасность приводить к неоправданному предположению, что изменение ВСР направлено прямо на защиту сердца, что может быть и не так [111]. Целью является улучшение электрической стабильности сердца, а ВСР является просто индикатором активности ВНС. Несмотря на растущее согласие, что повышение вагусной активности

может быть полезным [112], до сих пор не ясно, насколько вагусная активность (или ее признак) должны повыситься, чтобы обеспечить адекватную защиту.

### **Бета-адренергическая блокада и ВСП**

Данные о влиянии бета-блокаторов на ВСП и постинфарктных больных на удивление скудны [113,114]. Вопреки тому, что наблюдение статистически значимо возрастает, действительные изменения очень скромные. Однако следует отметить, что бета-блокаторы предупреждают подъем LF компоненты, наблюдаемый в утренние часы [114]. У беспородных собак после ИМ бета-блокаторы не изменяют ВСП [115]. Неожиданное наблюдение, что перед ИМ бета-блокаторы увеличивают ВСП только у животных с низким риском постинфарктных летальных аритмий [115] может предложить новые подходы к стратификации постинфарктных рисков.

### **Антиаритмические препараты и ВСП**

Получены данные для нескольких антиаритмических препаратов. Сообщалось, что флекаинид и пропafenон, но не амиодарон уменьшали временные параметры ВСП с хронической желудочковой аритмией [116]. В другом исследовании [117] пропafenон снижал ВСП и уменьшал LF больше, чем HF, что приводило к существенно меньшему отношению LF/HF. Более крупное исследование [118] подтвердило, что флекаинид а также энкаинид и морицизин снижали ВСП у постинфарктных больных, но не нашли связи между изменением ВСП и последующей смертностью. Таким образом некоторые антиаритмические препараты, ассоциирующиеся с повышенной смертностью, могут уменьшать ВСП. Однако неизвестно, имеют ли прямое прогностическое значение эти изменения ВСП.

### **Скополамин и ВСП**

Низкая доза блокаторов мускариновых рецепторов, таких как атропин и скополамин, может вызвать парадоксальное повышение вагусной эфферентной активности, как предполагают при замедлении частоты сердечных сокращений. Различные исследования проверяли влияние трансдермального скополамина на признаки вагусной активности у пациентов с недавним ИМ [119-122] и с застойной сердечной недостаточностью [123]. Скополамин существенно повышает ВСП, которая показывает, что фармакологическое воздействие скополамина на нервную деятельность может эффективно повысить вагусную активность. Однако действие длительного лечения не оценивалось. К тому же низкие дозы скополамина не предотвращают фибрилляцию желудочков во время острой ишемии миокарда у собак после ИМ [124].

### **Тромболизис и ВСП**

Влияние тромболизиса на ВСП (оценивалось по pNN50) было обнаружено у 95 пациентов с острым ИМ [125]. ВСП была выше в течение 90 минут после тромболизиса у пациентов с восстановившейся проходимость относящейся к инфаркту артерии. Однако эти различия становились неочевидными, когда анализировались 24-часовые записи.

### **Тренирующие упражнения и ВСП**

Тренирующие упражнения могут снизить сердечно-сосудистую смертность и внезапную смерть сердечной природы [126]. Регулярные упражнения также способствуют изменению баланса ВСП [127,128]. Недавние экспериментальные исследования, спланированные для оценки влияния тренировок на проявления вагусной активности, позволили одновременно получить информацию об изменениях электрической стабильности сердца [129]. Беспородным собакам с документированным ранее высоким риском возникновения

желудочковых фибрилляций во время ишемии миокарда были назначены в течение 6 недель ежедневные тренировки с последующим отдыхом в клетке [129]. После тренировок ВСП (SDNN) повысилась на 74% и все животные пережили новый ишемический тест. Тренировки могут также ускорить восстановление физиологического симпато-вагусного взаимодействия, как показано на пациентах после ИМ [130].

### **Клиническое использование вариабельности сердечного ритма.**

Хотя ВСП и являлась объектом многочисленных клинических исследований широкого спектра кардиологических и не кардиологических заболеваний и клинических состояний, но общий консенсус по практическому использованию ВСП во взрослой медицине был достигнут только в двух клинических случаях. Пониженная ВСП может использоваться для предсказания риска после острого инфаркта миокарда (ИМ) и как ранний признак диабетической нейропатии.

#### **Оценка риска после острого инфаркта миокарда.**

Наблюдение [12], что у пациентов с острым ИМ отсутствие дыхательной синусовой аритмии связано с повышенной больничной смертностью, представляет первое из большого числа сообщений [16,93, 131] которые продемонстрировали прогностическое значение ВСП для идентификации пациентов с высоким риском.

Подавленная ВСП является мощным прогнозом смертности и аритмических явлений (например желудочковой тахикардии) у пациентов с острым ИМ [16,131]. Прогностическое значение ВСП не зависит от других факторов, используемых для стратификации рисков, таких как уменьшенная фракция выброса левого желудочка, повышенная желудочковая эктопическая активность и присутствие поздних желудочковых потенциалов. По прогнозы всех случаев смертности значение ВСП аналогично фракции выброса левого желудочка, но имеет превосходство по сравнению с ней в предсказании аритмических событий (внезапная сердечная смерть и желудочковая тахикардия) [131]. Это породило заблуждение, что ВСП позволяет более строго прогнозировать аритмическую смертность, чем не аритмическую. Однако, явных различий в ВСП у пациентов, пострадавших от внезапной, так и не внезапной сердечной смертности после острого инфаркта миокарда не наблюдалось. Тем не менее, это может быть вызвано природой определения «внезапная сердечная смерть» [132], в которое необходимо включить не только пациентов с внезапной аритмической смертью, но также пациентов с фатальными повторными инфарктами и другими сердечно сосудистыми явлениями.

Значение временных и частотных параметров было полностью оценено в нескольких независимых исследованиях, но из-за использования оптимальных ограниченных значений, описывающих нормальную и сниженную ВСП эти последовательности могут слегка переоценивать прогностическую роль ВСП. Тем не менее доверительные интервалы, этих ограниченных значений скорее заужены из-за размеров обследованной популяции. Таким образом, полученные ограниченные показатели 24-х часовых оценок ВСП, то есть  $SDNN < 50$  мсек. и треугольный индекс  $VSP < 15$  для сильно пониженной ВСП или  $SDNN < 100$  мсек. и треугольный индекс  $< 20$  для средне пониженной ВСП, вероятно, широко применимы.

Не известно, можно ли различные показатели ВСП (например, оценки кратковременных и долговременных компонент) скомбинировать в многопараметрические отношения, чтобы улучшить стратификацию постинфарктных рисков. Однако, по общему мнению, комбинация других показателей ВСП с оценкой 24-часовой ВСП, вероятно, избыточна.

### **Патофизиологическое рассмотрение**

До сих пор не обосновано, является ли ВСП частью механизма повышенной постинфарктной смертности или просто признаком плохого прогноза. Получены данные показывающие, что сниженная ВСП является не просто отражением симпатического переутомления или вагусной блокады, вследствие плохой работы желудочков, но также и

отражает сниженную вагусную активность, которая строго связана с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной сердечной смертью [112].

### **Оценка ВСП для стратификации риска после острого инфаркта миокарда**

Традиционно, ВСП используемая для стратификации риска после ИМ оценивалась по 24-часовым записям ВСП, оценка полученная по кратковременным записям ЭКГ так же несет прогностическую информацию по стратификации рисков после ИМ, но является ли она столь же надежной как по 24-часовым записям пока не ясно [133-135]. ВСП, полученная по кратковременным записям понижена у пациентов с высоким риском; прогностическое значение пониженной ВСП повышается с увеличением длины записи. Т.о., использование номинальной 24-часовой записи можно рекомендовать для исследований стратификации рисков после ИМ. С другой стороны, оценку ВСП по кратковременным записям можно рекомендовать для первоначального скрининга выживаемости при остром ИМ [136]. Такая оценка имеет сходную чувствительность, но более низкую прогностическую значимость для пациентов с высоким риском по сравнению с 24-часовой ВСП. Спектральный анализ ВСП у переживших ИМ пациентов показывает, что ULF и VLF несут наибольшее прогностическое значение [93]. Т.к. физиологическое объяснение этих компонент неизвестно и эти компоненты составляют до 95% общей мощности, которую легко оценивать временными методами, то использование отдельных спектральных компонент ВСП для стратификации рисков после ИМ, не более надежно, чем временные методы, оценивающие общую ВСП.

### **Развитие ВСП после острого ИМ**

Время после ИМ, в которое пониженная ВСП достигает наивысшего прогностического значения до сих пор полностью не определено. Тем не менее, достигнут общий консенсус, что ВСП должна оцениваться перед выпиской из больницы, т.е. приблизительно через неделю после инфаркта. Такая рекомендация так же хорошо вписывается в общую практику ведения больных острым ИМ.

ВСП понижается сразу после ИМ и начинает восстанавливаться через несколько недель и максимально, но не полностью восстанавливается через 6-12 месяцев после ИМ [91-137]. Оценка ВСП на ранней стадии ИМ (2-3 дня после острого ИМ) [84] и перед выпиской из больницы (через 1-3 недели после острого ИМ) несет важную прогностическую информацию. Оценка ВСП, полученная позже (через 1 год) после острого ИМ, так же предсказывает будущую смертность [138]. Данные полученные на животных, позволяют считать, что скорость восстановления ВСП после ИМ коррелирует с последующим риском [115].

### **Использование ВСП для многофакторной стратификации рисков.**

Прогностическое значение только ВСП скромное, но объединение с другими методами существенно улучшает ее прогностическую значимость в клинически важном диапазоне чувствительности (с 25% до 75%) для сердечной смертности и аритмических явлений (рис.9).

Улучшение точности положительного предсказания внутри диапазона чувствительности сообщалось при объединении ВСП со средней ЧСС, фракцией выброса левого желудочка, частотой желудочковой эктопической активности, параметрами ЭКГ высокого разрешения (например, наличие и отсутствие поздних потенциалов) и клинических оценок [139]. Однако, неизвестно какое практическое значение имеют другие факторы стратификации и каковы их возможности при объединении с ВСП для многофакторной стратификации рисков.

Необходимо провести систематически многофакторные исследования стратификации постинфарктных рисков, для того чтобы достигнуть консенсус и для того чтобы можно было рекомендовать объединение ВСП с другими показателями с доказанной прогностической значимостью. Многие аспекты, которые не имеют значения при одновариантной стратификации рисков требуют проверки: не очевидно, являются ли

отдельные параметры, полученные в одновариантных исследованиях, фактором индивидуального риска при использовании его в многовариантных вариациях. Различные многовариантные комбинации вероятно требуют, оптимизации прогностической точности в различных диапазонах чувствительности. Пошаговая стратегия должна быть использована чтобы выявить оптимальную последовательность проведения отдельных тестов для многофакторных стратификаций.

### **Заключение и рекомендации по интерпретации прогностического значения пониженной ВСП после острого ИМ**

Следующие факторы должны учитываться, когда используются оценки ВСП в клинических исследованиях и пробах, определяющих выживаемость при остром ИМ. Пониженная ВСП предсказывает смертности независимо от других факторов риска. Достигнут общий консенсус, что ВСП должна быть оценена приблизительно через одну неделю после возникновения инфаркта. Хотя, оценка ВСП по кратковременной записи несет прогностическую информацию, но оценка ВСП по номинальной 24-часовой записи строже предсказывает риск. Оценка ВСП по кратковременной записи может использоваться для начального скрининга всех перенесших острый ИМ.

Пока не обнаружено оценок ВСП, дающих лучшую прогностическую информацию, чем временные оценки общей ВСП ( т.е. SDNN или треугольный индекс). Другие оценки, например, ULF полного 24-часового спектрального анализа работает так же хорошо. Группа наибольшего риска может быть выделена по порогу: SDNN<50 мсек. и треугольный индекс <15 мсек.

Для клинически значимого диапазона чувствительности прогностическое значение одной ВСП скромное, хотя оно и выше чем у любого другого известного фактора риска. Чтобы улучшить прогностические возможности, ВСП может быть скомбинирована с другими факторами. Однако, оптимальный набор факторов риска и соответствующие пределы до сих пор не найдены.

### **Оценка диабетической нейропатии**

Как осложнение сахарного диабета нейропатия вегетативной нервной системы характеризуется ранним и обширным поражением малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического тракта [140]. Его клинические проявления полностью связаны с функциональными нарушениями и включают: постуральную (связанную с положением тела) гипотензию персистентную тахикардию, диабетические кризы, гастропарезы и т.д.

С момента клинического обнаружения проявлений диабетической нейропатии ВНС (DAN - diabetic autonomic neuropathy) 5-летняя смертность оценивается приблизительно в 50% [141]. Т.о. ранняя доклиническая диагностика ВНС имеет важное значение для стратификации рисков и дальнейшего наблюдения. Доказано, что анализ кратковременных и долговременных ВСП полезен для выявления DAN [96, 142-147].

Для пациентов с установленной DAN или с подозрением на нее можно использовать три метода оценки ВСП: (а) простой метод RR интервалов; (б) долговременные измерения во временной области, которые более чувствительны и воспроизводимы, чем кратковременные тесты; (в) частотный анализ кратковременных записей, полученных в неизменных условиях, которые полезны для разделения симпатических и парасимпатических нарушений.

### **Долговременные оценки во временной области.**

ВСП, полученная по 24-часовой Холтеровской записи более чувствительна, чем простые тесты (проба Вальсальвы, ортостатический тест и глубокое дыхание [11] ) для выявления DAN. Больше всего опыта накоплено на основе оценок NN50 [144] и SDDSD (см. Табл. 1.) [145]. Используя отсчеты NN50 было получено с достоверной вероятностью 95% снижение общего числа отсчетов с 500 до 2000 в зависимости от возраста, т.е. около половины пациентов с диабетом должны демонстрировать ненормально низкие отсчеты за

24 часа. Более того, существует строгая корреляция между долей пациентов с ненормальным числом отсчетов и степенью нейропатии определенной по обусловленным оценкам..

Кроме повышенной чувствительности, эти 24-часовые оценки сильно коррелируют с другими оценками ВСП и являются воспроизводимыми и стабильными во времени. Сходно с выживанием больных инфарктом миокарда, пациенты с DAN, также, предрасположены к плохим исходам, таким, как внезапная смерть, но еще необходимо подтвердить несут ли оценки ВСП прогностическую информацию среди диабетиков.

### **Измерения в частотной области.**

Следующие отклонения от нормы в частотном анализе ВСП связаны с DAN (а) сниженная мощность всех спектральных полос, являющаяся наиболее общим признаком [96,146-148], (в) слабое повышение LF при вставании, которое отражает ослабленный симпатический отклик или пониженную чувствительность барорецепторов [96,147], (с) ненормально низкая общая мощность с неизменным отношением LF/HF [96] и (d) левонаправленный сдвиг центральной частоты LF, физиологическое значение которого требует дальнейших исследований [147].

При развитом нейропатическом состоянии, спектр мощности в положении лежа часто показывает очень низкие амплитуды всех спектральных компонент, делая трудным разделение сигнала и шума [96,146,147]. Тем более, рекомендуется, чтобы такие пробы, как вставание или ортостатическая были включены. Другой способ преодолеть низкое отношение сигнала к шуму - использовать когерентную функцию, которая использует общую мощность когерентную с частотной полосой [146].

### **Другой клинический потенциал.**

Отдельные исследования ВСП при других кардиологических заболеваниях перечислены в табл. 4.

## **Будущие возможности**

### **Развитие измерений ВСП.**

Доступные в настоящее время временные методы преимущественно использованные для оценки долговременных профилей ВСП, вероятно, достаточны для этих целей. Улучшение возможно, особенно, в области численной робастности (устойчивости). Современные непараметрические и параметрические спектральные методы, вероятно, достаточны для анализа кратковременных записей ЭКГ без проходящих изменений модуляции сердечного ритма.

Помимо необходимости разработать численно устойчивые методы подходящие для полностью автоматизированного анализа (в этом направлении можно использовать только геометрический метод), следующие три направления заслуживают внимания.

### **Динамика и проходящие изменения ВСП.**

Существующие возможности по описанию и численные оценки динамики последовательности RR интервалов и проходящих изменений ВСП отрывочны и до сих пор требуют математической разработки. Однако, можно предположить, что подходящая оценка динамики ВСП приведет к реальному улучшению нашего понимания модуляции сердечного ритма и его физиологического и патофизиологического объяснения.

Пока неясно, будут ли методы нелинейной динамики пригодны для измерения проходящих изменений RR интервалов или новые математические модели и алгоритмические концепции потребуются для создания принципов измерений более близких к физиологической природе сердечных периодограмм. В любом случае, задача

оценки проходящих измерений ВСР кажется более важной, чем дальнейшее улучшение принятой технологии для анализа модуляции сердечного ритма в стабильной стадии.

### **PP и RR интервалы.**

Мало известно о связи между PP и RR модуляцией ВСР. По этим причинам, последовательность PP интервалов, так же должна быть исследована [168]. К сожалению, точное нахождение реперной точки Р пика почти невозможно на основе поверхностной ЭКГ, регистрируемой с использованием обычной технологии. Однако, развитие технологии могло бы позволить исследовать вариабельность PP и RR интервалов в будущих экспериментах.

### **Многосигнальный анализ.**

Модуляция сердечного ритма возникает в действительности не только в результате воздействия регуляторных механизмов ВНС. Существующее в настоящее время коммерческое и некоммерческое оборудование позволяет одновременно записывать ЭКГ, дыхание, давление крови и т.д. Однако, не смотря на простоту регистрации этих сигналов, никаких широко принятых детальных методов многосигнального анализа не существует.

Каждый сигнал может быть проанализирован отдельно, например, при помощи параметрического спектрального анализа и результаты анализа сравнены. Совместный анализ физиологических сигналов позволит оценить свойства совокупности [169-174].

### **Исследование необходимые для улучшения физиологического толкования.**

Усилия должны быть направлены на поиск физиологических объяснений и биологических связей различных оценок ВСР. В некоторых случаях, например, при толковании HF компоненты, оно было достигнуто. В других случаях, например, при толковании VLF и ULF компонент, физиологическое объяснение пока не получено.

Неопределенность ограничивает возможности интерпретации связи между этими оценками и риском сердечных проявлений. Возможность использовать признаки активности ВНС очень притягательна. Однако, пока найдена надежная связь между оценками ВСР и сердечными проявлениями, что вызывает связанную с этим опасность концентрации терапевтических воздействий на признаки [111,112]. Это может привести к некорректным предложениям и серьезным ошибкам интерпретации.

## **Возможности будущего клинического использования**

### **Нормальные стандарты.**

Чтобы создать нормальные стандарты ВСР для различных возрастных и половых групп, необходимо проведение исследования на больших популяциях с долговременным отслеживанием их состояния. Недавно исследователи из Фремингхемского сердечного центра опубликовали временные и частотные оценки ВСР у 736 пожилых людей и их связь со всеми случаями в последующие 4 года [175]. В этих исследованиях сделан вывод, что ВСР дает независимо более точную прогностическую информацию, чем другие традиционные факторы риска. Должны быть выполнены дополнительные исследования ВСР на популяциях, включающих весь возрастной спектр мужчин и женщин.

### **Физиологические явления.**

Представляло бы интерес оценить ВСР при различных циркадианных ритмах, таких как нормальный цикл день-ночь, устоявшийся обратный цикл день-ночь (вечер - ночная работа), временно изменяющиеся циклы день-ночь, которые могут возникать во время путешествий. Вариации активности ВНС, возникающие во время различных стадий сна, включая фазу быстрого движения глаз, были изучены только у нескольких пациентов. У нормальных

людей HF вагусная компонента спектра мощности увеличивалась, но не во время фазы быстрого движения глаз, тогда как у постинфарктных пациентов это увеличение отсутствовало [176].

Реакция ВНС на спортивные тренировки и физические упражнения для реабилитации после различных заболеваний может служить для оценки результатов восстановления. Данные по ВСП, должны быть полезны для понимания хронологических аспектов тренировок и определения наступления времени оптимального восстановления по отношению к влиянию ВНС на сердце. Также, ВСП может нести важную информацию по дизадаптации организма при ограниченной подвижности и невесомости, которые сопровождают космический полет.

### **Фармакологические реакции.**

Многие лекарственные препараты действуют прямо или косвенно на ВНС, поэтому ВСП можно использовать для исследования влияния различных факторов на симпатическую и парасимпатическую активность. Известно, что парасимпатическая блокада полной дозой атропина вызывает значительное снижение ВСП. Малая доза скополамина оказывает ваготоническое влияние, которое ассоциируется с повышенной ВСП, особенно в HF диапазоне.  $\beta$ -адренергическая блокада вызывает увеличение ВСП и снижение LF компоненты [15], выраженной в нормализованных единицах.

Необходимо провести значительно больше исследований, чтобы понять эффекты и клиническое значение изменившегося ваготонического и адренергического тона на общую мощность ВСП и его различных компонентов при заболевании и его отсутствии.

В настоящее время существуют некоторые данные по влиянию блокаторов кальцевых каналов, седативных препаратов, анхиолитиков, анальгетиков, анаэстетиков, антиаритмических препаратов, наркотиков и химиотерапевтических агентов, таких как vincristine и doxorubicin на ВСП.

### **Предсказание рисков.**

Временные и частотные оценки ВСП, вычисленные по длинным 24-часовым или коротким от 2 до 15-мин записям ЭКГ использовались для предсказания продолжительности жизни после острого ИМ, а также рисков всех видов смертности и внезапной сердечной смерти у пациентов со структурными заболеваниями сердца [162,163,177] и большого числа других патофизиологических состояний [177]. Используя диагностические инструменты, которые могут оценить ВСП вместе с частотой и сложностью желудочковых аритмий, усредненной ЭКГ, изменениями ST сегмента и однородностью реполяризации можно будет существенно улучшить идентификацию пациентов с риском внезапной смерти и аритмических явлений. Проспективные исследования необходимы для того, чтобы оценить чувствительность, значимость и прогностическую точность комбинированных тестов.

Зародышевая и неонатальная вариабельность сердечного ритма является важной областью исследований, т.к. должна дать раннюю информацию о зародышевых и неонатальных катастрофах и идентифицировать их с синдромом внезапной детской смерти. Большинство из предварительных работ в этой области было выполнено в начале 80-х годов, перед тем, как методы спектрального анализа стали использоваться. Наблюдение за созреванием ВНС в развивающемся плоде также возможно на основе применения этих методов.

### **Механизмы заболеваний.**

Плодородная область исследований- использовать методы ВСП для обследования роли изменения ВНС в механизмах заболевания, особенно таких условий в которых симпато-вагусные факторы, кажется, играют важную роль.

Недавние работы показали, что изменения в иннервации вегетативной нервной системой развивающегося сердца могут вызвать некоторые формы синдрома удлиненного QT

сегмента [178]. Исследования ВСР у плода беременных женщин с этими нарушениями возможны и должны быть очень информативны [179].

Роль вегетативной нервной системы в сущности гипертензии являются важной областью исследований [180]. Вопрос, касающийся первичной или вторичной роли увеличенной симпатической активности в сущности гипертензии должен быть разрешен путем долговременных исследований субъектов у которых сначала нормотензия. Является ли гипертензия результатом подавленной симпатической активности с измененным воздействием нервных регуляторных механизмов?

Некоторые первичные неврологические нарушения, включая болезнь Паркинсона, множественный склероз, синдром Guillan-Barre, ортостатическая гипотензия типа Shy-Drager связаны с измененной функцией ВНС. При некоторых из этих нарушений, изменения в ВСР могут использоваться для раннего выявления состояния и могут быть полезны для оценки скорости прогрессирования заболевания или эффективности терапевтического воздействия. Возможно, аналогичный подход может быть полезен для оценки вторичных неврологических нарушений, которые сопровождают сахарный диабет, алкоголизм и повреждения спинного мозга.

### **Заключение.**

Вариабельность сердечного ритма имеет значительный потенциал для понимания роли активности вегетативной нервной системы у нормальных здоровых людей и у пациентов с различными сердечно-сосудистыми и не сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование вариабельности сердечного ритма должно улучшить наше понимание физиологических механизмов, действия лекарств и механизмов заболеваний. Большие проспективные исследования необходимы, чтобы определить чувствительность, значимость и прогностическую ценность вариабельности сердечного ритма для идентификации лиц, подверженных рискам последующих заболеваний и смертельных событий.