

## **ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.12-008.318-036.8:616.12-008.46

DOI: 10.15275/kreatkard.2015.03.04

### **Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности**

*А.М. Алиева<sup>1,2</sup>, Н.И. Булаева<sup>1</sup>, О.И. Громова<sup>1</sup>, Е.З. Голухова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН; Литовский бульвар, 1А, Москва, 117593, Российская Федерация

Алиева Амина Магомедовна, докторант, врач-кардиолог, e-mail: amisha\_alieva@mail.ru;

Булаева Наида Ибадулаевна, ст. науч. сотр., кардиолог;

Громова Ольга Игоревна, науч. сотр., кардиолог;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделением

Многочисленные исследования доказали существование связи между состоянием вегетативной регуляции сердечного ритма и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. К настоящему времени накоплен достаточный опыт изучения вариабельности сердечного ритма у больных с различной сердечно-сосудистой, эндокринной, неврологической и другой патологией. Данный обзор литературы раскрывает клиническую роль анализа вариабельности сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности при оценке вегетативного статуса, а также прогнозирования внезапной сердечной смерти у данной категории больных.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность; вариабельность сердечного ритма; ишемическая болезнь сердца; внезапная сердечная смерть.

### **Heart rhythm variability in assessment of clinical state and prognosis in congestive heart failure**

*A.M. Alieva<sup>1,2</sup>, N.I. Bulaeva<sup>1</sup>, O.I. Gromova<sup>1</sup>, E.Z. Golukhova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

<sup>2</sup> Central clinical hospital of Russian Academy of Sciences; Litovskiy bul'var, 1A, Moscow, 117593, Russian Federation

Alieva Amina Magomedovna, Doctoral Candidate, Cardiologist, e-mail: amisha\_alieva@mail.ru;

Bulaeva Naida Ibadulaevna, Senior Research Associate, Cardiologist;

Gromova Ol'ga Igorevna, Research Associate, Cardiologist;

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Department

Many studies revealed the relationship between heart rate autonomic regulation and cardiovascular mortality. A number of studies examined heart rate variability in patients with cardiovascular, endocrine, neurological and other disorders. This review reveals the role of heart rate variability and vegetative status in patients with chronic heart failure, including in prediction of sudden cardiac death.

*Key words:* chronic heart failure; heart rate variability; ischemic heart disease; sudden cardiac death.

Несмотря на значительные достижения последних лет в изучении механизмов и поиска эффективных способов лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не теряет лидирующих позиций как одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. По разным данным, 27–50% пациентов с ХСН умирают внезапно, остальные (за исключением некардиальных причин) – вследствие прогрессирующей дисфункции миокарда [2]. Известно, что риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз превышает таковой в общей популяции [3].

Прогноз при ХСН определяется совокупностью различных показателей, прямо или косвенно оказывающих влияние на выживаемость пациентов. Ведущими в настоящее время признаны: этиология, функциональный класс (ФК) и степень снижения толерантности к физической нагрузке, структурно-геометрические изменения и фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ), состояние вегетативной нервной системы (ВНС), центральной и периферической гемодинамики, нарушения сердечного ритма и проводимое лечение [4–6].

Изучена связь между автономной регуляцией сердечной деятельности и кардиальной смертностью. Доказано, что ригидные ритмы – ритмы с небольшой изменчивостью встречаются при нарушениях вегетативного тонуса и повреждении пейсмекерных клеток синусного узла. В исследовании Североамериканской многоцентровой группы, включившем пациентов, которые перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), было показано, что низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) в большей степени коррелирует с риском развития внезапной смерти, чем такие общепринятые показатели клинической тяжести пациента, как фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), желудочковые нарушения ритма, степень толерантности к физической нагрузке [7, 8]. Полученные результаты явились поводом

для активного изучения ВСР при различной патологии [9–14]. Популярность этой методики обусловлена достаточно высокой прогностической значимостью результатов при относительной простоте исследования. Стандарты расчета ВСР были разработаны еще в 1996 г. Рабочей группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [15].

С патофизиологической точки зрения ВСР отражает регуляторное влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС на синусный узел сердца. В состоянии покоя отмечается относительный баланс вегетативного тонуса, когда воздействие на сердце обоих отделов ВНС уравновешено. Как известно, эмоциональный стресс или физическая нагрузка сопровождаются увеличением активности симпатического отдела ВНС, тогда как сон или пищеварение приводят к преобладанию парасимпатического влияния. Суточные колебания вегетативного тонуса характеризуются дневным повышением симпатических влияний на сердце и ночным – парасимпатических, таким образом, происходит вегетативная регуляция системы кровообращения в соответствии с потребностями организма [16].

Самые высокие показатели вариабельности ритма наблюдаются у молодых людей без сердечно-сосудистых заболеваний. По мере старения автономное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) ослабевает, постепенно происходит дезинтеграция вегетативной регуляции работы сердца. Этот факт коррелирует с результатами экспериментальных исследований, показавших ослабление функциональных связей между отделами центральной нервной системы (ЦНС) у возрастных животных [17]. Данные, полученные в ряде исследований [17, 18], свидетельствуют об ослаблении воздействия вегетативной нервной системы на ССС с возрастом, при этом ослабление парасимпатических влияний на сердце происходит более динамично.

Таким образом, у пожилых людей на фоне общего снижения вегетативного тонуса отмечается преобладание симпатического влияния, которое, как известно, создает предпосылки для ухудшения коронарного кровотока, а также развития аритмий [19, 20].

Вариабельность интервалов между синусовыми комплексами (зубцами *R*) может быть проанализирована при кратковременной или долговременной (в течение 24 ч и более) записях ЭКГ [16, 21]. На сегодняшний день известны временной (time domain), частотный (frequency domain), или спектральный, анализ ВСП [15, 21, 22], а также геометрический и нелинейный анализы [10].

Временной анализ ВСП представляет собой статистический анализ изменений продолжительности последовательных интервалов *R–R* (или NN) на синусовом ритме [15]. При статистическом анализе ритмограммы рассчитываются два типа параметров: длительность интервалов NN и разность в продолжительности соседних интервалов NN. Для анализа длительностей интервалов NN вычисляют следующие показатели: SDNN, SDANN, SDNN index. Для анализа изменчивости соседних интервалов NN, как правило, вычисляют: NN50, pNN50, RMSSD. Показатель SDNN (мс) отражает стандартное отклонение длительностей интервалов NN за все время мониторирования ЭКГ; SDANN (мс) отражает стандартное отклонение продолжительностей усредненных интервалов NN за каждые 5 мин регистрации; SDNN index (мс) – средняя величина стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам периода мониторирования; NN50 – число пар последовательных интервалов NN, которые отличаются более чем на 50 мс за весь период мониторирования; PNN50 (%) – доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов NN; RMSSD (мс) – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN [15].

Особое значение имеет оценка стандартного отклонения от средней продолжительности синусовых интервалов за период мониторирования ЭКГ (SDNN), который является интегральным показателем, характеризует ВСП в целом и зависит от симпатического и парасимпатического влияния [15]. У больных, перенесших в прошлом ИМ, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ИБС, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом или имеющих гипертрофию миокарда ЛЖ (ГМЛЖ), все показатели ВСП снижаются относительно нормальных значений [12, 23–25].

Все перечисленные выше показатели зависят от длительности мониторирования ЭКГ, а также от времени суток и условий, при которых производилась запись. Так, в норме в течение 1 ч значение NN50 во время физической нагрузки варьирует в пределах 150–250, а во время сна – 350–450. Таким образом, при сравнении результатов анализа ВСП целесообразно учитывать запись, полученную в одно и то же время суток и при сходной активности. В связи с этим наиболее информативным является сопоставление параметров ВСП, рассчитанных в течение 24 ч ЭКГ-мониторирования [21, 22, 26, 27]. Помимо этого, показатели ВСП, полученные при длительной регистрации ЭКГ, являются более стабильными, поэтому лучше всего подходят для оценки терапии [24]. Следует отметить, что вышеперечисленные параметры ВСП до сих пор не стандартизованы, поэтому многие исследователи рассчитывают собственные пороговые значения для каждого из них.

Так, J.T. Bigger и соавт. рассчитали следующие нормальные характеристики ВСП: SDNN  $141 \pm 38$  мс, SDNN index  $54 \pm 15$  мс, SDANN index  $127 \pm 35$  мс, RMSSD  $27 \pm 12$  мс, триангулярный индекс (TI)  $37 \pm 15$ , pNN50  $9 \pm 7\%$ . Для ишемических пациентов эти же авторы получили следующие средние значения: SDNN  $112 \pm 40$  мс, SDNN index  $46 \pm 18$  мс, SDANN index  $99 \pm 38$  мс, RMSSD

28±15 мс, рNN50 10±11%; В группе постинфарктных больных величины показателей ВСР составили: SDNN 81±30 мс, SDNN index 35±16 мс, SDANN index 70±27 мс, RMSSD 23±12 мс, рNN50 7±9% [7, 15].

В результате Фрамингемского популяционного исследования, выполненного в 1996 г. и включившего 2501 человека без признаков заболеваний сердца, были получены следующие значения показателей ВСР: SDNN 91±29 мс, RMSSD 33±17 мс, 100%-рNN50 93±98 [27, 28]. Н.В. Шитова и соавт. [25] предложили следующие показатели ВСР, рассчитанные при холтеровском мониторировании (ХМ ЭКГ), у пациентов, страдающих ИБС: SDNN 99,4±10,8 мс, RMSSD 19,7±2 мс, рNN50 3,7±0,9%. По данным исследования Р.М. Баевского и соавт. [23], показатели ВСР в группе нормы составили: SDNN 59,8±5,3 мс, RMSSD 42,2±6,1 мс, рNN50 21,1±5,1%); тогда как в группе артериальной гипертензии – SDNN 38,1±4,1 мс, RMSSD 25,2±3,3 мс, рNN50 7,6±2,7%.

По данным С.А. Бойцова и соавт. [27], обследовавших 393 человека, не имеющих манифестной сердечно-сосудистой патологии, в возрасте 18–65 лет, нормативы временных показателей суточной ВСР для трех возрастных категорий следующие: 18–35 лет – SDNN 135–218 мс, SDANN 1397–4142 мс, SDNN index 1135–3218 мс, RMSSD 24–64 мс, рNN50 8–36%; 35–48 лет SDNN 112–192 мс, SDANN 1057–2618 мс, SDNN index 781–2147 мс, RMSSD 15–35 мс, рNN50 1–17%; старше 48 лет – SDNN 103–187 мс, SDANN 937–2588 мс, SDNN index 712–2107 мс, RMSSD 12–34 мс, рNN50 0–15%.

При сопоставлении данных различных авторов обращает на себя внимание большой разброс показателей нормы для временных параметров.

Спектральные методы используют с целью определения вклада периодических изменений в общий тренд ЧСС. Анализируется так называемая мощность колеба-

ний ЭКГ для каждого выявленного периода. По соотношению мощностей различных компонентов спектра судят о влиянии каждого из звеньев ВНС – симпатического и парасимпатического – на колебания сердечного ритма [29–31].

Применяются следующие показатели спектральной мощности [15]:

1) высокочастотный (high frequency – HF). Мощность в этом частотном диапазоне определяется в основном парасимпатическим влиянием и обусловлена дыхательной аритмией;

2) низкочастотный (low frequency – LF). На мощность в этом диапазоне оказывает влияние изменение тонуса обеих составляющих ВНС – симпатической и парасимпатической. Согласно данным большинства исследований, мощность низкочастотного компонента отражает уровень симпатического тонуса ВНС;

3) индекс LF/HF. Является маркером соотношения симпатического и парасимпатического воздействий на сердечно-сосудистую систему;

4) очень низкочастотный (very low frequency – VLF) и ультранизкочастотный (ultra low frequency – ULF). Физиологическое значение этих частотных компонентов до сих пор неизвестно;

5) полный спектр частот (total frequency – TF).

Спектральные методы используют только для анализа кратковременных участков ЭКГ (в течение 2–10 мин) [26], поскольку получаемые параметры имеют значение лишь при четком соблюдении всех требований к анализируемой последовательности R–R. С математической точки зрения это требование носит название стационарность процесса. Так как при исследовании сердечного ритма за 24 ч стационарность процесса *a priori* не выполняема, анализ спектральных параметров ВСР в течение суток также нецелесообразен [32]. В норме спектральные показатели ВСР (в течение 5 мин в положении больного лежа на спине) составляют в среднем: общая энергия –

$3466 \pm 1018$  мс, LF –  $1170 \pm 416$  мс, HF –  $975 \pm 203$  мс, LF/HF – 1,5–2,0 [15].

Остается дискуссионным вопрос о том, какие методы оценки ВСП – спектральные или временные – имеют большее прогностическое значение. По материалам конгрессов Европейского общества кардиологов [32], а также по данным российских авторов [24, 26], вопрос остается спорным. По мнению R. Pedretti и соавт. [33], J. Vigger и соавт. [7], у пациентов, перенесших в прошлом ИМ, спектральный анализ ритмограммы имеет большую прогностическую ценность, чем временной. R. Kleiger и соавт. [8] продемонстрировали, что значение SDNN, рассчитанное в течение суточного мониторинга в первые 11 дней после острого ИМ, влияло на прогноз заболевания в течение последующего 31 мес наблюдения. P. Gibelin и соавт. [34] отдают предпочтение временному анализу изменчивости ритма в отношении прогноза летальности у пациентов с ХСН. M. Loriccio и соавт. [35] пришли к выводу, что риск внезапной сердечной смерти или развития ИМ при нестабильной стенокардии повышается в 4 раза при SDANN ниже 70 мс. Согласно исследованию Е.З. Голуховой и соавт. [9], у больных ИБС наилучшими прогностическими показателями в отношении развития желудочковых аритмий были значения спектрального анализа ВСП (LF и HF).

Разработка геометрических способов анализа ритмограммы обусловлена потребностью в анализе ВСП при суточном мониторинговании ЭКГ. При холтеровском мониторинговании ЭКГ анализ зачастую усложняется наличием того или иного количества артефактов. При этом расчет продолжительности интервалов  $R-R$  может быть выполнен неверно, что способно привести к неточным заключениям. Определение ВСП при помощи геометрических методов основано на построении некой геометрической формы на основе данных ритмограммы. В клинике, как правило, применяют методики построения гисто-

грамм распределения интервалов  $R-R$ , гистограмм разностей между соседними комплексами, кроме того, построение графиков Пуанкаре и кривых Лоренца. Последние отражают зависимость каждого последующего нормального синусового комплекса от предыдущего. Выделяют три способа оценки ВСП на основании полученных геометрических форм [9].

1. Измерение размеров полученной геометрической фигуры, а именно: ширина и высота гистограммы, отношение которых носит название триангулярного индекса (triangular HRV index). Последний рассчитывается как отношение интеграла плотности распределения  $R-R$  (за все время мониторингования) к максимальной плотности распределения.

2. Аппроксимация полученной геометрической формы некой математической фигурой, параметры которой затем рассчитываются с целью анализа ВСП.

3. Классификация геометрических форм на различные категории, среди которых находят подобную полученной при анализе форме (различают, например, такие формы диаграмм Пуанкаре, как эллипсоидная, булавовидная, шарообразная и т. д.).

Преимуществом геометрических методов является возможность оценки ВСП при записи ЭКГ неудовлетворительного качества, когда временной или спектральный анализ применить невозможно. Недостатком является невысокая точность и приблизительный характер оценки. Именно поэтому областью применения рассматриваемых методик является анализ данных ХМ ЭКГ [9].

Нелинейный анализ для изучения ВСП использует представление о сердце как о некоторой сложной системе с большим количеством внутренних и внешних связей. Изменение параметров системы, утрата ею определенных связей соотносится с изменением регуляторных влияний со стороны автономной нервной системы. Математические теории, лежащие в основе данного вида анализа ВСП, сложны для

врача, не имеющего представления о теории хаоса, квантовой механики и т. д. По-видимому, это и обусловило относительно небольшое число публикаций по данному разделу [9].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт изучения ВСП у больных различной кардиальной и экстракардиальной (эндокринной, неврологической и другой) патологиями. Чаще всего ВСП изучается у больных ИБС или СН. При анализе во временной и частотной областях отмечается снижение ВСП у больных с СН в сравнении со здоровыми, что хорошо прослеживается при суточном ХМ ЭКГ. Эти методики демонстрируют снижение ВСП у таких больных независимо от наличия желудочковых аритмий [36].

Большое количество работ направлено на оценку тяжести ХСН при помощи анализа ВСП. Так, R. Vilge и соавт. [37] включили в исследование 70 пациентов с ХСН I–IV ФК по классификации NYHA и 11 здоровых лиц; в ходе исследования пациенты были разделены на 4 группы (A, B, C и D) в зависимости от уровня пикового потребления кислорода ( $pVO_2$ ). Наибольшее значение  $pVO_2$  отмечалось в группе A, наименьшее – в группе D. Всем пациентам выполнялся анализ ВСП по данным суточного мониторирования ЭКГ, при этом данные спектрального анализа рассчитывались отдельно в дневное и ночное время суток. В результате было продемонстрировано, что ночная частота ритма достоверно ниже дневной во всех исследуемых группах, за исключением пациентов группы D. Согласно значениям индекса LF/HF за 24 ч, отмечалась высокая ВСП у лиц без сердечно-сосудистой патологии ( $p=0,04$ ), а также у пациентов группы A ( $p=0,02$ ), тогда как в других группах ВСП была снижена. Авторы полагают, что спектральный анализ ВСП, так же как и определение  $pVO_2$ , может характеризовать степень тяжести ХСН.

Г.Н. Арболишвили и соавт. [38] анализировали ВСП у 135 больных с симптома-

тической ХСН (II–IV ФК), сопровождавшейся сниженной сократительной способностью левого желудочка. Согласно полученным результатам, среднесуточное значение интервала  $R-R$  у пациентов, страдающих IV ФК СН, достоверно ниже. Это может служить одним из простейших предикторов клинической тяжести ХСН. Все параметры ВСП, помимо высокочастотного спектра (HF), достоверно снижаются с ростом ФК сердечной недостаточности. Одновременно с другими параметрами ВСП снижалась также мощность низкочастотного (LF) спектра. Обращает на себя внимание достоверное повышение среднесуточной ЧСС при росте ФК СН. Авторы объясняют этот факт традиционным «парадоксом», наблюдаемым при ХСН, характеризующимся повышенной симпатической активацией и, как следствие, прогрессирующим снижением LF-спектра. Сниженная ВСП при ХСН обусловлена, по мнению исследователей, именно выраженным преобладанием симпатического тонуса над парасимпатическим. Ритмограмму больного, страдающего ХСН, можно охарактеризовать как «монотонную» тахикардию с незначительными колебаниями в течение суток. В ходе исследования выявлено, что ухудшение клинического статуса больных достоверно ассоциировалось с повышением среднесуточной частоты пульса, что косвенно указывает на усиленное симпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако такой рост симпатических воздействий не привел к повышению спектра LF, а напротив, вызвал его некоторое, статистически незначимое, снижение.

Аналогичные результаты были получены и в других, более крупных работах. В исследовании P. Vogne и соавт. [39] сравнивались спектрограммы  $R-R$  и активность периферического симпатического нерва. При этом было обнаружено прогрессирующее снижение мощности в диапазоне низких частот, а в ряде случаев и полное его отсутствие как для спектро-

граммы  $R-R$ , так и для спектрограммы активности мышечного симпатического нерва. При этом частота импульсации нерва была в 2 раза выше, чем в контрольной группе.

Г.В. Рябыкина и соавт. [40] при выполнении количественной оценки суточной ВСП у 58 здоровых добровольцев и 80 больных с ХСН I–IV ФК с помощью собственного разработанного критерия – средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), установили монотонное убывание СВВР с нарастанием ФК СН. Исследователи также продемонстрировали, что этот показатель во всех группах ХСН значимо ниже, чем средние его значения для группы здоровых лиц.

G. Varoneckas и соавт. [41] включили в исследование 125 больных с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, у которых в период сна были проанализированы следующие параметры: частота сердечных сокращений, ВСП, показатели центральной гемодинамики, длительность интервала  $Q-T$  и его дисперсия. Согласно результатам этой работы, в течение фазы быстрого сна у этой категории больных отмечалось достоверное снижение параметров ВСП, фракции выброса и ударного объема левого желудочка, а также увеличение дисперсии интервала  $Q-T$  в отличие от ишемических пациентов без СН. Авторы предполагают, что сочетание наблюдаемых патологических явлений, вероятно, может обуславливать более частую встречаемость жизнеугрожающих аритмий в период быстрого сна.

В исследовании Е.З. Голуховой и соавт. [9], включившем пациентов с различными заболеваниями сердца, наибольшее снижение ВСП было выявлено у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Некоторые больные из этой группы рассматривались в качестве потенциальных кандидатов на трансплантацию сердца. В ходе наблюдения по мере прогрессирования СН регистрировалась так называемая централизация показате-

лей ВСП; у больных с ДКМП III–IV ФК ритм сердца становился резко ригидным. У таких пациентов снижение ВСП ассоциировалось с ФК по NYHA и обладало обратной корреляцией по отношению к ФВ ЛЖ. Показатели ВСП в сочетании с параметрами сократительной функции левого желудочка продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в дискриминации пациентов ХСН высокого риска развития злокачественных желудочковых аритмий.

Польские ученые рассчитали параметры ВСП и барорефлекторной чувствительности (БРЧ) у больных двух групп: в первую группу вошли пациенты с декомпенсированной ХСН (средний возраст составил  $62 \pm 2$  года, ФВ ЛЖ –  $32 \pm 3\%$ ); в группу контроля были включены больные с СН в стадии компенсации [42]. Авторы продемонстрировали резкое снижение ВСП (в большей степени SDNN и RMSSD) и БРЧ у пациентов первой группы ( $p < 0,01$ ). После курса интенсивной консервативной терапии показатели ВСП и БРЧ приблизились к значениям этих параметров в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

Прогностические возможности параметров ВСП оправдывают усилия исследователей по освоению различных статистических методов их расчета [43]. Анализ ВСП обладал выраженной независимой предсказательной способностью относительно общей и внезапной сердечной летальности среди пациентов с ИБС и ХСН [44, 45].

Первым крупным исследованием, продемонстрировавшим прогностические способности ВСП относительно общей летальности, стало исследование R. Kleiger и соавт. [8], стартовавшее в 1987 г. и перевернувшее принятые в то время представления об особенностях течения раннего периода после ИМ. Авторы проанализировали записи ЭКГ в течение 24 ч среди 808 больных на  $11 \pm 3$  сутки острого ИМ. В исследовании был использован временной анализ ВСП с определением параметра SDNN. Средний период наблюдения

составил 31 мес. Было показано, что пациенты, обладающие сниженными значениями ВСП (доля таких больных в общей группе составила 16%, SDNN в среднем – менее 50 мс), находятся в группе риска. Относительный риск летального исхода в этой группе в 5,3 раза выше, чем у пациентов со сравнительно высокими параметрами (около 25% больных в общей группе со значением SDNN более 100 мс). Со временем увеличивалась разница в показателях летальности у больных, отнесенных к трем разным группам по показателям SDNN. Кроме того, был выполнен корреляционный анализ показателей ВСП и других факторов риска, по данным которого значение SDNN значимо ассоциировалось со среднесуточной продолжительностью интервала  $R-R$  ( $r=0,52$ ), фракцией выброса ЛЖ ( $r=0,25$ ) и возрастом ( $r=0,19$ ). По данным пошагового многофакторного анализа выживаемости, было выявлено, что общая ВСП независимо влияет на общую летальность, в том числе независимо от сниженной ФВ ЛЖ, III–IV ФК по NYHA, частой желудочковой экстрасистолии и других.

Позже T. Bigger и соавт. [7] выявили, что у пациентов, имеющих низкие значения SDNN, другие показатели ВСП также снижены. Так, рNN50 считается косвенным признаком уменьшения парасимпатического тонуса.

Позже ряд исследователей продолжили изучение ВСП у больных ХСН, перенесших ИМ. В частности, M. Malik, Farrell T., Samt A. и соавт. в своих работах 1988–1992 гг. показали, что сниженная ВСП и (еще в большей степени!) снижение БРЧ являются предикторами развития спонтанных или индуцированных при программируемой стимуляции желудочковых тахикардий [46]. Оказалось, что предсказательная ценность и специфичность параметров, свидетельствующих о снижении ВСП, превосходит ряд других, традиционно считавшихся исключительно надежными для прогнозирования внезапной

смерти и аритмических осложнений. Комбинация низкой ВСП и низкой ФВ ЛЖ увеличивала шансы развития и сложных аритмий, общей и сердечной летальности.

J. Nolan и соавт. [32] обследовали 433 больных с ХСН (средний возраст составил  $62 \pm 10$  лет, ФК по NYHA –  $2,4 \pm 0,5$ , ФВ ЛЖ в среднем –  $42 \pm 17\%$ ). Всем пациентам было выполнено суточное мониторирование ЭКГ с расчетом показателей ВСП, а также эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки и биохимическое исследование крови. Было выявлено, что с внезапной сердечной смертью в этой группе больных достоверно ассоциировались: кардиоторакальный индекс, конечный диастолический размер левого желудочка, наличие при ХМ ЭКГ желудочковых аритмий, а также уровень калия в плазме, тогда как риск смерти в результате прогрессирования СН был обусловлен уровнем натрия, креатинина и значением SDNN.

P. Ponikowski и соавт. [47] исследовали прогностическую роль различных клинико-инструментальных данных в отношении летального исхода у пациентов с ХСН. В исследование было включено 103 пациента, имеющих I–IV ФК. Возраст составил в среднем 52 года, ФВ ЛЖ 26%,  $VO_{2max}$  16,9 мл/кг/мин. В течение первого года наблюдения зарегистрировано 19% летальных исходов. Прогностической значимостью обладали: ФК СН по NYHA ( $p=0,003$ ), пиковое потребление кислорода ( $VO_{2max}$ ) ( $p=0,01$ ), ФВ ЛЖ ( $p=0,02$ ), а также желудочковая аритмия. Среди показателей ВСП достоверным влиянием на исход обладали: SDNN ( $p=0,004$ ), SDANN ( $p=0,003$ ) и LF ( $p=0,003$ ). Сочетание SDNN ниже 100 мс и  $VO_{2max}$  ниже 14 мл/кг/мин позволило выявить группу больных ( $n=18$ ) с наиболее высоким риском смерти.

A. Pathak и соавт. [48] сравнивали прогностическую значимость интервала  $Q-T$  и показателей ВСП. В ходе многомерного анализа авторы резюмировали, что только ФК по NYHA и SDNN являются прогно-

тическими критериями смертности у больных с хронической недостаточностью кровообращения.

М. Galmier и соавт. [49] при обследовании больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатиями выявили следующие предикторы внезапной смерти: ФВ ЛЖ менее 30%, кардиоторакальный индекс более 60%, SDANN менее 55, RMSSD менее 14, TF менее 2,4 и LF менее 3,3.

Необходимость изучения особенностей вегетативной регуляции и оценки значений показателей ВСР и БРЧ для оценки прогноза у больных, перенесших ИМ, определило дизайн и цели большого проспективного многоцентрового исследования ATRAMI (Automatic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) [50]. Участники исследования анализировали показатели ВСР и БРЧ. В данное исследование вошли 1284 больных (средний возраст – 57 лет, мужчины составили 87%, средняя ФВ 49%). Сроки наблюдения составили в среднем  $21 \pm 8$  мес. Конечными точками исследования являлась сердечная смерть (в эту группу относили как общую сердечную летальность, так и документированную фибрилляцию желудочков). За указанный период наблюдения умерли 49 (3,8%) пациентов, из них у 44 зафиксирована сердечная смерть, у 5 – фатальные аритмии. Больные с низкой БРЧ (менее 3 мс/мм рт. ст.) имели высокий риск сердечной смерти (относительный риск ( $R-R$ ) составил 2,8). При умеренном снижении БРЧ (от 3,0 до 6,1 мс/мм рт. ст.) отмечено умеренное, но статистически незначимое увеличение летальности ( $R-R=1,7$ ). При резком снижении показателей ВСР (SDNN менее 70 мс) отмечено резкое увеличение летальности ( $R-R$  составил 3,2), при промежуточных значениях (SDNN в пределах 70–105 мс) относительный риск составил 1,9. При комбинации признаков – снижение показателей ВСР и БРЧ, относительный риск сердечной смерти увеличивался в 7,3 раза. Кроме того, у больных моложе 65 лет очень высокий относительный риск ( $R-R=11,1$ )

был связан с комбинацией признаков – низкой ФВ ЛЖ (менее 35%) и низкой БРЧ. У больных старше 65 лет высокий относительный риск сердечной смертности ( $R-R=5,9$ ) наблюдался при сочетании низкой ФВ ЛЖ и низких показателей ВСР. Из 49 умерших только 17 имели низкие значения БРЧ (менее 3 мс/мм рт. ст.) или ВСР (SDNN менее 70 мс). Комбинация признаков низкой БРЧ и низкой ВСР наблюдалась у 56 из 1284 обследованных больных; 84% из них выжили в течение последующего двухлетнего наблюдения. В категорию высокого риска попали лишь 5% больных. Около 80% последующих фатальных событий не было предсказано с использованием вышеприведенных критериев. Лишь 35% фатальных событий развилось у больных с низкой БРЧ. Таким образом, была отмечена ограниченность предсказательной ценности приведенных методов исследования. Следует отметить, что в данном исследовании при оценке ВСР крайне низкой была частота использования бета-блокаторов (20%) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (14%). Следовательно, проведенное изучение несколько не соответствовало реальной клинической практике.

Возможность выявить больных с высоким риском внезапной сердечной смертности, нуждающихся в ее первичной профилактике продемонстрирована в проспективном открытом сравнительном исследовании DINAMIT при оценке SDNN и ФВ ЛЖ у 674 больных [50]. Оказалось, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора на 4–40-е сутки ИМ у больных с ФВ менее 35% в сочетании с SDNN менее 70 мс или средней ЧСС более 80 уд/мин ЭКГ сопровождалась достоверным уменьшением риска аритмической смерти на 58% в последующие  $30 \pm 13$  мес.

По данным исследования, проведенного в отделении сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [38], среди параметров ВСР наиболее четкую связь с прогнозом

имел показатель SDNN. При построении кривых выживаемости Каплана–Майера 3-летняя летальность пациентов с SDNN 90 мс составила 52%, в то время как в группе сравнения – 14%. При этом относительный риск (ОР) смерти увеличивался в 3 раза (ОР=3,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,8;  $p < 0,001$ ). При анализе кривых дожития в зависимости от различий SDNN было установлено, что выживаемость начинает ухудшаться при значении SDNN менее 110 мс, а наихудший прогноз регистрируется при значениях этого показателя менее 90 мс. При многофакторном анализе, включавшем изученные клинические переменные, единственным независимым предиктором высокого риска смерти от всех причин являлась принадлежность к III–IV ФК ХСН (ОР=2,0; 95% ДИ 1,1–3,3;  $p = 0,002$ ). При многофакторном анализе, включавшем изученные показатели ВСР, единственным независимым предиктором смерти от всех причин было значение SDNN 90 мс (ОР=1,5, 95% ДИ 1,1–5,4;  $p = 0,002$ ). При включении независимого клинического фактора риска (III–IV ФК ХСН) и независимого предиктора неблагоприятного прогноза по данным анализа ВСР (SDNN 90 мс) в финальный многофакторный регрессионный анализ ни один из факторов риска не теряет своей прогностической значимости.

Исследованию прогностической значимости суточной ВСР была посвящена работа М. Sosnowski и соавт. [51]. Авторами введен новый критерий ВСР –  $[1 - (NN1 + NN2) / (NN - NN50)] \times 100\%$ , где NN – общее число всех нормальных интервалов R–R, NN1 и NN2 – две наивысшие точки всех фрагментов, NN50 – число интервалов, отличающихся от нормальных более чем на 50 мс. По мнению исследователей, разработанный ими индекс является прогностически наиболее значимым в сравнении с другими временными параметрами ВСР.

Оценка прогностической значимости ВСР, ФВ ЛЖ и  $VO_{2max}$  у больных с дилатационной и ишемической кардиомиопатия-

ми проведена в работе С. Kruger и соавт. [52]. По данным одномерного анализа каждый из этих показателей является независимым от двух других и прогностически достоверно значимым для обеих групп. Многомерный анализ продемонстрировал преимущество SDNN в сравнении с ФВ ЛЖ и  $VO_{2max}$ .

Количественные значения показателей ВСР у больных разного возраста и пола требуют дополнительных уточнений, однако общепринятыми считают следующие показатели: SDNN менее 50 мс, триангулярный индекс менее 15 – выраженное снижение ВСР; SDNN менее 100 мс, триангулярный индекс менее 20 – выраженное снижение ВСР [45]. Остается неясным также, повышает ли прогностическую ценность метода комбинация данных параметров с другими критериями ВСР.

В настоящее время на базе нашего отделения (отделение неинвазивной аритмологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева) проводится научная работа по оценке показателей ВСР у 129 больных ИБС, осложненной ХСН I–IV ФК. При проведении многофакторного статистического анализа нами получены следующие корреляции: ФК стенокардии напряжения ассоциирован с: SDNN ( $r = -0,31$ ), RMSSD ( $r = -0,41$ ), SDNN index ( $r = -0,47$ ), pNN50 ( $r = -0,39$ ); ФК СН коррелирует с TI ( $r = -0,39$ ), % LF ( $r = -0,31$ ); КДР с % VLF ( $r = 0,37$ ), % HF ( $r = -0,34$ ); КСР – с SDNN index ( $r = -0,29$ ), pNN50 ( $r = -0,39$ ), HRVTI ( $r = -0,37$ ); КСО с pNN50 ( $r = -0,34$ ); ФВ ассоциируется с: % LF ( $r = 0,39$ ), SDNN 24 ч ( $r = 0,35$ ), SDNN index ( $r = 0,38$ ), pNN50 ( $r = 0,45$ ), HRVTI ( $r = 0,39$ ); зоны гипо-, акинезии при эхокардиографии имеют достоверную связь с SDNN за 24 ч ( $r = -0,32$ ), SDNN index ( $r = -0,29$ ). Данные корреляции достоверны при  $p < 0,05$ . В нашем исследовании у больных с клинически выраженной ХСН фактически все показатели ВСР были снижены по сравнению с нормальными значениями, и в наибольшей степени – при достижении пациентами наиболее тяжелого IV ФК ХСН.

При сравнительной характеристике пациентов с ХСН разных ФК оказалось, что все временные и спектральные параметры ВСР, за исключением % VLF, прогрессирующие снижались с увеличением ФК ХСН. Показателями ВСР, продемонстрировавшими статистически достоверную разницу в исследованных группах, явились RMSSD, SDNN index, pNN50. Обращает на себя внимание и снижение интегрального показателя SDNN по данным ХМ ЭКГ, особенно у пациентов с IV ФК ХСН.

Таким образом, проведенные исследования позволяют суммировать наши сегодняшние представления о клиническом значении ВСР у больных ХСН следующим образом:

1. Снижение ВСР является независимым предиктором летальности и аритмических осложнений у больных ХСН.

2. Хотя кратковременные записи обеспечивают диагностическую информацию, определение ВСР по данным 24-часового мониторинга представляет большую прогностическую ценность.

3. В настоящее время принято считать, что при определении ВСР наибольшую диагностическую ценность представляют показатели SDNN (менее 50 мс) и триангулярного индекса (менее 15).

4. Показатели ВСР имеют умеренную положительную прогностическую ценность. Комбинация ВСР с другими клинико-инструментальными параметрами повышает чувствительность методов в прогнозировании сердечной смертности и аритмических событий.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

#### Литература

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.) Лекции по кардиологии. Т. 3. М.; 2001.
2. Cipriani M., De Chiara B., Ammirati E. et al. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *G. Ital. Cardiol.* 2014; 15 (7): 430–40.
3. Shah A., Claggett B., Sweitzer N. et al. Cardiac Structure and Function and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the Echocardiographic Study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (5): 740–51.
4. Feola M., Testa M., Lombardo S. et al. The prediction of one-year mortality in elderly congestive heart failure patients: a clinical score. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2895–6.
5. Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности. Современные российские и международные рекомендации. М.: ИнформМед; 2010.
6. Напалков Д.А. Лабораторно-инструментальные маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
7. Bigger J., Fleiss J., Steinman R. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 7: 1936–43.
8. Kleiger R., Miller J., Bigger J., Moss A., and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–62.
9. Голухова Е.З. Неинвазивная аритмология. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2002.
10. Кулюцин А.В. Клинико-диагностическое значение показателей временного анализа вариабельности ритма сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2 степени: Дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2007.
11. Парнес Е.Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007.
12. Nussinovitch U., Cohen O., Kaminer K. et al. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Complications.* 2012; 26 (5): 450–3.
13. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Малышева Н.В., Копелев А.М., Алиева А.М., Касатова Т.Б., Червякова Ю.Б. Циркадные вариации артериального давления и сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Лечебное дело.* 2012; 3: 85–91.
14. Нейфельд И.В., Киселев А.Р., Караваев А.С., Прохоров М.Д., Бобылева И.В., Гриднев В.И. и др. Особенности показателей вегетативной регуляции кровообращения и вариабельности сердечного ритма у женщин в перименопаузе. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (2): 98–108. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.4
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–81.
16. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека. *Физиология человека.* 1991; 2: 31–9.

17. Фролькин В.В., Верхратский Н.С., Шевчук В.Г. Нервная регуляция функции сердца при старении. *Физиологический журнал СССР*. 1977; 63: 1134–43.
18. Коркушко О.В., Писарук А.В., Христофорова А.М., Луцки М.Ю. Связь нарушений сердечного ритма с вегетативными влияниями на сердце у больных ХИБС пожилого возраста. *Проблемы старения и долголетия*. 1998; 2: 140–4.
19. Yo Y., Nagano M., Nagano N. et al. Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertens.* 1994; 1 (Suppl. 1): 82–6.
20. Ларина В.Н., Барт Б.Я. Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте. *Лечебное дело*. 2014; 4: 4–9.
21. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65–83.
22. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Старко; 1998.
23. Баевский Р.М., Минаков Э.Н., Стрелецкая Г.И. и др. Использование дискриминантного анализа в оценке вегетативной регуляции ритма сердца у больных диабетом и гипертонической болезнью. Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. Ижевск; 1996: 14–7.
24. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце*. 2001; 2: 72–6.
25. Шитова Н.С., Мартюшев С.И., Озеров В.Г. Вариабельность сердечного ритма как отражение вегетативного дисбаланса у больных с острым инфарктом миокарда, осложнившимся нарушениями ритма. Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. Ижевск; 1996: 66–7.
26. Соболев А.В. Проблема количественной оценки вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторировании. *Вестник аритмологии*. 2002; 26: 21–5.
27. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. *Вестник аритмологии*. 2000; 26: 57–60.
28. Tsuji H. Impact of reduce heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham heart study. *Circulation*. 1996; 94 (11): 2850–5.
29. Ijiri H., Kohno I., Yin D. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2000; 64 (7): 499–504.
30. Karemaker J.M. Heart rate variability: why do spectral analysis? *Heart*. 1997; 77: 99–101.
31. Lewis A., Lipsitz L., Mietus J. et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation*. 1990; 81: 1803–10.
32. Стенура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко И.Т., Панагреева О.В. Оценка автономной регуляции сердечного ритма методом анализа вариабельности интервалов RR (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов). *Клиническая медицина*. 1997; 4: 57–9.
33. Pedretti R., Sarzi Braga S., Laporta A. et al. Circadian variation of heart rate variability in patients with and without cardiac death after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (abstr. suppl.): 29.
34. Gibelin P., Dadoun M., Morand Ph. Heart rate variability in chronic heart failure: prognostic value. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (abstr. suppl.): 28.
35. Loricchio M., Borghi A., Rusticali G. et al. Heart rate variability, coronary morphology and prognosis of unstable angina. *Eur. Heart J.* 1995; 16, (abstr. suppl.): 471.
36. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А. и др. Влияние различных факторов на вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 1997; 3: 55–8.
37. Bilge A., Jobin E., Jerard J. et al. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (Suppl.): 369.
38. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания. *Кардиология*. 2006; 12: 4–11.
39. De Borne P., Montano N., Pagani M. et al. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1449–54.
40. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: Медпрактика; 2005.
41. Varonesckas G., Zemaityte D. Autonomic heart rate control and QT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 201.
42. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B. et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin. Auton. Res.* 2011; 21 (1): 47–54.
43. Murad K., Brubaker P., Fitzgerald D. et al. Exercise Training improves heart rate variability in older patients with heart failure: A randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest. Heart Fail.* 2012; 10: 1751–7133.
44. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z. et al. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int. J. Cardiol.* 2012; 166 (2): 516–8.
45. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. Функциональная диагностика в кардиологии. Т. 1. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2005.
46. Malik M., Farrell T., Camm A. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1049–54.

47. Ponikovski P., Anker S., Chua T. et al. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18 (Suppl.): 577.
48. Pathak A., Fourecade J., Castel A. et al. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? *Eur. Heart J.* 2000; 21 (Suppl.): 331.
49. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 117.
50. La Rovere M., Bigger J., Marcus F. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998; 351: 478–84.
51. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 335.
52. Kruger C., Lahm T., Zuege C. et al. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 90.

### References

1. Bockeria L.A., Golukhova E.Z. (eds) Lectures on cardiology. Moscow; 2001 (in Russian).
2. Cipriani M., De Chiara B., Ammirati E. et al. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *G. Ital. Cardiol.* 2014; 15 (7): 430–40.
3. Shah A., Claggett B., Sweitzer N. et al. Cardiac Structure and Function and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the Echocardiographic Study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (5): 740–51.
4. Feola M., Testa M., Lombardo S. et al. The prediction of one-year mortality in elderly congestive heart failure patients: a clinical score. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2895–6.
5. Akimov A.G., Obrezan A.G. Treatment of chronic heart failure. Modern Russian and international recommendations. Moscow: InformMed; 2010 (in Russian).
6. Napalkov D.A. Laboratory and instrumental markers of progression of chronic heart failure. Dr. Med. Sci. Diss. Moscow; 2011 (in Russian).
7. Bigger J., Fleiss J., Steinman R. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 7: 1936–43.
8. Kleiger R., Miller J., Bigger J., Moss A., and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 256–62.
9. Golukhova E.Z. Noninvasive arrhythmology. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2002 (in Russian).
10. Kulyutsin A.V. Clinical diagnostic value of indicators of temporal heart rate variability analysis in patients with essential hypertension of 1–2 degrees. Med. Sci. Diss. Ul'yanovsk; 2007 (in Russian).
11. Parnes E.Ya. The clinical significance of heart rate variability in patients with coronary artery disease. Dr. Med. Sci. Diss. Moscow; 2007 (in Russian).
12. Nussinovitch U., Cohen O., Kaminer K. et al. Evaluating reliability of ultra-short ECG indices of heart rate variability in diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Complications.* 2012; 26 (5): 450–3.
13. Kislyak O.A., Starodubova A.V., Malysheva N.V., Kopelev A.M., Alieva A.M., Kasatova T.B., Chervyakova Yu.B. Circadian rhythm of blood pressure and heart rate in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Lechebnoe delo.* 2012; 3: 85–91 (in Russian).
14. Neyfeld I.V., Kiselev A.R., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Bobyleva I.V., Gridnev V.I. et al. Peculiarities of indexes of autonomic regulation of blood circulation and heart rate variability in perimenopausal women. *Annaly aritmologii.* 2014; 11 (2): 98–108. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.4 (in Russian).
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–81.
16. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Shatilo T.V. An analysis of the autonomic regulation of the heart rate of the individual at different stages of human development. *Fiziologiya cheloveka.* 1991; 2: 31–9 (in Russian).
17. Frolikins V.V., Verkhanskiy N.S., Shevchuk V.G. Nervous regulation of heart function during aging. *Fiziologicheskiy zhurnal SSSR.* 1977; 63: 1134–43 (in Russian).
18. Korkushko O.V., Pisaruk A.V., Hristoforova A.M., Lutsyk M.Yu. Communication of cardiac arrhythmias with autonomic influences on the heart in patients with HHHD elderly. *Problemy stareniya i dolgoletiya.* 1998; 2: 140–4 (in Russian).
19. Yo Y., Nagano M., Nagano N. et al. Effects of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt. *Hypertens.* 1994; 1 (Suppl. 1): 82–6.
20. Larina V.N., Bart B.Ya. Chronic heart failure in elderly patients. *Lechebnoe delo.* 2014; 4: 4–9 (in Russian).
21. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems. Guidelines. *Vestnik aritmologii.* 2001; 24: 65–83 (in Russian).
22. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. Moscow: Stark; 1998 (in Russian).
23. Baevskiy R.M., Minakov E.N., Streletskaya G.I. et al. Using discriminant analysis in assessing the autonomic regulation of the heart rhythm in patients with diabetes and hypertension. International Symposium “Heart rate variability: the theoretical aspects and practical application”. Abstracts. Izhevsk; 1996: 14–7 (in Russian).

24. Sokolov S.F., Malkina T.A. The clinical significance of heart rate variability. *Serdtsse*. 2001; 2: 72–6 (in Russian).
25. Shitova N.S., Martyushev S.I., V. Ozerov Heart rate variability as a reflection of autonomic imbalance in patients with acute myocardial infarction complicated by arrhythmias. International Symposium "Heart rate variability: the theoretical aspects and practical application." Abstracts. Izhevsk, 1996: 66–7 (in Russian).
26. Sobolev A.V. The problem of quantifying heart rate variability at Holter monitoring. *Vestnik aritmologii*. 2002; 26: 21–5 (in Russian).
27. Boytsov S.A., Belozertseva I.V., Kuchmin A.N. et al. Age characteristics of the changes of heart rate variability in healthy individuals. *Vestnik aritmologii*. 2000; 26: 57–60 (in Russian).
28. Tsuji H. Impact of reduce heart rate variability on risk of cardiac events. The Framingham heart study. *Circulation*. 1996; 94 (11): 2850–5.
29. Ijiri H., Kohno I., Yin D. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* 2000; 64 (7): 499–504.
30. Karemaker J.M. Heart rate variability: why do spectral analysis? *Heart*. 1997; 77: 99–101.
31. Lewis A., Lipsitz L., Mietus J. et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. *Circulation*. 1990; 81: 1803–10.
32. Stepura O.B., Ostroumova O.D., Kuril'chenko I.T., Panagrieva O.V. Evaluation of autonomic regulation of heart rate variability analysis method of intervals RR (on materials of the XVII and XVIII Congress of the European Society of Cardiology). *Klinicheskaya meditsina*. 1997; 4: 57–9 (in Russian).
33. Pedretti R., Sarzi Braga S., Laporta A. et al. Circadian variation of heart rate variability in patients with and without cardiac death after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (abstr. suppl.): 29.
34. Gibelin P., Dadoun M., Morand Ph. Heart rate variability in chronic heart failure: prognostic value. *Eur. Heart J.* 1996; 17 (abstr. suppl.): 28.
35. Loricchio M., Borghi A., Rusticali G. et al. Heart rate variability, coronary morphology and prognosis of unstable angina. *Eur. Heart J.* 1995; 16, (abstr. suppl.): 471.
36. Ryabykina G.V., Sobolev A.V., Pushina E.A. et al. Effect of different factors on heart rate variability in patients with arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997; 3: 55–8 (in Russian).
37. Bilge A., Jobin E., Jerard J. et al. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (Suppl.): 369.
38. Arbolishvili G.N., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Belenkov Yu.N. Heart rate variability in patients with chronic heart failure and its role in the prognosis of the disease. *Cardiologiya*. 2006; 12: 4–11 (in Russian).
39. De Borne P., Montano N., Pagani M. et al. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 1449–54.
40. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. ECG monitoring with heart rate variability analysis. Moscow: Medpraktika; 2005 (in Russian).
41. Varonesckas G., Zemaityte D. Autonomic heart rate control and QT interval during night sleep stages in coronary disease patients with congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 201.
42. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B. et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin. Auton. Res.* 2011; 21 (1): 47–54.
43. Murad K., Brubaker P., Fitzgerald D. et al. Exercise Training improves heart rate variability in older patients with heart failure: A randomized, controlled, single-blinded trial. *Congest. Heart Fail.* 2012; 10: 1751–7133.
44. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z. et al. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int. J. Cardiol.* 2012; 166 (2): 516–8.
45. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Ivanitskiy A.V. Functional diagnosis in cardiology. Vol. 1. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2005 (in Russian).
46. Malik M., Farrell T., Camm A. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 1049–54.
47. Ponikovski P., Anker S., Chua T. et al. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1997; 18 (Suppl.): 577.
48. Pathak A., Fourecade J., Castel A. et al. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? *Eur. Heart J.* 2000; 21 (Suppl.): 331.
49. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 117.
50. La Rovere M., Bigger J., Marcus F. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351: 478–84.
51. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 335.
52. Kruger C., Lahm T., Zugek C. et al. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (Suppl.): 90.