

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.172.2:612.13]:616.127-005.8:615.2

*А.Р. Киселев^{1,2}, В.С. Хорев³, В.А. Шварц¹, А.С. Караваев³, С.А. Миронов⁴, О.М. Посненкова²,
О.Л. Бокерия¹, В.И. Гриднев^{2,3}*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИЗКОЧАСТОТНЫХ КОЛЕБАНИЙ В ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ ДИСТАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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;

² ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (ректор – профессор, доктор мед. наук В.М. Попков) Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» (ректор – профессор, доктор геогр. наук А.Н. Чумаченко), ул. Астраханская, 83, Саратов, 410012, Российская Федерация;

⁴ ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности Российской Федерации», ул. Шукинская, 20, Москва, 123182, Российская Федерация

Киселев Антон Робертович, доктор мед. наук, науч. сотр. НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, вед. науч. сотр. Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, НИИ кардиологии, orcid.org/0000-0003-3967-3950;

Хорев Владимир Сергеевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, orcid.org/0000-0001-6613-8940;

Шварц Владимир Александрович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., orcid.org/0000-0002-8931-0376;

Караваев Анатолий Сергеевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, ст. науч. сотр., orcid.org/0000-0003-4678-3648;

Миронов Сергей Алексеевич, канд. мед. наук, кардиолог, orcid.org/0000-0001-8571-3285;

Посненкова Ольга Михайловна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., orcid.org/0000-0001-5311-005X;

Бокерия Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, профессор, гл. науч. сотр., зам. заведующего отделением, orcid.org/0000-0002-7711-8520;

Гриднев Владимир Иванович, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела, orcid.org/0000-0001-6807-7934

Цель. Изучение динамики свойств двунаправленных связей между низкочастотными (НЧ) колебаниями в вариабельности ритма сердца (ВРС) и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла, оцениваемой по фотоплетизмограмме (ФПП), на фоне изменения суточной дозы метопролола у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. У 40 пациентов (21 мужчина и 19 женщин; 63 ± 7 лет), перенесших ИМ около 6 мес назад, в ходе пассивной ортостатической пробы выполняли синхронные 10-минутные записи кардиоинтервалограммы (КИГ) и ФПП с дистальной фаланги пальца левой руки. Первую (исходную) регистрацию выполняли через 6 мес после перенесенного ИМ на фоне приема метопролола тартрата в дозе 50 мг/сут и меньше, вторую – после 3 мес лечения метопрололом в максимально переносимых дозировках (100 мг/сут и больше).

Результаты. Исходно не было выявлено различий между значениями задержки (в секундах) связи между НЧ-колебаний по направлению от ВРС к ФПП и обратно. Повышение дозы метопролола

способствовало снижению времени запаздывания по направлению связи от ФПГ к ВРС в вертикальном положении тела испытуемых ($p=0,049$). Тогда как в положении лежа существенной динамики относительно исходного (до повышения дозы метопролола) уровня не выявлено. На характеристики влияния НЧ-колебаний ВРС на таковые в ФПГ изменение дозы метопролола не повлияло.

Заключение. Повышение суточной дозы метопролола тартрата ассоциировалось со значимым снижением времени задержки влияния НЧ-колебаний ФПГ на ВРС только в вертикальном положении тела у пациентов, перенесших ИМ, достигая в половине случаев даже более низких значений, относительно здоровых лиц. На запаздывание обратной связи от ВРС к ФПГ повышение дозы метопролола существенно не влияло.

Ключевые слова: низкочастотные колебания; вариабельность ритма сердца; дистальное артериальное русло; фотоплетизмограмма.

Для цитирования: Киселев А.Р., Хорев В.С., Шварц В.А., Караваев А.С., Миронов С.А., Посненкова О.М., Бокерия О.Л., Гриднев В.И. Взаимодействие низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла на фоне применения метопролола у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (4): 315–25. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-315-325

Для корреспонденции: Киселев Антон Робертович, e-mail: kiselev@cardio-it.ru

A.R. Kiselev^{1,2}, *V.S. Khorev*³, *V.A. Shvarts*¹, *A.S. Karavaev*³, *S.A. Mironov*⁴, *O.M. Posnenkova*²,
*O.L. Bockeria*¹, *V.I. Gridnev*^{2,3}

INTERACTION OF LOW-FREQUENCY OSCILLATIONS IN HEART RATE VARIABILITY AND BLOOD FLOW VARIABILITY IN DISTAL ARTERIAL BED DURING TREATMENT WITH METOPROLOL IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Kazachya ulitsa, 112, Saratov, 410012, Russian Federation;

³ Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Astrakhanskaya ulitsa, 83, Saratov, 410012, Russian Federation;

⁴ Central Military Clinical Hospital of the Federal Security Service of the Russian Federation, Shchukinskaya ulitsa, 20, Moscow, 123182, Russian Federation.

Kiselev Anton Robertovich, Dr Med. Sc., Researcher of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Leading Researcher of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, orcid.org/0000-0003-3967-3950;

Khorev Vladimir Sergeevich, Cand. Phys. Math. Sc., Associate Professor, orcid.org/0000-0001-6613-8940;

Shvarts Vladimir Aleksandrovich, Cand. Med. Sc., Junior Researcher, orcid.org/0000-0002-8931-0376;

Karavaev Anatoliy Sergeevich, Cand. Phys. Math. Sc., Associate Professor, Senior Researcher, orcid.org/0000-0003-4678-3648;

Mironov Sergey Alekseevich, Cand. Med. Sc., Cardiologist, orcid.org/0000-0001-8571-3285;

Posnenkova Olga Mikhailovna, Dr Med. Sc., Senior Researcher, orcid.org/0000-0001-5311-005X;

Bockeria Olga Leonidovna, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Chief Researcher, Deputy Head of Department, orcid.org/0000-0002-7711-8520;

Gridnev Vladimir Ivanovich, Dr Med. Sc., Professor, Head of Department, orcid.org/0000-0001-6807-7934

Objective. We studied biophysical features of bi-directional interaction between low-frequency (LF) oscillations in heart rate variability (HRV) and distal blood flow variability, evaluated by photoplethysmogram (PPG), against the background of changes in the daily dose of metoprolol in patients with coronary heart disease and prior myocardial infarction (MI).

Material and methods. Synchronous 10-minute RR intervals (from electrocardiogram) and PPGs (from distal phalanx of left hand finger) were performed during a passive orthostatic test in 40 patients (21 men and 19 women; 63 ± 7 years) who had MI about six months ago. The first (initial) registration was performed on 6 month after MI under treatment with metoprolol tartrate at a dose 50 and less mg/day. The second registration was performed after three months of metoprolol treatment at the maximum tolerated dosages (100 or more mg/day).

Results. Initially, there was no difference between delay times of coupling of LF-oscillations from HRV to PPG and back. Increase of metoprolol dose contributed to decrease delay time of coupling from PPG to HRV in the supine position ($p=0.049$). While in standing position, significant dynamics were not observed on comparison with baseline level. The changes of metoprolol dose did not affect on influence of LF-oscillations of HRV to PPG.

Conclusion. An increase of daily dose of metoprolol tartrate in patients with prior MI was associated with significant decrease of delay in effect of LF-oscillations in PPG to HRV only in supine position. In half of patients, this delay even in lower then in healthy subjects. Increase of metoprolol dose did not significantly influence to delay of feedback from HRV to PPG.

Keywords: low-frequency oscillations; heart rate variability; distal arterial bed; photoplethysmogram.

For citation: Kiselev A.R., Khorev V.S., Shvartz V.A., Karavaev A.S., Mironov S.A., Posnenkova O.M., Gridnev V.I., Bockeria O.L. Interaction of low-frequency oscillations in heart rate variability and blood flow variability in distal arterial bed during treatment with metoprolol in patients with prior myocardial infarction. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2017; 11 (4): 315–25 (in Russ.). DOI:10.24022/1997-3187-2017-11-4-315-325

For correspondence: Kiselev Anton Robertovich, e-mail: kiselev@cardio-it.ru

Acknowledgements. The study was supported by the President of the Russian Federation Grant (No. МК-5361.2016.7).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received April 18, 2017
Accepted May 15, 2017

Введение

Вегетативная регуляция играет важную роль в адаптации работы сердечно-сосудистой системы к динамично меняющимся внешним условиям [1]. К числу наиболее важных процессов относится барорефлекторная регуляция артериального давления (АД) [1]. Известно, что колебания уровня АД вызваны прежде всего симпатической модуляцией периферического сосудистого сопротивления [2]. Повышение АД обуславливает посредством барорефлекторных влияний снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и периферическую вазодилатацию [2, 3]. Согласно исследованию E. Vaschillo et al. [3], влияние изменений уровня АД на динамику ЧСС происходит с задержкой в среднем около 5 с, обуславливая формирование колебаний в вариабельности ритма сердца (ВРС) с периодом около 10 с, то есть с частотой 0,1 Гц, что соответствует низкочастотному (НЧ) диапазону спектра ВРС [4]. При этом связь НЧ-колебаний в ВРС с барорефлекторной регуляцией АД известна уже достаточно давно [5–8]. Сходные по частоте колебания выявляются и в спектре сигнала фотоплетизмограммы (ФПГ) [9, 10], при этом

имеются доказательства их функциональной автономности от НЧ-колебаний, выявляемых в ВРС [11]. Важно отметить, что колебания кровенаполнения пальцевых артерий вносят значительный вклад в формирование сигнала ФПГ [12], позволяя интерпретировать выявляемые в нем НЧ-колебания как суррогатный сигнал соответствующих барорефлекторных колебаний АД, обусловленных модуляцией периферического сосудистого сопротивления.

Известно, что изучаемые НЧ-колебания в ВРС и ФПГ могут находиться в состоянии частотной и фазовой синхронизации [9, 10], и это имеет определенное клиническое значение [10]. Феномен синхронизации подразумевает наличие двунаправленных связей между механизмами регуляции ритма сердца и периферического сосудистого тонуса, с возможностью функционального доминирования одного из процессов над другим. Согласно нашим предшествующим результатам, у здоровых лиц доминирует направление связи от сердца к дистальным артериям (время запаздывания около 1 с), тогда как задержка в связи обратной направленности составляет 1,5–2,5 с [13]. Данное различие можно

объяснить тем, что отклик в ВРС в ответ на изменения АД обусловлен вегетативными влияниями, тогда как обратное направление связи опосредуется механически через модуляцию сердечного выброса. При развитии же острого инфаркта миокарда (ИМ) отмечается нарушение связей между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ [13]. Изучение задержек в связи может являться маркером выраженности нарушений взаимодействия механизмов вегетативной регуляции отделов сердечно-сосудистой системы, в частности ритма сердца и периферического сосудистого сопротивления.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы играют важную роль в комплексной медикаментозной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ранее перенесших ИМ [14, 15]. В нашей предшествующей работе были выявлены различия в индивидуальных эффектах β -адреноблокаторов (в частности, метопролола) на синхронизацию НЧ-колебаний в ВРС и ФПГ у пациентов, перенесших ранее ИМ [16]. Было показано, что у одних пациентов повышение суточной дозы метопролола сопровождалось ухудшением качества синхронизации НЧ-колебаний, а у других – ее повышением [16]. Очевидно активное вмешательство β -адреноблокаторов в функциональное взаимодействие процессов регуляции ЧСС и АД. Выявленные различия между пациентами могут быть обусловлены индивидуальными особенностями вегетативной дисфункции, с учетом селективности влияния препарата на β_1 -адренорецепторы и его суточной дозы. Возможно, метопролол влияет на задержку в двунаправленной связи между процессами вегетативной регуляции ЧСС и АД. Особенности, включая дозозависимость, подобного влияния кардиоселективных β -адреноблокаторов на вегетативную регуляцию кровообращения остаются неизученными, хотя это может иметь потенциальное значение для персонализации медикаментозной терапии у пациентов с ИБС.

Целью данного исследования было изучение динамики времени задержки в двунаправленных связях между НЧ-колебаниями в ВРС и вариабельности кровенаполнения дистального артериального русла, оцениваемой по ФПГ, на фоне изменения суточной дозы метопролола (кардиоселективный β -адреноблокатор) у больных ИБС, перенесших ИМ.

Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов (21 мужчина и 19 женщин), перенесших ранее ИМ, в возрасте 63 ± 7 лет (данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения). От всех испытуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: перенесенный ИМ давностью не менее 6 мес; прием метопролола тартрата в дозах не более 50 мг в сутки в течение последнего месяца.

Критерии исключения: давность перенесенного ИМ более 7 мес; возраст старше 80 лет; систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса менее 50%); хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов; клапанные пороки сердца; нарушения ритма сердца, препятствующие регистрации и анализу изучаемых параметров; симптоматические артериальные гипертензии; кардиомиопатия; гипер- или гиподисфункция щитовидной железы; злокачественные новообразования; органические поражения центральной нервной системы; поражения периферической нервной системы, препятствующие регистрации изучаемых параметров (например, полинейропатия или схожие состояния); любые психические заболевания; эндокринная патология (кроме компенсированного сахарного диабета); облитерирующий эндартериит; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, других органов и систем в стадии обострения; прием лекарственных препаратов, не связанных с ИБС, потенци-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика группы пациентов, перенесших ИМ (n=40)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	21 (52,5)
Возраст, лет, Me (25%; 75%)	60 (54; 72)
<i>Данные анамнеза</i>	
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия, n (%)	32 (80,0)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	9 (22,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (72,5)
Длительность артериальной гипертензии, лет, Me (25%; 75%)	8 (2; 14)
Перенесенный мозговой инсульт, n (%)	4 (10,0)
Заболевания периферических артерий, n (%)	0
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	0
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (5,0)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	0
Курение, n (%)	7 (17,5)
<i>Данные объективного обследования</i>	
Наличие патологического зубца Q, n (%)	25 (62,5)
САД при включении в исследование, мм рт. ст., Me (25%; 75%)	145 (125; 150)
ДАД при включении в исследование, мм рт. ст., Me (25%; 75%)	85 (80; 90)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (25%; 75%)	28,3 (23,4; 31,1)
<i>Лабораторные данные</i>	
Холестерин общий, мг/дл, Me (25%; 75%)	176 (144; 198)
Триглицериды, мг/дл, Me (25%; 75%)	86 (78; 110)
Креатинин крови, мг/дл, Me (25%; 75%)	0,81 (0,74; 0,88)
Фракция выброса левого желудочка, %, Me (25%; 75%)	59 (54; 65)

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

ально влияющих на вегетативную регуляцию.

Всем пациентам было проведено полное клиническое обследование, результаты которого представлены в таблице 1. До включения в исследование все пациенты получали комплексную терапию (метопролола тартрат, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и другие препараты по показаниям) в течение не менее 6 мес после ИМ. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Me (25%; 75%), качественные – в виде абсолютного числа человек и их доли – n (%).

Всем пациентам выполняли синхронную регистрацию 10-минутных записей

кардиоинтервалограммы (КИГ) и ФПГ с дистальной фаланги пальца левой руки на этапах пассивной ортостатической пробы, то есть последовательно в горизонтальном и вертикальном (угол наклона около 80°) положениях тела. Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 мин. В ходе проб дыхание у всех обследованных было произвольным. Все записи выполняли в период с 13 до 16 ч.

Ортостатическая проба использовалась нами для стимуляции адаптационных процессов в сердечно-сосудистой системе и оценки сопутствующих им изменений биофизических параметров механизмов

вегетативной регуляции [17–19]. Известные быстрые ортостатические изменения уровня АД обусловлены барорефлекторными регуляторными механизмами [20, 21] и симпатической модуляцией периферического сосудистого тонуса [22, 23], которые являются основными физиологическими объектами представленного исследования. В доступной литературе нет данных о ранее проводимых исследованиях ортостатической динамики времени задержки в связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ как в норме, так и у пациентов с ИБС.

Вышеуказанные записи производили двукратно: первую (исходную) регистрацию выполняли через 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда на фоне приема метопролола тартрата в суточной дозе не более 50 мг, вторая — после проведенного лечения метопрололом в максимально индивидуально переносимых дозировках в течение 3 мес.

Максимально переносимую суточную дозу метопролола подбирали индивидуальным титрованием для каждого пациента с учетом уровня АД и ЧСС по стандартной схеме. Суточная доза 200 мг метопролола была достигнута у 34 пациентов, у 6 человек — составила 100 мг. Длительность лечения метопрололом в максимально переносимой суточной дозе составляла 3 мес.

Регистрацию КИГ и ФПГ выполняли при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» модель 10 с комплектом стандартных датчиков (НПКФ «Медиком-МТД», Россия) с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. НЧ-колебания выделяли из КИГ и ФПГ с помощью полосовой фильтрации в интервале 0,05–0,15 Гц.

Синхронизацию НЧ-колебаний в ВРС и ФПГ оценивали по методике, ранее описанной в одной из наших работ [10]. Вычислялся суммарный процент фазовой синхронизации данных колебаний — индекс S [10].

Оценка времени задержки в связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ осуще-

ствлялась на основе усредненных по ансамблю записей оценки силы воздействия со стороны одного элемента системы на другой (G_y), полученных с помощью метода моделирования фазовой динамики [24], в частности, изучаются варианты направления связи «ВРС→ФПГ» и «ФПГ→ВРС». Метод состоит в построении индивидуальных и совместных моделей динамики фаз сигналов колебаний в виде гармонических полиномов третьей степени (более подробно методика описана в предшествующей публикации [13]). Оценка времени задержки в связи между элементами оценивалось по положению, соответствующему максимуму оценки силы воздействия со стороны одного элемента системы на другой. Принятые далее условные обозначения: t — время задержки (в секундах) по соответствующему направлению связи («ВРС→ФПГ» или «ФПГ→ВРС»); ВП — вертикальное положение тела, ГП — горизонтальное положение тела.

Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона — Me (25%; 75%), качественные — в виде долей (частот), выраженных в процентах. Анализ парных зависимостей выполняли на основе корреляции R Спирмена, сравнение групп — критерия Манна–Уитни, сравнение показателей — критерия Вилкоксона. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты

После трехмесячного приема максимально переносимых доз метопролола статистически значимо уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю (с 24 ± 3 до 10 ± 7 , $p < 0,001$; данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения) и принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки (с 7 ± 3 до 4 ± 2 , $p < 0,001$), свидетельствуя о значимой клинической эффективности лечения. Уровень среднего артериального давления существенно не изменился на фоне терапии метопрололом ($p > 0,05$). При этом увеличе-

Таблица 2

Значения частоты сердечных сокращений, суммарного процента фазовой синхронизации и показателей направленности связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ на этапах исследования

Показатель	Исходно	Через 3 мес	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин			
ГП	67 (59; 79)	63 (56; 73)	0,008
ВП	80 (68; 85)	70 (59; 79)	0,001
Индекс S, %			
ГП	30,4 (21,0; 45,8)	33,0 (23,1; 41,5)	0,727
ВП	28,6 (17,7; 38,1)	28,1 (22,0; 33,9)	0,767
$t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ}}$, с			
ГП	5,2 (1,7; 8,3)	5,4 (2,1; 7,8)	0,868
ВП	6,8 (2,6; 9,1)	6,4 (0,5; 8,1)	0,177
$t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС}}$, с			
ГП	4,5 (1,1; 8,5)	4,7 (2,0; 7,8)	0,937
ВП	6,8 (1,0; 9,1)	2,5 (0,9; 6,5)	0,049

Примечание. ВП – вертикальное положение тела; ГП – горизонтальное положение тела; индекс S – суммарный процент фазовой синхронизации НЧ-колебаний; ЧСС – частота сердечных сокращений; *t* – время запаздывания по соответствующему направлению связи («ВРС→ФПГ» или «ФПГ→ВРС»).

ние суточной дозы метопролола обусловило значимое снижение ЧСС в среднем по группе (табл. 2).

Изучение характеристик связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ выявило достаточно высокую изменчивость времени задержки (в секундах) по каждому из направлений связи («ВРС→ФПГ» или «ФПГ→ВРС») (см. табл. 2). При этом в целом по группе не было выявлено исходных различий между распределениями времени задержки в оба направления связи во всех положениях тел испытуемых (лежа или стоя): « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ}}$ ГП» против « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС}}$ ГП» ($p=0,545$), « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ}}$ ВП» против « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС}}$ ВП» ($p=0,957$), « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ}}$ ГП» против « $t_{\text{ВРС} \rightarrow \text{ФПГ}}$ ВП» ($p=0,397$), « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС}}$ ГП» против « $t_{\text{ФПГ} \rightarrow \text{ВРС}}$ ВП» ($p=0,179$).

После увеличения суточной дозы метопролола и последующего его приема в течение 3 мес статистически значимая динамика наблюдалась только в значениях времени задержки по направлению связи «ФПГ→ВРС» в вертикальном положении тела испытуемых (см. табл. 2), в частности выявлено уменьшение задержки ($p=0,049$).

Мы не выявили статистически значимых корреляционных зависимостей между показателями направленности связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ, индексом S и спектральными оценками ВРС. Также не выявлено корреляционной связи между временами задержки связи разной направленности («ВРС→ФПГ» и «ФПГ→ВРС»): $R=0,09$, $p=0,241$.

Разделение пациентов на группы по типу изменений ортостатической динамики индекса S на фоне лечения метопрололом по аналогии с разделением в другой нашей работе не выявило существенных различий по значениям изучаемых задержек в связи обоих направлений [16].

Обсуждение

Изучению взаимодействия между НЧ-колебаниями в ВРС и АД (в нашей работе косвенно оцениваемыми по ФПГ) посвящен ряд исследований [25–27]. В целом полученные нами время задержки связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ у пациентов, ранее перенесших ИМ, значимо больше аналогичных у здоровых лиц, связь «ВРС→ФПГ» у которых характеризуется за-

держкой порядка 1 с, а «ФПГ→ВРС» – 2,0–2,5 с [13]. Увеличение задержки в связи «ФПГ→ВРС» у пациентов, перенесших ранее ИМ (более чем у половины испытуемых задержка была более 4–5 с), обусловлено, вероятно, нарушением функциональной активности и стабильности вегетативных процессов барорефлекторной регуляции ЧСС по уровню АД, что может являться физиологической основой снижения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Несколько сложнее интерпретировать увеличение задержки в обратном направлении связи («ВРС→ФПГ»), так как этот вопрос требует дополнительных исследований. Можно предположить снижение модулирующего влияния ЧСС на сердечный выброс, а также изменения эластических свойств сосудов артериального русла.

В представленном исследовании не было выявлено характерного доминирующего направления связи между НЧ-колебаниями в ВРС и ФПГ у пациентов, ранее перенесших ИМ, на фоне приема малых доз метопролола. У одних пациентов направление связи «ФПГ→ВРС» преобладает по быстрдействию относительно направления «ВРС→ФПГ», у других – наоборот, свидетельствуя о значительной гетерогенности изучаемой группы пациентов с точки зрения индивидуальных особенностей дисфункции вегетативной регуляции кровообращения.

После повышения суточной дозы метопролола у данных пациентов в положении стоя отметилось преобладание по быстрдействию направления связи «ФПГ→ВРС», что свидетельствует о доминировании НЧ-колебаний в ФПГ. Отметим, что у половины пациентов время задержки связи «ФПГ→ВРС» в положении ортостаза на фоне метопролола достигает уровня, характерного для здоровых лиц, или даже более низких значений – 2,5 с и менее (см. табл. 2). При этом в горизонтальном положении тела сохранялась значительная индивидуальная изменчивость, как на фоне

приема малых доз метопролола. Физиологические основы выявленного дозозависимого феномена требуют уточнения. Известно, что метопролол, несмотря на свою кардиоселективность 30:1 [28], в высоких дозах блокирует и β_2 -адренорецепторы сосудов, нарушая сосудистую вазодилатацию [29]. Можно предположить, что снижение задержки в связи «ФПГ→ВРС» в положении ортостаза связано с некоторым усилением влияния блокирующего препарата на β_2 -адренорецепторы сосудов (без значимых клинических проявлений) на фоне увеличения его суточной дозы и, как следствие, усиления влияния на барорецепторы за счет повышения общего периферического сопротивления, что наиболее выражено проявляется при переходе в ортостаз. Роль ожидаемого при повышении дозы усиления блокирующего влияния на β_1 -адренорецепторы сосудов не ясна. L. Faes et al. указывали, что для корректной оценки характеристик направленности связи между ВРС и вариабельностью АД необходимо уточнить их причинно-следственные связи [30]. Отметим, что динамика временных характеристик взаимодействия НЧ-колебаний в ВРС и ФПГ не связаны с другими оцененными показателями вегетативной регуляции кровообращения у пациентов, перенесших ИМ.

Таким образом, требует уточнения физиологический механизм выявленного повышения быстрдействия связи «ФПГ→ВРС» на фоне увеличения суточных доз метопролола и сохраняющейся вегетативной дисфункции, оцениваемой в том числе с использованием других показателей вегетативной регуляции.

Заключение

Повышение суточной дозы метопролола тартрата до максимально переносимой ассоциировано со значимым снижением времени задержки связи «ФПГ→ВРС» в вертикальном положении тела у пациентов, перенесших ИМ, достигая в половине случаев даже более низких значений, чем

у здоровых лиц. На запаздывание связи «ВРС→ФПГ», так же как и на «ФПГ→ВРС» в положении лежа, повышение суточной дозы метопролола существенно не влияло.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-5361.2016.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of medical physiology. 13th ed. Elsevier; 2016: 1168.
2. Montano N., Gneocchi-Ruscione T., Porta A., Lombardi F., Malliani A., Barman S.M. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1996; 57 (1–2): 116–22.
3. Vaschillo E., Lehrer P., Rishé N., Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2002; 27 (1): 1–27. DOI: 10.1023/A:1014587304314.
4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–65. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
5. De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat to beat model. *Am. J. Physiol.* 1987; 253 (3): H680–9.
6. Bernardi L., Passino C., Spadacini G., Valle F., Leuzzi S., Piepoli M., Sleight P. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra. In: *Studies in Health Technology and Informatics (Series)*. Vol. 35: *Frontiers of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*. Amsterdam: IOS Press; 1997: 241–5. DOI: 10.3233/978-1-60750-879-3-241.
7. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W., McComb J.M., Murray A. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol. Meas.* 2000; 21 (2): 305–18. DOI: 10.1088/0967-3334/21/2/310.
8. Wray D.W., Fadel P.J., Keller D.M., Ogo S., Sander M., Raven P.B., Smith M.L. Dynamic carotid baroreflex control of the peripheral circulation during exercise in humans. *J. Physiol.* 2004; 559 (2): 675–84. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.066183.
9. Киселев А.Р., Беспятов А.Б., Посненкова О.М., Гриднев В.И., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Довгалецкий П.Я. Внутренняя синхронизация основных 0,1Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. *Физиология человека.* 2007; 33 (2): 69–75. DOI: 10.1134/S0362119707020089.
10. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Боровкова Е.И. и др. Метод оценки степени синхронизации низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и фотоплетизмограмме. *Кардио-ИТ.* 2016; 3 (1): e0101. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0101.
11. Караваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М. и др. Фазовый и частотный захват 0,1 Гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2013; 39 (4): 416–25. DOI: 10.1134/S0362119713010040.
12. Rhee S., Yang B.-H., Asada H. Theoretical evaluation of the influence of displacement on finger photoplethysmography for wearable health monitoring sensors. In: *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Symposium on Dynamics, Control, and Design of Biomechanical Systems*. Nashville, Tennessee, November 14–19, 1999.
13. Киселев А.Р., Хорев В.С., Гриднев В.И., Прохоров М.Д., Караваев А.С., Посненкова О.М. и др. Взаимодействие 0,1 Гц-колебаний в вариабельности ритма сердца и вариабельности кровенаполнения дистального сосудистого русла. *Физиология человека.* 2012; 38 (3): 92–9. DOI: 10.1134/S0362119712020107.
14. Fihn S., Gardin J., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2012; 126 (25): 3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
16. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Посненкова О.М., Беспятов А.Б., Довгалецкий П.Я., Пономаренко В.И. и др. Оценка на основе определения синхронизации низкочастотных ритмов динамики вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при применении метопролола у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив.* 2007; 79 (4): 23–31.
17. Montano N., Ruscone T.G., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994; 90: 1826–31. DOI: 10.1161/01.CIR.90.4.1826.

18. Takase B., Bjerregaard P., Greenwalt T., Kotar M.S., Janosik D. Heart rate variability and head-up tilt testing in patients with syncope of undetermined etiology. *Japan. Circ. J.* 1996; 60: 841–52. DOI: 10.1253/jcj.60.841.
19. Suzuki M., Hori S., Tomita Y., Aikawa N. Orthostatic decrease in cardiac chaos during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. *Circ. J.* 2006; 70: 902–8. DOI: 10.1253/circj.70.902.
20. Mancina G. Influence of carotid baroreceptors on vascular responses to carotid chemoreceptor stimulation in the dog. *Circ. Res.* 1975; 36 (2): 270–6. DOI: 10.1161/01.RES.36.2.270.
21. Sanders J.S., Ferguson D.W., Mark A.L. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation.* 1988; 77 (2): 279–88. DOI: 10.1161/01.CIR.77.2.279.
22. Bernardi L., Radaelli A., Solda P.L., Coats A.J., Reeder M., Calciati A., et al. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 90 (5): 345–55. DOI: 10.1042/cs0900345.
23. Fu Q., Iwase S., Niimi Y., Kamiya A., Kawanokuchi J., Cui J., et al. Effects of lower body positive pressure on muscle sympathetic nerve activity response to head-up tilt. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R778–85.
24. Хорев В.С. Развитие методов анализа взаимодействий низкочастотных колебаний сердечно-сосудистой системы. *Кардио-ИТ.* 2015; 2 (4): e0401. DOI: 10.15275/cardioit.2015.0401.
25. Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation.* 1996; 93: 1527–32. DOI: 10.1161/01.CIR.93.8.1527.
26. Westerhof B.E., Gisolf J., Karemaker J.M., Wesseling K.H., Secher N.H., van Lieshout J.J. Time course analysis of baroreflex sensitivity during postural stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291: H2864–74. DOI: 10.1152/ajpheart.01024.2005.
27. Silvani A., Grimaldi D., Vandi S., Barletta G., Vetrugno R., Provini F., et al. Sleep dependent changes in the coupling between heart period and blood pressure in human subjects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 294: R1686–92. DOI: 10.1152/ajpregu.00756.2007.
28. Ebert T.J. Autonomic Nervous System Pharmacology. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Chapter 13. Elsevier Inc.; 2013: 218–34.
29. El Beheiry M.H., Heximer S.P., Voigtlaender-Bolz J., Mazer C.D., Connelly K.A., Wilson D.F., et al. Metoprolol impairs resistance artery function in mice. *J. Appl. Physiol.* 2011; 111 (4): 1125–33. DOI: 10.1152/jappphysiol.01340.2010.
30. Faes L., Nollo G., Porta A. Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114 (12): 1657–67. DOI: 10.1152/jappphysiol.01172.2012.

References

1. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of medical physiology*. 13th ed. Elsevier; 2016: 1168.
2. Montano N., Gneccchi-Ruscione T., Porta A., Lombardi F., Malliani A., Barman S.M. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1996; 57 (1–2): 116–22.
3. Vaschillo E., Lehrer P., Rishe N., Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2002; 27 (1): 1–27. DOI: 10.1023/A:1014587304314.
4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93: 1043–65. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
5. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat to beat model. *Am. J. Physiol.* 1987; 253 (3): H680–9.
6. Bernardi L., Passino C., Spadacini G., Valle F., Leuzzi S., Piepoli M., Sleight P. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra. In: *Studies in Health Technology and Informatics (Series)*. Vol. 35: *Frontiers of Blood Pressure and Heart Rate Analysis*. Amsterdam: IOS Press; 1997: 241–5. DOI: 10.3233/978-1-60750-879-3-241.
7. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W., McComb J.M., Murray A. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol. Meas.* 2000; 21 (2): 305–18. DOI: 10.1088/0967-3334/21/2/310.
8. Wray D.W., Fadel P.J., Keller D.M., Ogoh S., Sander M., Raven P.B., Smith M.L. Dynamic carotid baroreflex control of the peripheral circulation during exercise in humans. *J. Physiol.* 2004; 559 (2): 675–84. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.066183.
9. Kiselev A.R., Bespyatov A.B., Posnenkova O.M., Gridnev V.I., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Dovgalevskiy P.Ya. Internal synchronization of the main 0.1-Hz rhythms in the autonomic control of the cardiovascular system. *Fiziologiya Cheloveka (Human Physiology)*. 2007; 33 (2): 188–93. DOI: 10.1134/S0362119707020089 (in Russ.).
10. Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I. et al. Method of assessment of synchronization between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmogram. *Cardio-IT* 2016; 3 (1): e0101. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0101 (in Russ.).

11. Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Posnenkova O.M. et al. Phase and frequency locking of 0.1-Hz oscillations in heart rate and baroreflex control of blood pressure by breathing of linearly varying frequency as determined in healthy subjects. *Fiziologiya Cheloveka (Human Physiology)*. 2013; 39 (4): 416–25. DOI: 10.1134/S0362119713010040 (in Russ.).
12. Rhee S., Yang B.-H., Asada H. Theoretical evaluation of the influence of displacement on finger photoplethysmography for wearable health monitoring sensors. In: ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Symposium on Dynamics, Control, and Design of Biomechanical Systems. Nashville, Tennessee, November 14–19, 1999.
13. Kiselev A.R., Khorev V.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M. et al. Interaction of 0.1-Hz oscillations in heart rate variability and distal blood flow variability. *Fiziologiya Cheloveka (Human Physiology)*. 2012; 38 (3): 303–9. DOI: 10.1134/S0362119712020107 (in Russ.).
14. Fihn S., Gardin J., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2012; 126 (25): 3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
15. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
16. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Posnenkova O.M., Bespiatov A.B., Dovgalevskiy P.Ya., Ponomarenko V.I. et al. Assessment of dynamics of the autonomic cardiovascular system regulation based on low-frequency rhythm synchronization in patients with ischemic heart diseases complicated by myocardial infarction treated with metoprolol. *Terapevticheskiy Arkhiv (Therapeutic Archive)*. 2007; 79 (4): 23–31 (in Russ.).
17. Montano N., Ruscone T.G., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994; 90: 1826–31. DOI: 10.1161/01.CIR.90.4.1826.
18. Takase B., Bjerregaard P., Greenwalt T., Kotar M.S., Janosik D. Heart rate variability and head-up tilt testing in patients with syncope of undetermined etiology. *Japan. Circ. J*. 1996; 60: 841–52. DOI: 10.1253/jcj.60.841.
19. Suzuki M., Hori S., Tomita Y., Aikawa N. Orthostatic decrease in cardiac chaos during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. *Circ. J*. 2006; 70: 902–8. DOI: 10.1253/circj.70.902.
20. Mancina G. Influence of carotid baroreceptors on vascular responses to carotid chemoreceptor stimulation in the dog. *Circ. Res*. 1975; 36 (2): 270–6. DOI: 10.1161/01.RES.36.2.270.
21. Sanders J.S., Ferguson D.W., Mark A.L. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation*. 1988; 77 (2): 279–88. DOI: 10.1161/01.CIR.77.2.279.
22. Bernardi L., Radaelli A., Solda P.L., Coats A.J., Reeder M., Calciati A., et al. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clin. Sci. (Lond)*. 1996; 90 (5): 345–55. DOI: 10.1042/cs0900345.
23. Fu Q., Iwase S., Niimi Y., Kamiya A., Kawanokuchi J., Cui J., et al. Effects of lower body positive pressure on muscle sympathetic nerve activity response to head-up tilt. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2001; 281: R778–85.
24. Khorev V.S. Development of interaction analysis methods for the low frequency oscillations in cardiovascular system. *Cardio-IT*. 2015; 2 (4): e0401 DOI: 10.15275/cardioit.2015.0401 (in Russ.).
25. Taylor J.A., Eckberg D.L. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation*. 1996; 93: 1527–32. DOI: 10.1161/01.CIR.93.8.1527.
26. Westerhof B.E., Gisolf J., Karamaker J.M., Wesseling K.H., Secher N.H., van Lieshout J.J. Time course analysis of baroreflex sensitivity during postural stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2006; 291: H2864–74. DOI: 10.1152/ajpheart.01024.2005.
27. Silvani A., Grimaldi D., Vandi S., Barletta G., Vetrugno R., Provini F., et al. Sleep dependent changes in the coupling between heart period and blood pressure in human subjects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2008; 294: R1686–92. DOI: 10.1152/ajpregu.00756.2007.
28. Ebert T.J. Autonomic Nervous System Pharmacology. In: Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Chapter 13. Elsevier Inc.; 2013: 218–34.
29. El Beheiry M.H., Heximer S.P., Voigtlaender-Bolz J., Mazer C.D., Connelly K.A., Wilson D.F., et al. Metoprolol impairs resistance artery function in mice. *J. Appl. Physiol*. 2011; 111 (4): 1125–33. DOI: 10.1152/jappphysiol.01340.2010.
30. Faes L., Nollo G., Porta A. Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge. *J. Appl. Physiol*. 2013; 114 (12): 1657–67. DOI: 10.1152/jappphysiol.01172.2012.