

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РИТМОКАРДИОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИННОВАЦИОННЫЙ ОПЫТ)

Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Шамуров Ю.С.

ГБОУ ВПО « Южноуральский государственный медицинский университет МЗ РФ»,
г. Челябинск, Россия

Резюме

Представлены результаты 30 летней разработки клинической ритмокардиографии (РКГ) высокого разрешения для анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при ишемической болезни сердца (ИБС) с помощью аппаратно-программного компьютерного комплекса КАП-РК-01-«Микор» [3, 4, 7, 11, 14, 16]. Хроническая ишемия миокарда характеризовалась снижением амплитуды всех волн ВСР (SDNN), спектральных долей симпато-парасимпатического и гуморально-метаболического влияний в синусном узле (СУ). Стенокардия (Ст) на ритмокардиограмме (Ркг) регистрировалась в виде участков стабилизации с разницей между соседними RR-интервалами в $3,55 \pm 1,02$ миллисекунды во время ишемических эпизодов [7]. При гипертонической болезни (ГБ), факторе риска ИБС, найдены РКГ-различия между стадиями ГБ. При обследовании 96 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) найдены дифференцированные изменения ВСР при ОИМ передней и задней стенки левого желудочка, субэндокардиальном и субэпикардиальном остром коронарном синдроме. При ретроспективном анализе ВСР у всех умерших (n=8) пациентов выявлена автономная кардионейропатия (АКН), как предиктор высокого риска смерти. РКГ апробирована в кардиохирургии [12, 16] во время операции. Каждому этапу коронарного шунтирования (КШ) соответствовали патогенетически обусловленные изменения ритмокардиограмм. Жизнеопасные кардиоаритмии при КШ возникали при хирургических манипуляциях. Исходная АКН до КШ оказалась предвестником трепетания предсердий. у 4620 пациентов с кардиоаритмиями (КА) найдено, что большинство форм КА регистрируются на Ркг. Наибольшие достоинства РКГ при КА связаны с оценкой гемодинамической значимости каждого эпизода КА и аритмогенным автономным фоном.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, ритмокардиография высокого разрешения, ишемическая болезнь сердца.

Abstract:

CLINICAL POSSIBILITIES OF HIGH-RESOLUTION RHYTHMOCARDIOGRAPHY AT ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE (INNOVATION EXPERIENCE)

Mironova T., Mironov V., Yu. Shamurov
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Presented here results of 30-years researches of the clinical high-resolution rhythmocardiography (RCG) for heart rate variability (HRV) analysis at the coronary artery disease (CAD) from diagnostics till interventional myocardial revascularization. Chronic ischemia was characterized by reduction of all HRV waves. Every ischemic episode was registered on the rhythmocardiogram, as HRV stabilization during stenocardia, decrease of the autonomic spectral shares and increase of the humoral-metabolic influence in sinus node (SN). At the RCG investigation of 96 patients with acute myocardial infarction (AMI) there was defined different breaches SN regulation at anterior and posterior AMI, and also at subendocardial and subepicardial acute coronary syndromes. At the coronary shunting every period of operation accompanied different deregulation of the SN. In patients with initial autonomic cardioneuropathy was the high risk of life-dangerous cardioarrhythmias (CA) during surgical manipulations, for example atrial flutter. At the researches of HRV in 4620 patients with CA there was defined that a number clinical forms of CA may be registered on rhythmocardiogram. The most important possibilities of RCG connect with definition of hemodynamic breaches and the arrhythmogenic autonomic background of every arrhythmic episode.

Key words: heart rate variability, high-resolution rhythmocardiography, coronary artery disease.

В Челябинской областной клинической больнице и в ЮУГМУ и в течение 30 лет осуществляется разработка клинического использования высокоточного анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) при кардиоваскулярной патологии, в частности при ишемической болезни сердца (ИБС). Исходно предполагалось, что суперинтегральный пейсмейкер первого порядка в сократительной деятельности сердца - синоатриальный узел сердца (СУ) - имеет многовариантные дизрегуляторные изменения при клинических формах ИБС. Одной из задач при этом было создание аппаратно-программного комплекса, диагностически направленного на высокоточную регистрацию физиоло-

гических и патологических изменений регуляции СУ при хронической и острой ишемии миокарда. Диагностический комплекс - КАП-РК-01-«Микор» был создан к 1992 г., зарегистрирован и разрешён к применению для обследования больных (Регистрационное удостоверение № ФС 02262005/2447-06 Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения). Процесс усовершенствования его программной части постоянен и вероятно бесконечен в связи с изменениями компьютерной техники и операционных сред [11]. В состав комплекса для точной регистрации электрокардиосигнала (ЭКС) включён портативный прибор – преобразователь ЭКС - ПРКГ-01 [5]. Такая структура специализированного диагностического комплекса обеспечивает техническими и программными средствами точную регистрацию ЭКС (1000 Гц, т.е. в 1/1000 секунды), такой же анализ ВСР и хранение в оперативной памяти компьютера, что существенно отличается от чувствительности прочих электродиагностических систем. Сочетание разработок трёх направлений – прибор, программное обеспечение и клиническое применение - дало вполне положительный результат, применимый в практическом нейрокардиологическом обследовании пациентов. Клиническая разработка является самой затратной по трудоёмкости, поскольку требует тысяч сопоставлений ВСР со стандартно применимыми методами диагностики и клиникой заболеваний.

Из доступных методов доказательной медицины клинические разработки в виде диссертационных исследований с применением метода ритмокардиографии высокого разрешения (РКГ) были приоритетными за последние 15 лет. Защищено и утверждено ВАК 27 таких работ. Каждая из них, пройдя через 5 ступеней контроля специалистами высокого и высочайшего уровней, явилась законченным фрагментом разработки практического применения РКГ. Такой исследовательский подход оказался вполне результативным, обуславливающим развитие клинической нейрокардиологии. И если в настоящее время метод РКГ всё же не приобрёл широкого распространения, несмотря на очевидные результаты и перспективы, причины того не имеют никакого отношения к мало доказательной медицинской науке и связаны с реально существующими недостатками поддержки отечественных инноваций начиная с местного уровня и до государственного. Что же всё-таки уже удалось и доказано, а что ещё предстоит привести к практическому результату, представляется в настоящей статье. Перспективы связаны с существованием лаборатории нейрокардиологии в главной больнице Челябинской области и с её почти 70-ти тысячной базой данных больных, обследованных с ВСР-анализом. Лаборатория была учреждена губернатором области в 2001 г по просьбе профессора Ю.С.Шамурова, экс- ректора медицинской академии и одного из научных руководителей. Оборудование лаборатории пришлось создавать авторам метода РКГ и затем передать ЧОКБ в виде благотворительного вклада. К сожалению всё, что осуществлено с разработкой клинической РКГ происходит в весьма сложное для здравоохранения время, несмотря на международное признание полезности и перспектив метода. В настоящей статье представлены результаты РКГ при ИБС от ранней её диагностики до интервенционного вмешательства.

Метод ритмокардиографии высокого разрешения и его оснащение. Специализированный аппаратно-программный диагностический компьютерный комплекс КАП-РК-01-«Микор» состоит из портативного прибора преобразователя ПРКГ-01, в котором с помощью схемно-технических устройств неинвазивно в течение 25 минут регистрируется ЭКС с передней поверхности грудной клетки испытуемого пациента тремя электродами с соблюдением специально разработанных условий (отмена лекарственных препаратов в соответствии с периодами их полувыведения, алкогольных напитков, до приёма пищи и лечебных процедур, в условиях полной тишины, отсутствия двигательной активности и др.). Функции ПРКГ-01 – последовательные фильтрация разночастотных помех и усиление ЭКС перед передачей в компьютер для высокоточного анализа ВСР [11, 5]. Точность регистрации ЭКС в 1 тысячную доли секунды сохранялась в оперативной памяти компьютера и в последующих расчётах волновой структуры ВСР [11,10]. Возможно, что такая точность и не предел. Использовался аутокорреляционный статистический и спектральный анализ 260-300 межсистолических RR-интервалов. Также для расчёта соотношения 3-х факторов регуляции пейсмекерной активности СУ – симпатического, парасимпатического отделов вегетативной системы, а также гуморально-метаболического влияния на медленные потенциалы в СУ - использовалось частотное вычисление соответствующих 3-х энергетических вкладов в общий тотальный спектр колебаний ВСР с применением быстрого преобразования Фурье и спектральных окон

Хамминга и Парсена. Спектральное соотношение факторов регуляции в СУ после разложения на частотные гармоники представлено долями (степенями) воздействия на пейсмекеры гуморально-метаболического влияния (VLF%), симпатического (LF%) и парасимпатического (HF%). Как принято в клинической вегетологии, запись ВСР осуществлялась с использованием проб по клинико-экспериментальному методу А.М. Вейна с соавт. [1], характеризующих регуляцию СУ в состоянии покоя (Ph), в пробах Вальсальвы-Бюркера (Vm) преимущественно парасимпатической направленности, гуморально-метаболической Ашнера (pA), симпатической активной ортостатической (Aop) и субмаксимальной нагрузочной (PWC120), включающей все 3 фактора регуляции СУ. В каждой из 5 позиций регистрировалось 260-300 RR-интервалов, всего 1500 при однократном РКГ-исследовании. Для корректности спектрального результата после физической нагрузки иногда записывалась шестая ритмокардиограмма (Ркг). Анализировались постстимульный результат стационарной Ркг и отдельно периоды стимуляции в пробах по времени достижения максимального изменения RR интервала (tAB), максимальной реакции на стимул в процентах относительно исхода ($\Delta RR\%$), а также время восстановления 95% исходного интервала после действия стимула (tr), в Aop – до 78-83% от исхода. Все показатели статистического анализа, tAB и tr представлены в секундах (с). Данные спектрального анализа – в процентах долей 3-х энергетических вкладов в тотальный спектр, принятый за 100% спектральной плотности. Результат статистического анализа представлен показателями: средние величины продолжительности RR-интервалов на анализируемой Ркг–(RR), их стандартной девиации от среднестатистической величины (SDNN), среднеквадратические отклонения всех волн гуморально-метаболического влияния (σ_1), симпатического (σ_m), парасимпатического (σ_s), средняя амплитуда дыхательной аритмии (ARA) в секундах. Ркг здорового человека представлена на Рис.1.

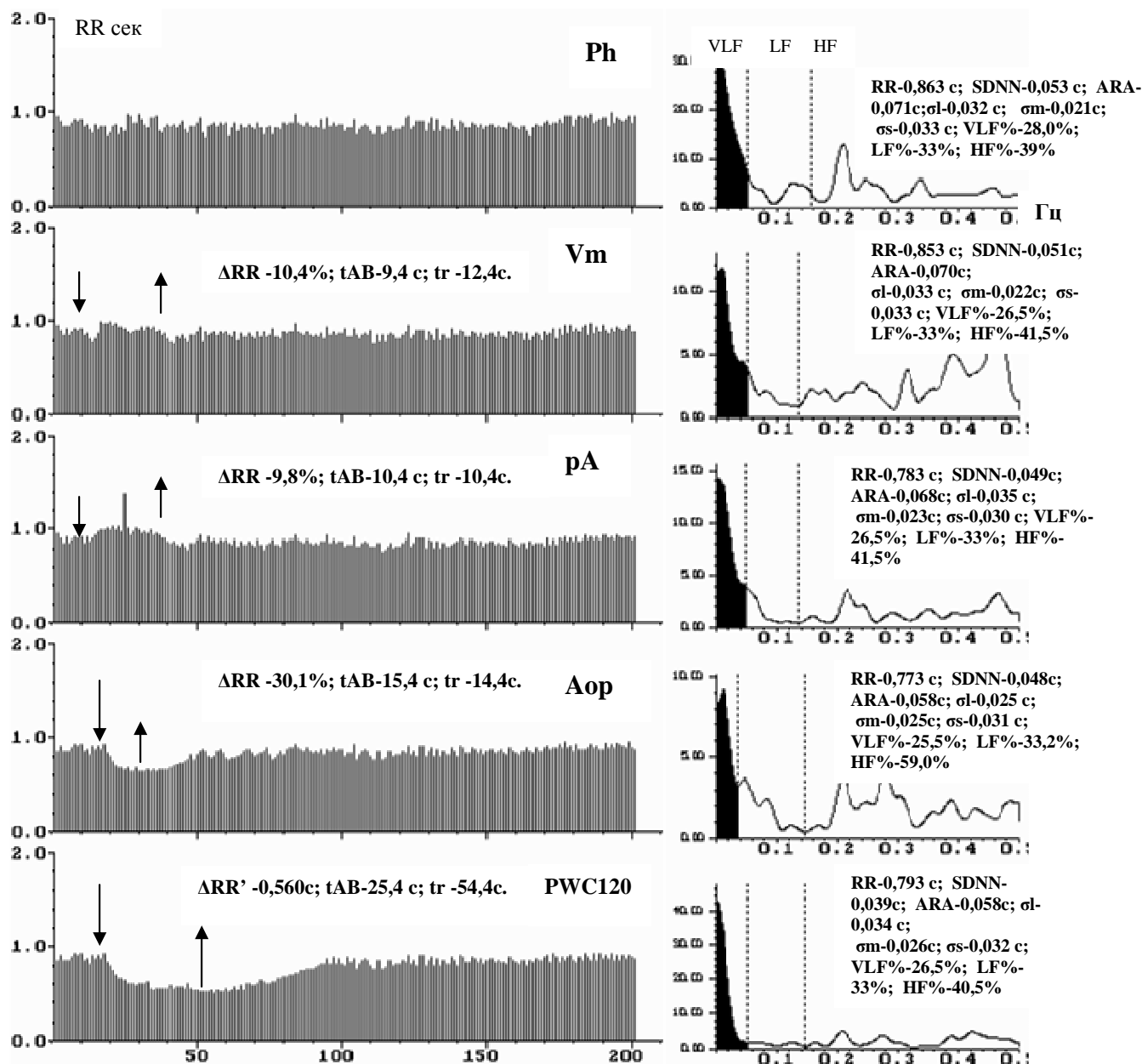
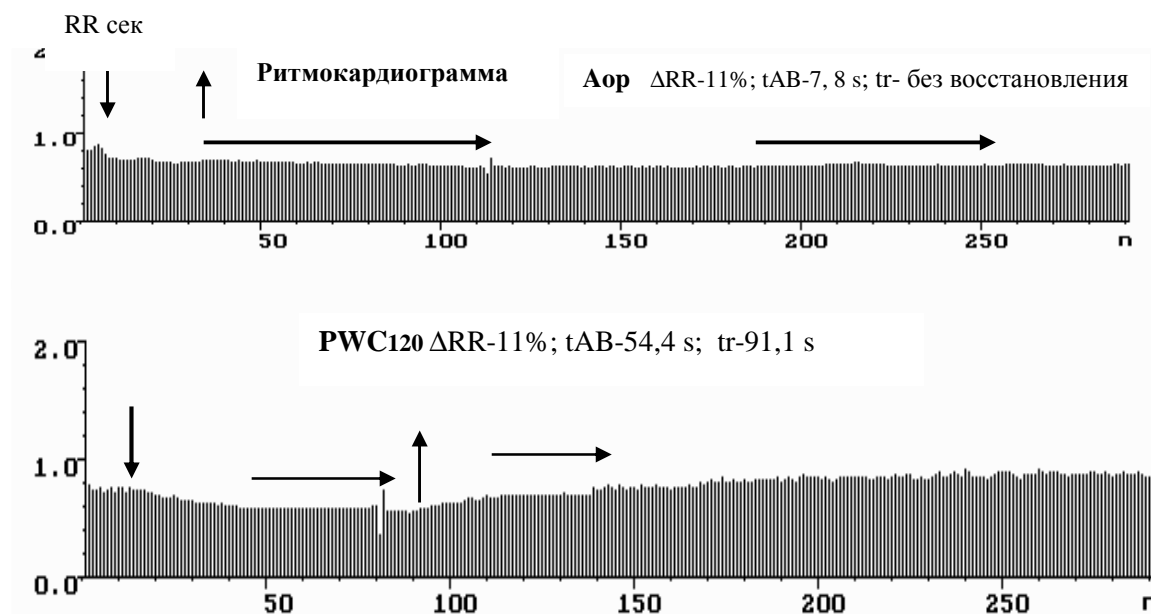


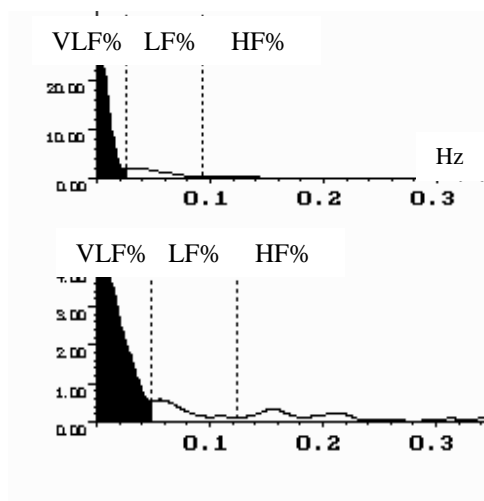
Рис.1. Ритмокардиограммы, спектрограммы и средние значения показателей ВСП у здорового мужчины в покое (Ph), парасимпатическом манёвре Вальсальвы-Бюркера (Vm), гуморальной пробе Ашнера (pA), в симпатической пробе активной ортостатической (Aop), нагрузочной пробе, дозированной по ЧСС 120 (PWC120). Средние показатели ВСП при аутокорреляционном статистическом анализе: RR- среднее значение всех RR-интервалов, SDNN – стандартное отклонение всех RR-интервалов, ARA – средняя амплитуда дыхательной аритмии, σ_l -среднеквадратичные отклонения гуморально-метаболических, σ_m – симпатических, σ_s – парасимпатических волн ВСП. Показатели спектрального соотношения энергетических вкладов долей гуморального (VLF%), симпатического (LF%) и парасимпатического (HF%) влияний в синусовом узле сердца относительно тотального спектра, принятого за 100%. Вертикальными стрелками отмечены начало и завершение стимуляции в пробах. Периоды стимуляции имеют показатели: Δ RR – максимальная реакция на стимул; tAB-время достижения максимальной реакции; tr – время восстановления после действия стимула в пробе. На спектрограммах – площади спектральной плотности соответствуют долям трёх регулирующих воздействий в синусовом узле.

Рассчитывались также показатели, нормированные на исход по формуле Wielder (1957) -ну для учёта «Закона исходного уровня». Для выполнения РКГ-исследования при кардиохирургических

вмешательствах была разработана модификация аппаратно-программного комплекса с мониторным режимом записи ВСР во время операции КАП-РК-02-«Микор». При математической обработке материалов использовалась программа “Stat” с проверкой гипотезы равенства вариационных рядов по критерию Стьюдента, а также критерию Z - аналогу t для непараметрических выборок большого объёма. Для корреляционного анализа применён непараметрический метод Спирмена с пакетом SPSS 12.0. Регистрация и анализ интервалов осуществлялись с точностью до 0.001 секунды. Это составляет наиболее значимую особенность РКГ, отличающую её от других предлагаемых вариантов аппаратно-программного обеспечения метода, в том числе от извлечений интервалов из записей Холтеровского мониторирования, предназначенных для ЭКГ и имеющих недостаточную степень дискретизации ЭКС (от 80 до 128 Гц). Многолетний опыт работы с анализом ВСР позволяет утверждать, что для регистрации и корректного анализа ВСР, оценивающего синаптический уровень регуляции в СУ, необходима названная точность, корректное программное обеспечение и синхронная с Ркг запись ЭКГ в реальном текущем времени, что обеспечивает взаимоконтроль ЭКГ и РКГ. По решению врача возможно сохранение ЭКГ или её фрагментов для детального анализа, увеличение и уменьшение масштаба записи.

Результаты исследования. В 2002 г. Миронов М.В., врач функциональной диагностики [7, 15], изучил с помощью РКГ периферическую вегетативную регуляцию СУ при стабильной стенокардии напряжения (Ст, n-171) и сердечной недостаточности (СН, n-123) у 294-х больных ИБС. Выявлено, что ИБС облигатно сопровождается снижением периферической автономной регуляции хронотропной функции СУ и ишемическим поражением его пейсмекерных клеток с формированием их функциональной недостаточности. При ИБС в 100% случаев нарушения начинались со снижения амплитуды волн ВСР ($\sigma_{RR-SDNN}$), снижения σ_s и спектральной доли парасимпатического влияния -HF%, потери нормального протектирующего преобладания парасимпатической регуляции в СУ относительно нормы. В последующем снижалась амплитуда всех волн ВСР (σ_1 , σ_m , σ_s), в частотном соотношении из-за названного снижения автономных долей регуляции СУ увеличивалась спектральная доля влияния гуморально-метаболического фактора регуляции - VLF%, снижалась реакция на действие разнонаправленных стимулов в пробах (всех ΔRR), увеличивалось время её достижения (t_{AB}) и восстановления после стимулов (tr) (Рис.2). При вазоспастическом варианте Ст перед ишемическим эпизодом усиливалась симпатическая периодика ($\sigma_m=0,017\pm0,005$ с vs $0,008\pm0,002$ с, n-24, $p<0,05$). При остром коронарном синдроме (ОКС) с субэпикардиальным поражением через все ткани желудочков сердца (n-24) и при субэндокардиальном синдроме (n-44) с нераспространённым поражением одинаково значительно была снижена ВСР, регистрировались длительные эпизоды ишемии (Рис. 3), но во 2-м варианте низкоамплитудная ВСР и нарушения ритма сохранялись.





Aop RR -0,634 s SDNN-0,023s
 σ_l -0,019s σ_m -0,009 s σ_s - 0,006 s
 VLF%-75,4% LF%-16,6% HF%-7,9%

PWC120 RR -0,855 s SDNN-0,013 s
 σ_l -0,011 s σ_m -0,005 s σ_s - 0,006 s
 VLF%-78,7% LF%-12,3% HF%-9,9%

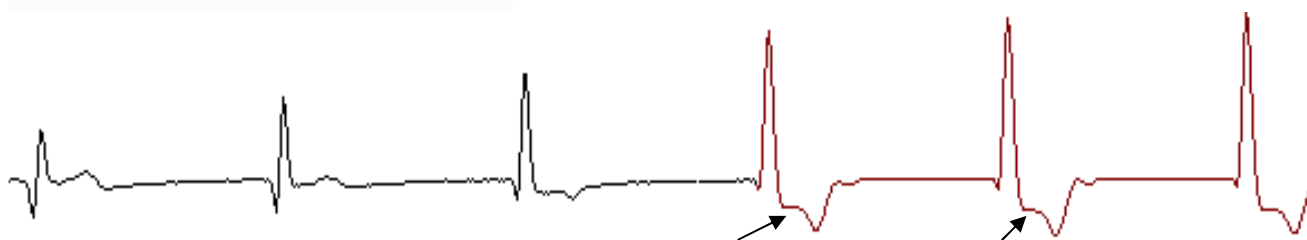


Рис.2. Ритмокардиограммы, спектрограммы и средние значения показателей ВСР при ИБС и стабильной стенокардии в Aop и PWC120. Ишемические эпизоды стабилизации ВСР указаны горизонтальными стрелками. На ЭКГ стрелками указана синхронная депрессия ST. Статистические показатели SDNN, σ_l , σ_m и σ_s исчисляются единицами миллисекунд. В спектральном соотношении долей гуморально-метаболического, симпатического и парасимпатического влияний (VLF%, LF% и HF%) на пейсмекерную активность синусового узла наибольшее воздействие принадлежит гуморальному фактору, медленному и недостаточному.

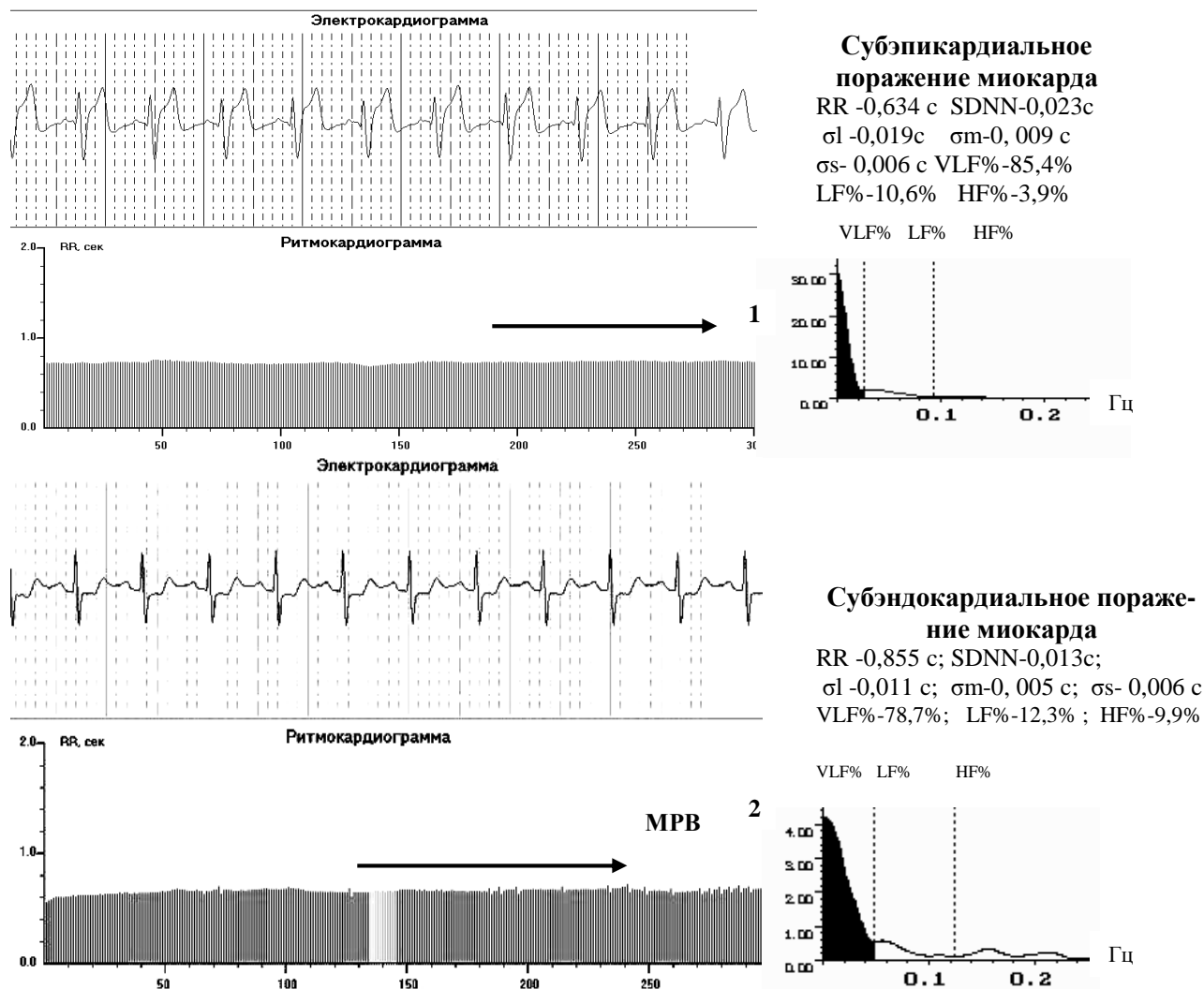


Рис. 3. Ркг, спектрограммы и средние значения показателей ВСР и ЭКГ с острым коронарным субэпикардальным (1) и субэндокардиальным синдромами (2). В обоих случаях выраженное снижение волновой структуры ВСР в единицах миллисекунд (LF%, HF%) и длительные ишемические эпизоды (отмечены горизонтальными стрелками). В спектральном соотношении регулирующих факторов наибольшая спектральная плотность принадлежит очень низкочастотной периодике, соответствующей преобладанию неэффективного гуморального влияния в СУ(VLF%).

В прогредиентных наблюдениях найдены ВСР-доказательства не только симпатической и парасимпатической дисрегуляции, но и снижение показателей гуморально-метаболического влияния на потенциалы действия в СУ. Физиология автономных дисрегуляций и гуморально-метаболического воздействия различна, хотя и имеет одну точку приложения - пейсмекеры СУ. Поэтому объяснить однонаправленность их нарушений можно лишь единой причиной – состоянием самих пейсмекерных клеток СУ. Д.А.Учаевым, Е.В. Давыдовой и Э.А.Сафроновой [2, 12] был получен аутопсийный материал ткани СУ для электронной микроскопии у больных ИБС и у больных профессиональными заболеваниями в сочетании с ИБС. С её при хронической коронарной болезни сердца обнаружены структурные нарушения в самих пейсмекерных клетках СУ с разрушениями крист в митохондриях, кальцинатами, скоплениями фуксина, вакуолизацией, что в совокупности при ИБС свидетельствовало о дистрофических изменениях в пейсмекерах из-за хронического нарушения перфузии СУ (Рис.4, 5 и 6). Особенно это объяснимо при атеросклеротических бляшках в правой венечной артерии, от которой отходит артерия СУ.

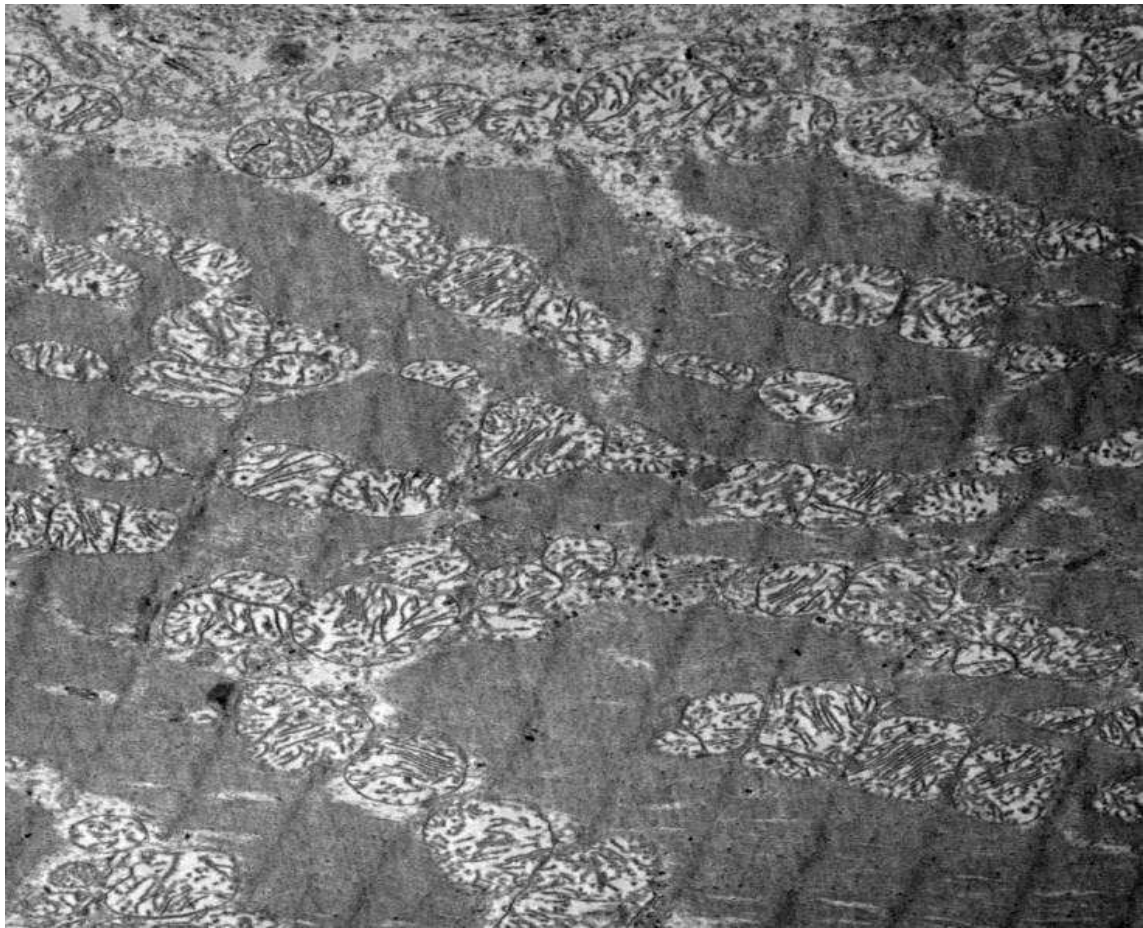


Рис. 4. Рисунок Р-клеток синоатриального узла сердца в норме. Гистологический препарат клеток переходного типа проводящей системы сердца в области синоатриального узла сердца погибшего от внесердечной причины мужчины из группы контроля. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом свинца и цитратом свинца (увеличение 1260 и 1984 раз). Видны митохондрии с сохранными кристами внутри клетки (1).

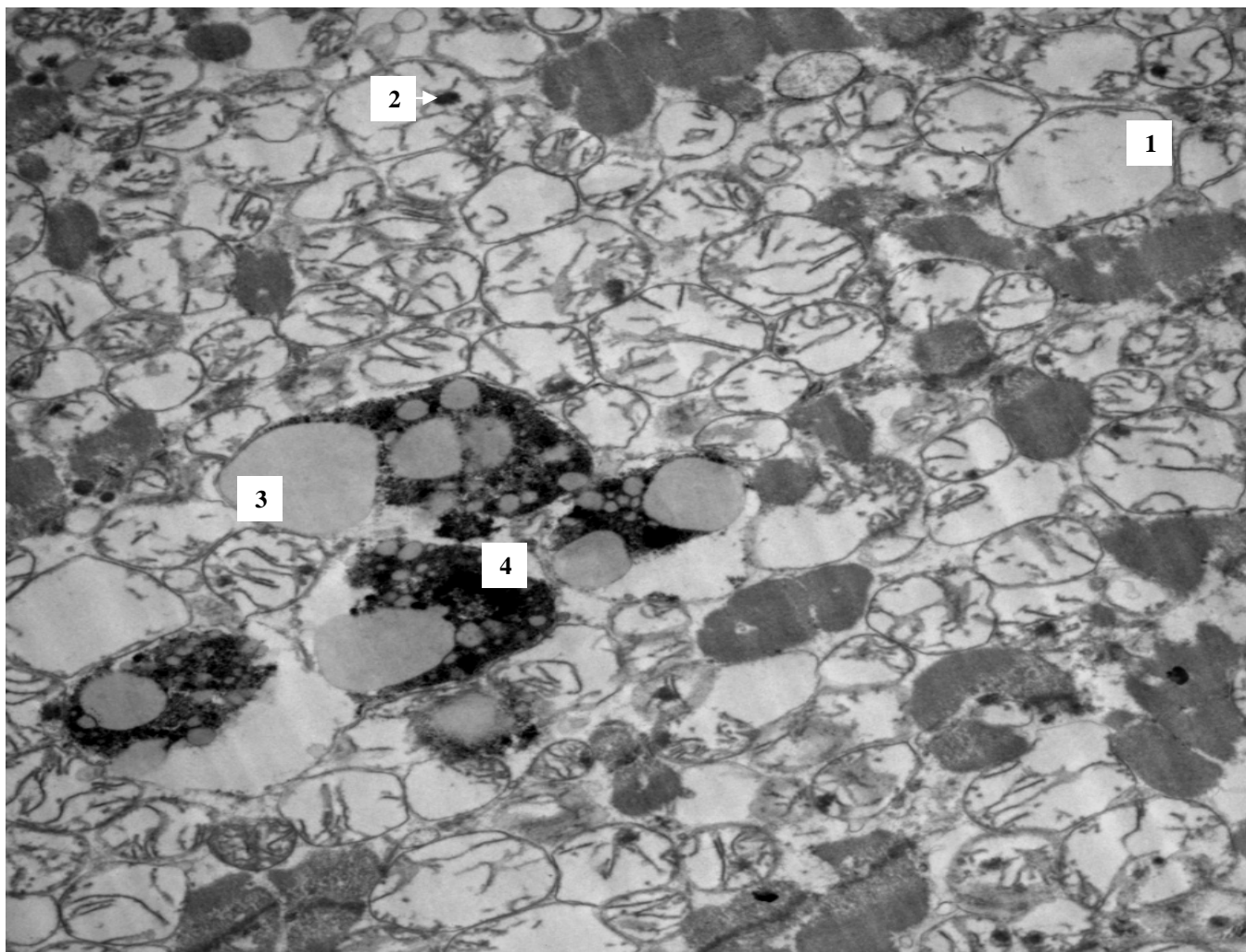


Рис.5. Гистологический препарат клетки переходного типа проводящей системы сердца в области синоатриального узла погибшего больного ИБС с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом свинца и цитратом свинца (увеличение 1984 раза). Набухание множественных митохондрий и разрушение митохондриальных крист (1), кальцинаты в митохондриях (2). Внутриклеточные включения липидных капель (3) и липофусцина (4).

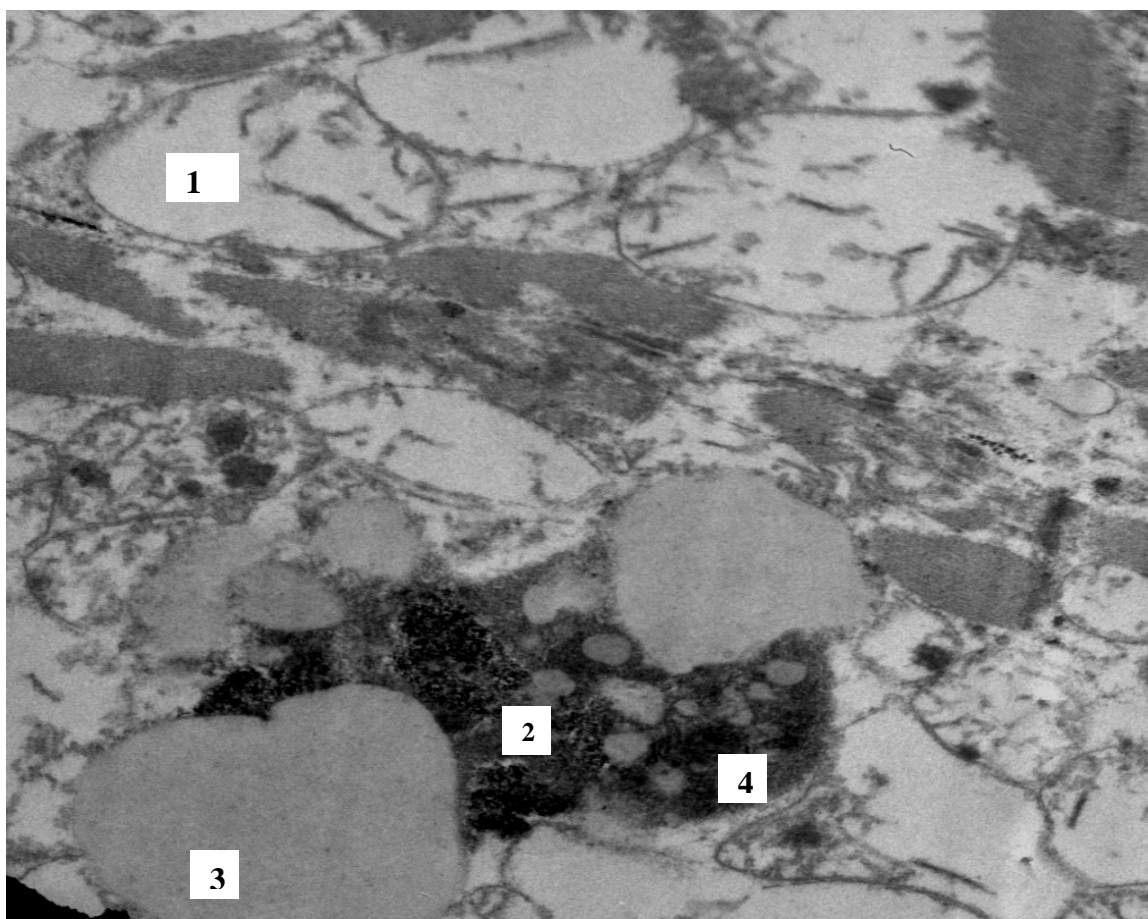


Рис. 6. Гистологический препарат клетки переходного типа проводящей системы сердца в области синусового узла погибшего больного с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом свинца и цитратом свинца (увеличение 4000 раз). Набухание и разрушение митохондрий (1), депозиты кальция в митохондриях (2). Липидные капли на месте разрушенных митохондрий (3). Внутриклеточные включения липофусцина (4). (На Рис.4, 5, 6 Гистологические препараты Д.А.Учаева, Е.В.Давыдовой, Э.А.Сафроновой)

В исследовании М.В.Миронова наиболее полезен РКГ-симптом Ст в виде участков стабилизации ВСР с разницей между соседними RR-интервалами в $3,55 \pm 1,02$ миллисекунды (Рис.2 и 3) во время ишемических эпизодов, по-видимому из-за гибернации бледных клеток центральной зоны СУ в моменты наиболее значительного нарушения их кровоснабжения [3]. Стабилизация ВСР сильно коррелировала с клиническими, ЭКГ и ЭхоКГ симптомами Ст ($r=0.725 \pm 0.017$). Чувствительность же метода РКГ для диагностики Ст была 71,2% (то есть, в 2 раза выше, чем депрессия ST при ЭКГ), специфичность -77%, прогностическая позитивная и негативная ценность -62,1% и 84,5%. В свете найденного при высокоразрешающей РКГ можно предположить, что безболевого форма Ст всё-таки имеет инструментальный РКГ-симптом. Выявлены также и дифференциально-диагностические показатели при СН- выраженное прогрессирующее снижение всех волн ВСР, при предельно сниженном автономном воздействии, стабильное спектральное увеличение гуморально-метаболического влияния на пейсмекеры СУ, медленного, недостаточного, неадекватного и иногда парадоксального с замедленным достижением реакций и медленным восстановлением после стимулов в пробах (Рис.7), вплоть до формирования автономной кардионейропатии (АКН). Диагностическая ценность чувствительности РКГ при выявлении СН-75%, специфичность-43,5%, позитивного и негативного результата -39,5 и 88,4%. АКН признана ВОЗ, как маркёр высокого риска летального исхода, приводится пример Ркг больного с АКН до коронарного шунтирования (Рис. 8).

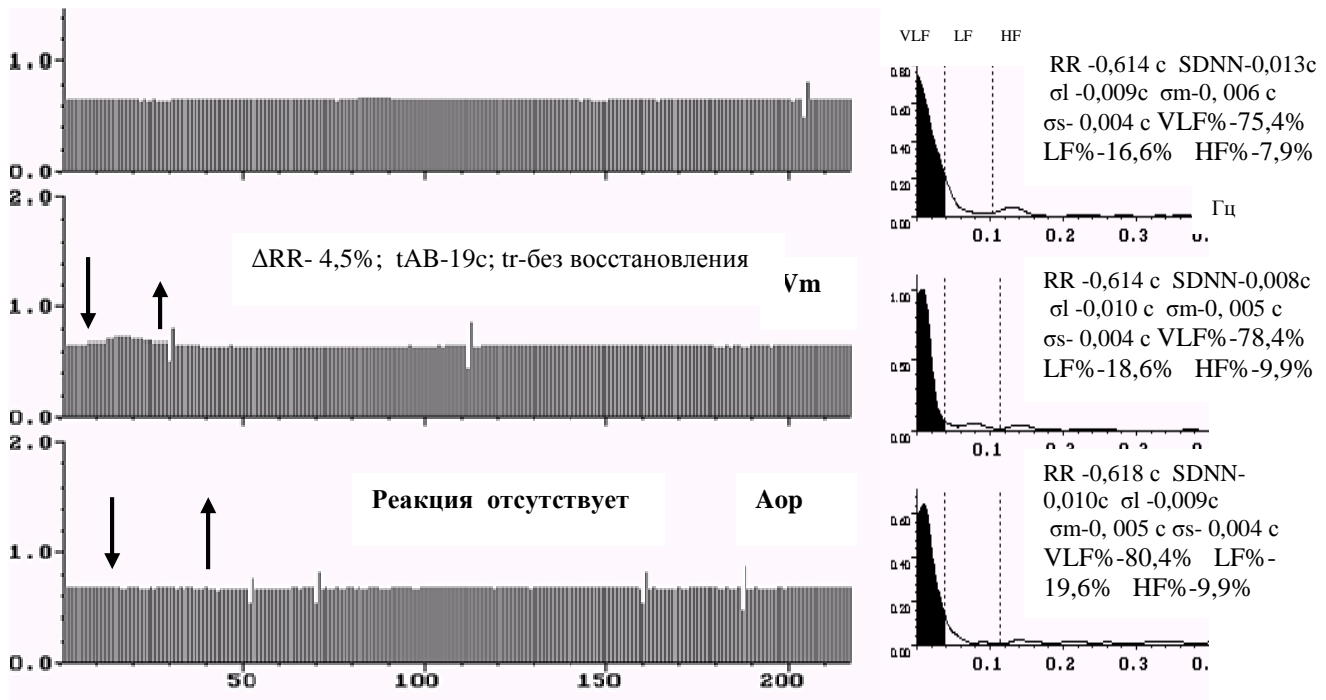


Рис. 7. Ркг, спектрограммы и средние значения показателей ВСП у больного с ишемической сердечной недостаточностью (ИШ) 3 ФК. Реакция в Vm снижена, в Aop отсутствует. Вертикальные стрелки показывают начало и конец действия стимулов в пробах. Статистические показатели ВСП выражены в единицах миллисекунд. В спектральном соотношении степени влияния факторов регуляции максимальная доля принадлежит гуморальному фактору регуляции, неэффективному и неадекватному. Автономная регуляция значительно снижена.

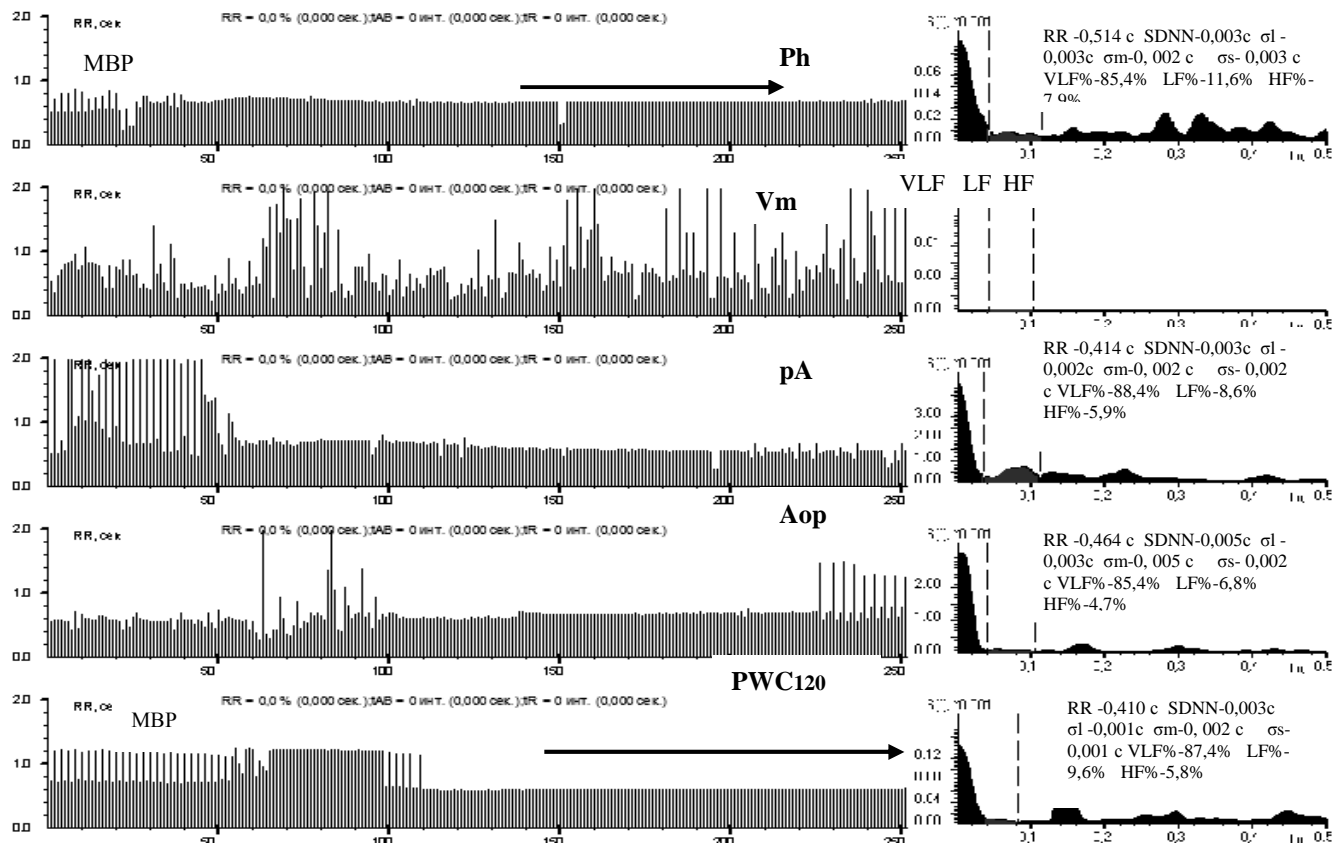


Рис.8. Исходные ритмокардиограммы, спектрограммы и средние значения ВСР-показателей больного Д. до проведения коронарного шунтирования. В Ph (Ркг1) и PWC120 (Ркг4) значительно сниженная ВСР во время продолжительных эпизодов стенокардии. Между 1 и 40 интервалами - миграция водителя ритма (МВР). На фоне АКН между 130 и 240 интервалами длительный эпизод ишемии (указан горизонтальной стрелкой) с типичными клиническими проявлениями стенокардии. В Vm - фибрилляция предсердий. Среднеквадратичные отклонения амплитуды волн ВСР-SDNN, $\sigma_1, \sigma_m, \sigma_s$ исчисляются единицами миллисекунд. В спектральном соотношении регулирующих факторов в СУ значительное преобладание гуморально-метаболического влияния (VLF%) над автономным симпато-парасимпатическим (LF%, HF%). В рА в начале записи между 1 и 43 интервалами синоатриальная блокада 2-3 степени на фоне АКН и МВР. В Аор между 60 и 100 интервалами фибрилляция предсердий (ФП), затем ишемический эпизод со стабилизацией ВСР (разница между соседними RR-интервалами в пределах 3.55 ± 1.02 миллисекунды) и в конце ортостаза суправентрикулярная бигеминия -СВБ (относительно одинаковые преэктопические интервалы), которая продолжилась во время ходьбы на тредмиле в PWC120, после чего вновь эпизод ишемии на фоне значительно сниженной ВСР, соответствующей АКН. Все аритмии возникали на фоне выраженного угнетения автономного влияния в СУ, что свидетельствует о протектирующем значении симпато-парасимпатической регуляции в СУ и повышении риска смерти при её отсутствии. Больной умер на 4-й день после операции, что подтверждает значение АКН для прогноза летального исхода.

В 1999 г. состоялась докторская защита В.А.Миронова по результатам клинического анализа волновой структуры синусового ритма сердца при гипертонической болезни [8], которая ассоциирована с ишемическим процессом, как наиболее частый фактор риска. Из 1281 пациента с артериальной гипертензией после разнопрофильного обследования (в том числе многократная ЭКГ, Холтеровское мониторирование (ХМ), суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ) были отобраны по специальным критериям включения и исключения больные с гипертонической болезнью (ГБ) 1 и 2 стадий (54 и 293, соответственно). Они были несколькократно обследованы методом РКГ в сравнении с контролем здоровых лиц (n=47), а также в сопоставлении между 1 и 2 стадиями. В работе были найдены особенности ВСР, характерные для ГБ и существенно отличающиеся от ВСР здоровых лиц с трёхкомпонентной волновой структурой ритма. Высоко достоверные отличия были обнаружены и между стадиями ГБ. При ГБ 1 ст. у всех пациентов преобладающей периодической ВСР были высокоамплитудные симпатические флуктуации (Рис.9). При этом, почти вдвое ниже контроля оказался общий ВСР показатель - SDNN ($0,061 \pm 0,018$ vs $0,032 \pm 0,013$ с), с такой же, как в контроле, среднеквадратической дисперсией симпатических флуктуаций ($\sigma_m = 0,023 \pm 0,011$ vs $0,025 \pm 0,013$ с). Максимально сниженной оказалась амплитуда парасимпатических волн ($\sigma_s = 0,011 \pm 0,008$ vs $0,046 \pm 0,017$ с, соответственно). Спектральное соотношение регулирующих факторов в СУ манифестировало с высокой достоверностью повышение гуморально-метаболического воздействия на пейсмекеры СУ (VLF% = $35,83 \pm 15,7$ vs $23,42 \pm 11,3\%$ у здоровых) за счёт значительного снижения парасимпатической регуляции (HF% = $13,4 \pm 6,6$ vs $57,0 \pm 17,4\%$) на фоне повышения симпатического влияния при ГБ1. Одновременно в период стимуляции в Аор при переходе в активный ортостаз увеличилось время восстановления (tr), как предвестник формирования гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). ВСР при ГБ 2 ст. (Рис.10) существенно отличалась и от контроля, и от ГБ1ст. (Рис.1 и 9) значительным снижением ВСР (SDNN = $0,021 \pm 0,008$ vs $0,061 \pm 0,018$ и $0,032 \pm 0,013$ с в контроле и при ГБ 1, соответственно, $p < 0,05-0,01$). В периодах стимуляции достоверно снизились реакции на стимулы и увеличилось время достижения максимальной реакции и восстановления после действия стимулов. В совокупности такая динамика свидетельствовала об изменениях в тканях сердца при ГБ 2, патогенетически связанных с ремоделированием ЛЖ сердца. Поскольку высокое разрешение РКГ позволяет выявить тончайшие изменения в регуляции СУ, то удалось убедиться, что даже при разовой дозе лекарственных препаратов можно прогнозировать положительный или отрицательный результат лечения β -адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами кальция или ингибиторами АПФ. Следовательно,

с помощью РКГ возможно персонализировать медикаментозную терапию. Найдено, что при оценке σm ответ на неселективный β -АБ обзидан в разовой дозе был не симпатолитический. Парасимпатические показатели $-ARA$, σs - достоверно в 1,5 раза возросли, манифестируя холиномиметический результат ($\sigma m = 0,017 \pm 0,007$ до β -АБ и $0,015 \pm 0,009$ с после β -АБ). Аналогичный результат показал и спектральный анализ. Средний же парасимпатический результат ($\sigma s = 0,009 \pm 0,004$ до и $0,016 \pm 0,009$ с после β -АБ) наводил на мысль о холиномиметическом действии β -АБ, а не блокирующем β -адренорецепторы пресинаптической мембраны. Таким образом, совершенно узнаваемая визуально и в цифровых показателях оказалась стадийность ГБ при анализе ВСР. Метод же РКГ проявил свои возможности для персонализированной терапии при изучении вегетативных эффектов лекарственных средств.

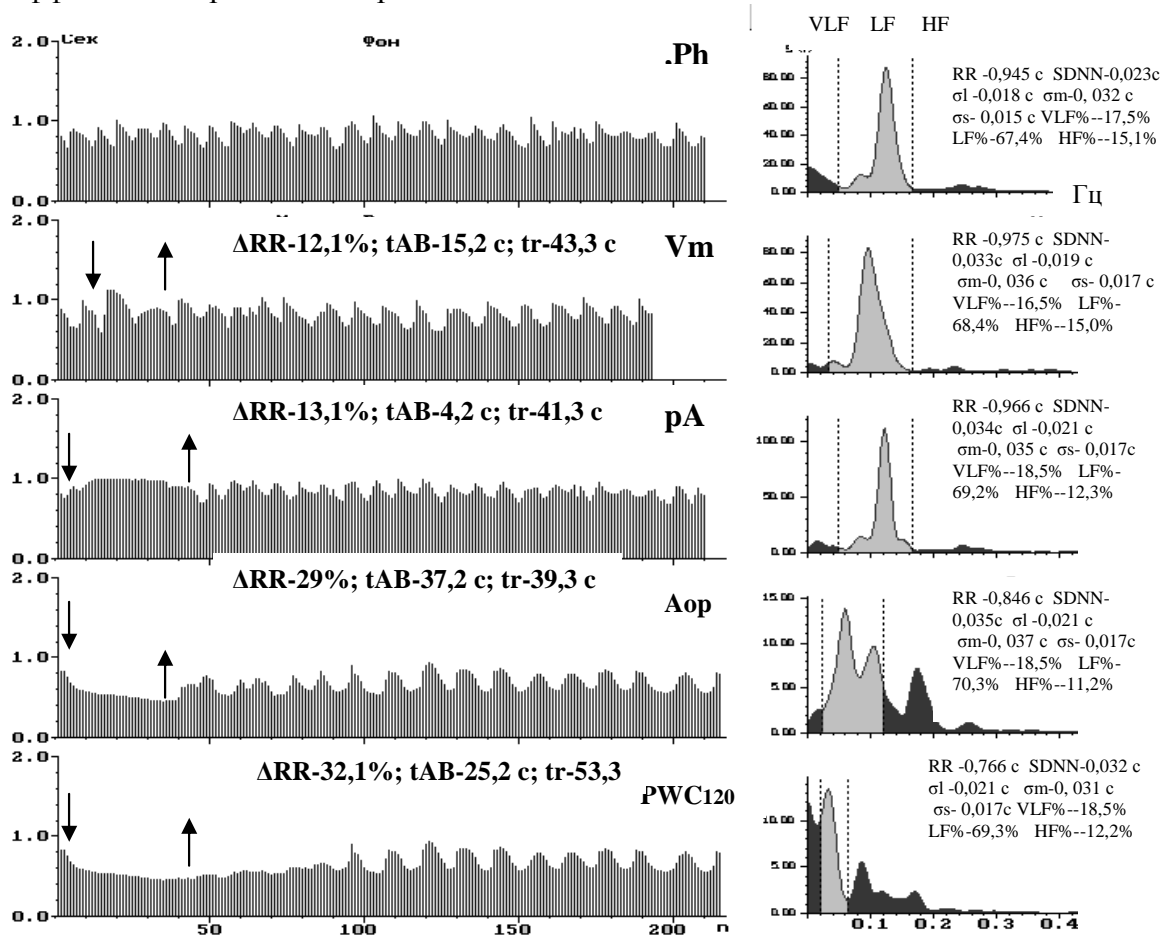


Рис.9. Ритмокардиограммы, спектрограммы и средние значения показателей ВСР больного с гипертонической болезнью (ГБ) 1 ст. преобладающая периодика на Ркг – симпатическая низкочастотная (σm), ей соответствует в спектральном отношении регулирующих факторов СУ наибольшая доля спектральной плотности в диапазоне 0,11-0,14 Гц. Статистические показатели среднеквадратичной дисперсии симпатических волн ВСР – σm наибольшие. Судя по увеличению времени достижения максимальной реакции в Aop (tAB-37,2 с против 15 с в норме) началось формирование гипертрофии левого желудочка сердца.

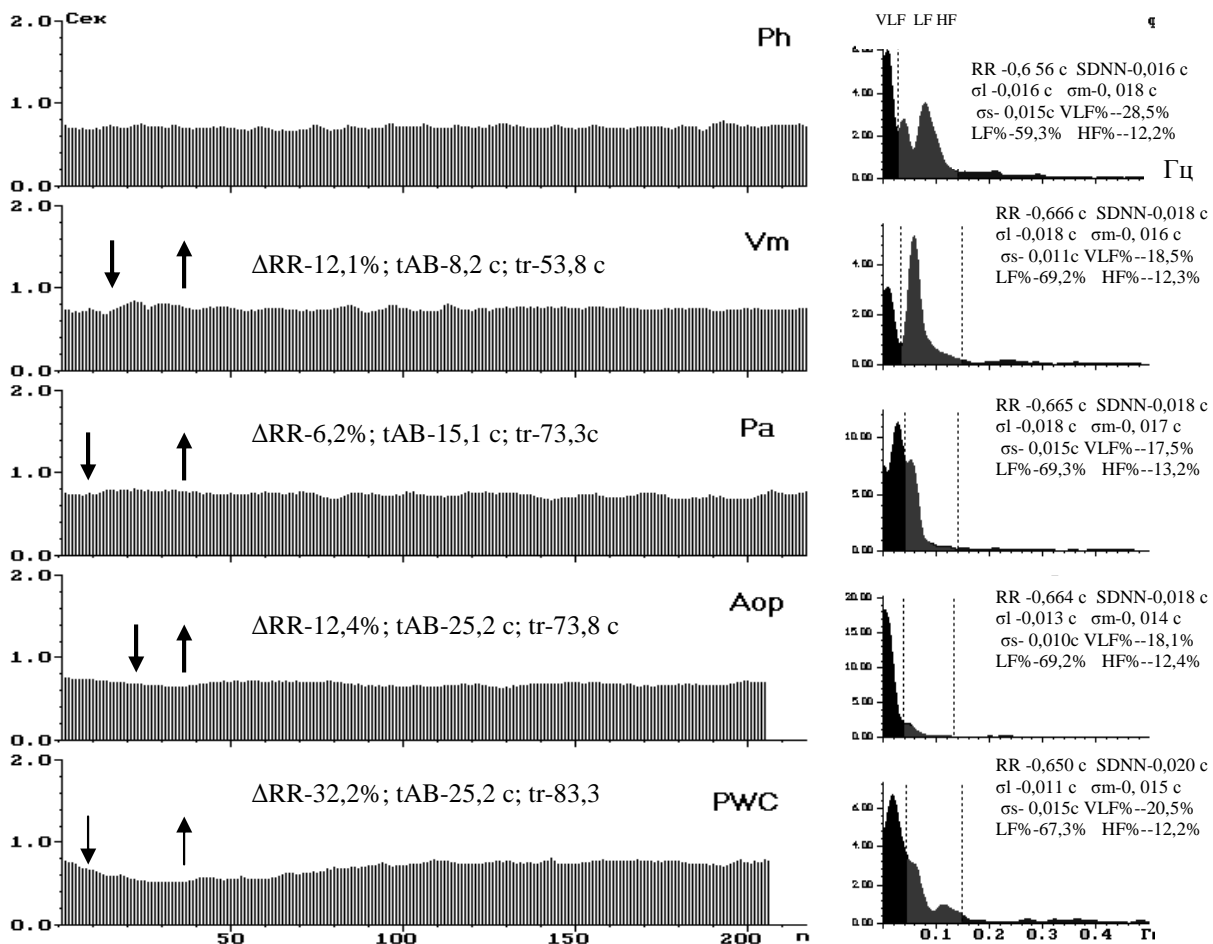


Рис.10. Ритмокардиограммы, спектрограммы и средние значения показателей ВСР. Амплитуда волн ВСР существенно ниже нормы и показателей при ГБ1 ст. По-прежнему преобладает симпатическая периодика в спектральном распределении долей влияния регулирующих факторов наибольшая спектральная площадь в низкочастотном диапазоне (LF%). Однако амплитуда флуктуаций исчисляется единицами миллисекунд. Снизились реакции ВСР на стимулы в пробах. Увеличилось время достижения максимальной реакции и восстановления после действия стимулов, что свидетельствует о ремоделировании тканей сердца в ответ на хроническую артериальную гипертензию.

Изучая с помощью РКГ высокого разрешения антиаритмические эффекты феномена ишемического preconditionирования у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения Нохрина О.Ю., 2009 [10] выявила изменения волновой структуры ВСР в виде уменьшения суммарной продолжительности эпизодов ишемии с выраженной стабилизацией ВСР, временных и спектральных показателей автономной регуляции СУ с перераспределением степени влияния регулирующих факторов в СУ в сторону усиления парасимпатического влияния. Положительное влияние феномена «Разминки» зарегистрировано через 30 минут после провокации ишемического эпизода. По нашим данным феномен сохраняется лишь при Ст 1 и 2 ФК.

Практические результаты получены Тюриным А.Ю. (2005) при многократном РКГ-обследовании 96 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в отделении реанимации и интенсивной терапии [13]. Найдены дифференцированные изменения ВСР при ОИМ передней и задней стенки левого желудочка (Рис.11), субэндокардиальном и субэпикардиальном остром коронарном синдроме (Рис.3). При ретроспективном анализе ВСР умерших (n=8) и оставшихся в живых (n=27) пациентов наименьшие значения автономной регуляции в единицах миллисекунд обнаружены у умерших больных. Это позволило установить, что значительно сниженная ВСР обратно и умеренно коррелирует с выраженностью риска летального исхода ($r=0,412$), поэтому является предикто-

ром высокого риска смерти при ОИМ. Динамика улучшения и ухудшения состояния названных больных немедленно отражается в волновой структуре ВСР. В отдельных случаях регистрация аритмических эпизодов [4] является предвестником повышения названного риска.

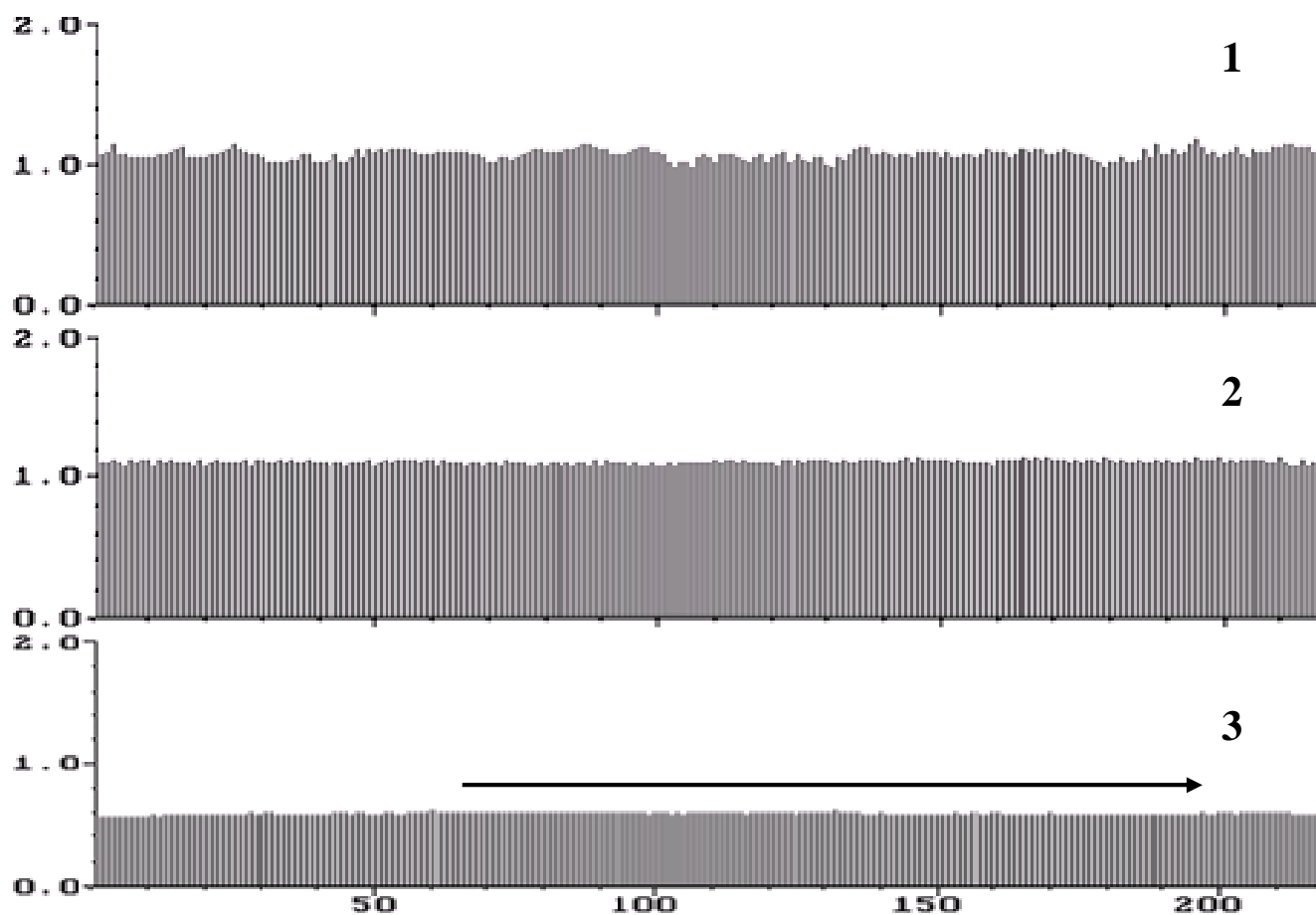


Рис. 11. Ритмокардиограммы при субэндокардиальном остром инфаркте миокарда (ОИМ) передней стенки левого желудочка (1), субэпикардиальном ОИМ передней стенки левого желудочка (2), субэпикардиальном ОИМ задней стенки левого желудочка сердца (3). На Ркг 1 сохранена волновая структура ВСР из-за эндокардиального поражения, но преобладают симпатические волны, по-видимому, из-за плотного расположения симпатических рецепторов в передней стенке левого желудочка сердца. На Ркг 2 более выраженное снижение амплитуды волн ВСР при субэпикардиальном поражении передней стенки левого желудочка. На Ркг 3 стабилизация ВСР при субэпикардиальном некрозе, ВСР соответствует автономной кардионейропатии.

Апробация применения РКГ в кардиохирургии [9, 17] напрашивалось из-за высокого разрешения метода, менее чем за секунду откликающемся на малейшее воздействие, а также из-за отсутствия чувствительных маркёров, способных быстро идентифицировать актуальный кардиоваскулярный статус во время операции. При коронарном шунтировании (КШ) РКГ-исследование мониторно было осуществлено для анализа периферической вегетативной регуляции СУ при интервенционной реваскуляризации миокарда на открытом сердце у больных со стабильной Ст. На основе полученных результатов дана научно обоснованная оценка возможностям применения высокоразрешающего анализа ВСР для определения актуального периоперационного статуса при КШ. Куватовым В.А. [9] были с помощью РКГ обследованы 256 больных со стабильной Ст до КШ, во время проведения операции (n-123) и в раннем послеоперационном периоде (n-123). После первичного РКГ-исследования 133 пациента направлены на стентирование, КШ же на открытом

сердце было проведено 123-м больным.. Результат оказался существенно выше задуманного. Каждому этапу операции соответствовали физиологически объяснимые изменения ВСП. Некоторые примеры представлены на Рис. 12-14. Доказано, что анализ ВСП полезен в предоперационном периоде (Рис. 8), поскольку именно он заранее позволяет предварительно выделить высокий риск жизнеопасных кардиоаритмий во время КШ, к примеру, трепетание предсердий (Рис.14). Таким маркером была предельно сниженная ВСП с отсутствием на любые стимулы в пробах реакций SDNN, σ_T , σ_S и даже снижение σ_I до единиц миллисекунд. То есть, это была симптоматика, характерная для автономной кардионейропатии - АКН (Рис.8), признанная ВОЗ, как симптом высокого риска летального исхода. Во время ишемических эпизодов на такой визуально стабилизированной Ркг разница между соседними RR-интервалами была в пределах $3,55 \pm 1,02$ миллисекунд (n=20), что существенно ниже разрешающей возможности современных компьютерных экранов. Все случаи с исходной АКН до КШ сопровождались жизнеопасными аритмиями во время операции. В частотном соотношении регулирующих факторов СУ ведущим влиянием обладала гуморально-метаболическая среда ($VLF\% = 95,73 \pm 7,64\%$), медленная и не обеспечивающая адекватное реагирование. Автономная же быстрая регуляция у больных почти отсутствовала ($HF\% = 4,03 \pm 2,08\%$ и $LF\% = 3,76 \pm 2,005\%$). Реакции на стимулы в пробах также отсутствовали. Один из прооперированных больных с АКН скончался на 4-е сутки после КШ (Рис. 8). Замечена зависимость возникновения кардиоаритмии (КА) от локализации манипуляций хирурга во время КШ. К примеру, предсердные аритмии возникали во время имплантации канюлей в сосуды (Рис. 13 и 14). У пациентов с исходно сниженной, но всё-таки сохранной ВСП с низкими реакциями в пробах, на фоне клинически тяжёлого состояния снижению ВСП соответствовала АКН. Сравнение ВСП до и после операции в течение первой недели показало ухудшение регуляции пейсмекерной функции СУ. Однако, уже через одну неделю после КШ зарегистрировано улучшение волновой структуры ВСП со стойким повышением протективного парасимпатического влияния в спектральном соотношении факторов регуляции в СУ. Во время международной конференции в 2012 г. впервые в мире продемонстрирована дистанционная в реальном текущем времени передача Ркг-записи из операционного зала в лабораторию нейрокардиологии ЧОКБ. Достижение осталось незамеченным.

При мониторинговой записи изучены поэтапно особенности анестезиологической регуляторной интраоперационной динамики в СУ во время КШ. У всех оперированных пациентов при введении в интубационный наркоз ВСП стабилизировалась (Рис. 12). Во время канюляции сосудов, введения кардиоплегической смеси и, главное, **при хирургических манипуляциях с тканями сердца** были зарегистрированы кардиоаритмии (Рис.13 и 14). У всех выше названных пациентов с исходной до КШ АКН развилось трепетание предсердий (Рис.14). ЭхоКГ данные этих больных до КШ были сопоставлены с ВСП. Выявлены сильная и средняя положительная и отрицательная значимая корреляция ВСП-показателей ($r = 0,705 - 0,571$) с увеличенными размерами правых полостей сердца, средняя и умеренная значимая связь их с толщиной задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки ($r = 0,577 - 0,410$), конечно диастолическим и систолическим размерами ЛЖ, умеренная отрицательная значимая корреляция с фракцией систолы ($r = -0,423$), умеренная положительная и отрицательная значимая связь с гипертензией легочной артерии ($r = 0,370 - 0,398$). В совокупности названные корреляции свидетельствовали об ассоциированности уже начавшихся структурных нарушений с ВСП-данными. Однако, последние в их конкретной выраженности и однозначности опережали ЭхоКГ- нарушения. Следовательно, АКН по данным анализа ВСП является маркером тяжести кардиологического состояния, а также показателем необходимости специальных премедикации, интраоперационного ведения больных во время КШ, и персонализированной подготовки к фармакологической и интервенционной терапии. Результаты РКГ-исследования до, во время и после КШ у больных Ст подтвердили, что хроническая коронарная болезнь обязательно сопровождается дисрегуляциями пейсмекерной активности СУ, обусловленными перманентными нарушениями перфузии тканей сердца, в том числе СУ, а также повторяющимися ишемическими эпизодами, обеспечивающими морфофункциональную кумуляцию нарушения кровоснабжения и приводящими к необратимому моделированию. Это повышает риск опасных аритмий, влияющих на гемодинамику во время КШ на всех этапах вмешательства, снижает его успешность вплоть до летального исхода.

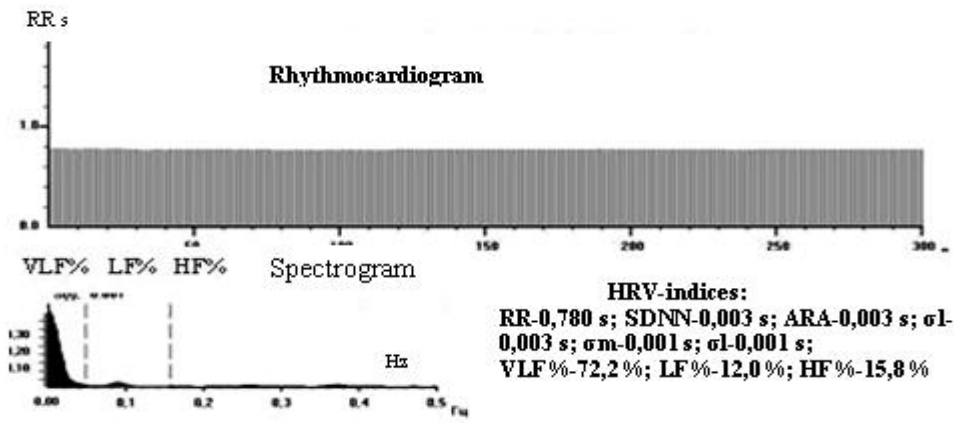


Рис. 12. Ритмокардиограмма, спектрограмма и средние значения ВСР-показателей во время коронарного шунтирования на этапе интубационного наркоза. Стабилизация ВСР, показатели SDNN, σ_1 , σ_m , σ_l исчисляются единицами миллисекунд. В спектральном соотношении факторов регуляции пейсмерной активности СУ значительное преобладание гуморально-метаболического влияния (VLF%) за счёт снижения автономного воздействия (LF%, HF%).

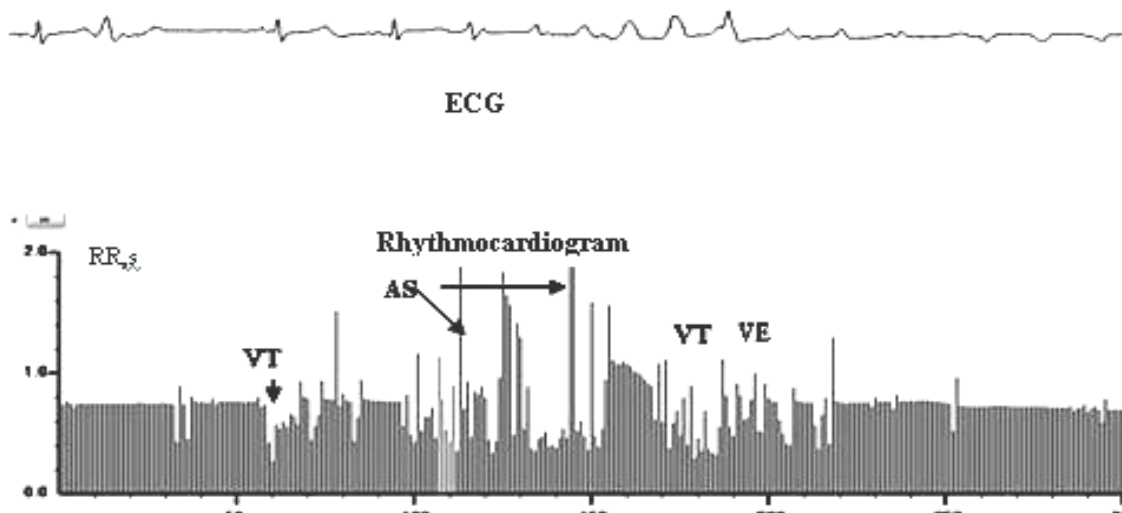


Рис 13. Установка канюли в аорту во время коронарного шунтирования и введение кардиоплегической смеси для прекращения поступления крови из левого желудочка сердца перед подключением к аппарату искусственного кровообращения (АИК). Во время канюлирования и манипуляций хирурга нарушения ритма сердца – желудочковые extrasystoles (VE), желудочковая тахикардия (VT), асистолия (AS).

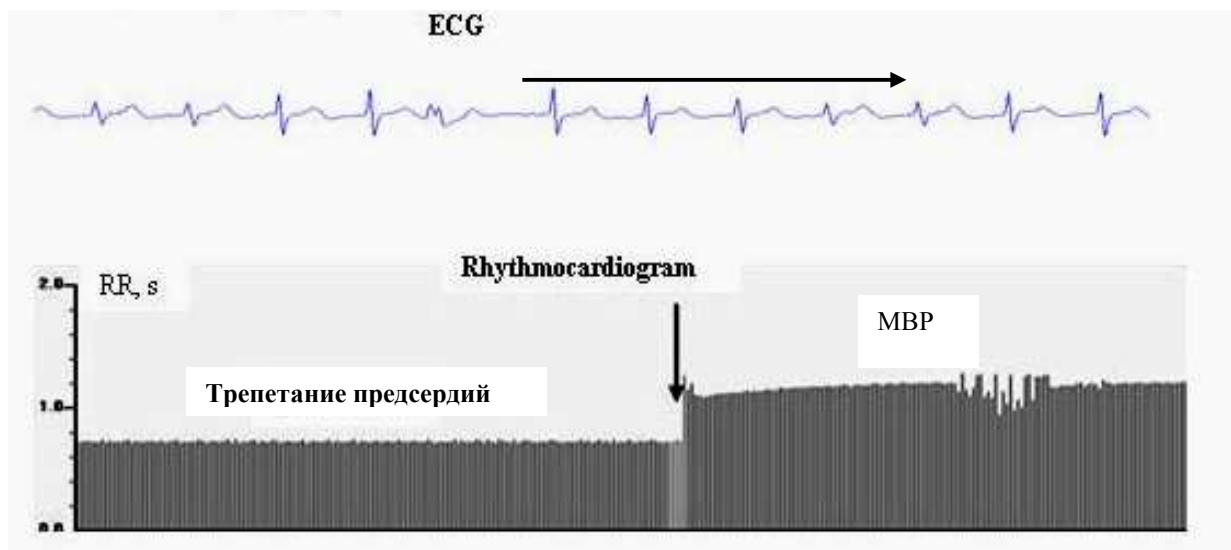


Рис 14. Ритмокардиограмма и ЭКГ во время хирургических манипуляций на предсердиях. На Ркг – трепетание предсердий. Инсталляция канюль в вены, правое предсердие и аорту перед переводом кровообращения на АИК. На ЭКГ альтернация зубцов кардиокомплексов (указана горизонтальной стрелкой). Позднее на фоне повышения уровня Ркг - эпизод миграции водителя ритма (МВР).

Оценивались возможности РКГ-исследования для клинической диагностики кардиоаритмий (КА) [4, 6, 10, 15, 17]. Ретроспективно за 5 лет были отобраны 4620 пациентов, обследованных стандартными кардиологическими методами (ЭКГ, в том числе с ВЭМ, ДэхокГ, мониторинг ЭКГ и АД, лабораторные анализы липидного профиля и др.). Также использовалась РКГ на КАП-РК-01-«Микор» с анализом ВСР. Представляются некоторые результаты использования РКГ в диагностике КА, а также некоторые примеры регистрации КА с помощью РКГ (Рис. 15-20). Для оценки структуры КА и соотношения их клинических вариантов были проанализированы результаты РКГ у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией, верифицированной данными клинических и инструментальных исследований. Распространенность КА при кардиоваскулярных болезнях составила 3313 случаев, почти 3/4. Желудочковые экстрасистолы встречались в три раза чаще, чем суправентрикулярные - у 3483 и 1137 (75,4 и 24,6%) пациентов. В 2033 (44,4%) случаев они были сочетанными. КА, связанные с первичной сердечно-сосудистой патологией были в 2343 (55%) наблюдениях. У 1617 (35%) больных она сочеталась с экстракардиальными болезнями, и по клинической актуальности вторые были ведущими - у 356 больных были обнаружены заболевания желудочно-кишечного тракта, у 330 – эндогенные интоксикации различного генеза, у 299 - дисгормонозы. То есть, данные подтверждали полиэтиологичность КА.

Наиболее клинически значимыми преимуществами для аритмологии можно считать возможность оценки автономного аритмогенного фона (что значимо для выбора фармакотерапии), а также определение влияния каждого эпизода КА на гемодинамику. РКГ-исследование, как кратковременный, контролируемый, дозируемый в пробах, мониторинг удобнее, чем ЭКГ и ХМ. Оказалось, что анализ Ркг позволяет определить связь КА с первичным патоморфологическим субстратом в сердце - наличием дополнительных проводящих путей, активных эктопических очагов, необратимой или частично обратимой дисфункции СУ. Эктопические очаги обычно были на фоне патологически измененной ВСР, часто - ее сглаженности и снижения реакций на стимулы, манифестирующих дистрофические изменения с заинтересованностью интрамуральной рецепторной ткани. Если активность КА была зависима от преобладания того или иного фактора регуляции СУ, и в одном из тестов КА достоверно учащались, становились реже или исчезали, это позволяло судить о патогенетической связи КА с вегетативной регуляцией, а также об обратимости аритмогенного процесса. Автономный фон КА в большинстве случаев был связан с патогенезом основного заболевания. К примеру, при хронической ИБС, клинико-экспериментальный характер анализа ВСР повышал возможности определения связи КА с пре-

имущественным поражением сосудов, миокарда или с дисфункцией СУ. Если патогенез был связан с преимущественным поражением венечных сосудов (971 пациент), то фоном КА были снижение ВСР (низкие значения σ_{RR} , АРА, σ_s , σ_m), снижение или отсутствие реакции ВСР в Аор (ΔRR , соответствует коронарному резерву по Д.Жемайтите, 1989), участки выраженной стабилизации СР, синхронные с депрессией ST и клиническими признаками Ст. Обнаружена средняя и умеренная корреляционная связь стабилизации ВСР, как ишемических эпизодов, с клиническими, ЭКГ и ХМ признаками Ст ($r=0,473-0,610$). Они оказались зависимыми по частоте и продолжительности от функционального класса (ФК) Ст, фиксированного или переменного порога ишемии. При остром коронарном синдроме (ОКС) эти участки стабилизации становились чаще и продолжительнее, порог ишемии – переменным. При субэпикардальном варианте ОКС (54 пациента) стабилизация ВСР была предельно выраженной и соответствовала сформировавшейся АКН при $p<0,01$ (Рис. 3). В 717 случаях ишемический эпизод предшествовал и провоцировал КА. У 154 больных КА была гемодинамически значима и после эпизода аритмии на Ркг регистрировался эпизод ишемии (Рис. 8, 19, 20).

Если же эктопия патогенетически была связана с преимущественным поражением миокарда и формированием сердечной недостаточности, это проявлялось увеличением времени достижения максимальной реакции (t_{AB}) в Аор, ригидностью миокарда с РКГ-симптомами-увеличением t_{AB} и времени восстановления t_r в РВС120, а также активацией эктопического очага при ослаблении активности СУ - КА учащались в Vm, рА. ВСР-симптомы коррелировали с ДЭхоКГ-данными. Найдены значимая отрицательная корреляция потока Е в Аор и РВС120 с t_{AB} - временем достижения максимальной реакции, положительная значимая корреляция между потоком А в Аор и РВС120 с тем же показателем, средняя отрицательная корреляция при сопоставлении Е/А в нагрузочной пробе с t_{AB} ($r=-0,512-0,615$), ДЗЛК и время изоволюмического расслабления положительно коррелировали в Аор и РВС120 с t_{AB} . Результаты анализа ВСР свидетельствовали о начале формирования диастолической дисфункции миокарда, что при реально существующих сложностях ранней диагностики сердечной недостаточности может оказаться дополнительной клинически значимой симптоматикой. У 362 больных с дисфункцией синоатриального узла (ДФСУ), в том числе у 92 с синдромом слабости синоатриального узла (СССУ) [6,16], зарегистрированы сверхкомпенсаторные паузы после экстрасистол и периодика Венкебаха с постепенным снижением дегременты увеличенных постэктопических интервалов на фоне брадикардии, а также стабилизация ВСР- высокие значения RR, и низкие- SDNN, σ_s , σ_m , HF%, LF%, хотя наблюдалось несколько случаев (у 17 пациентов) и с нормальной волновой структурой СР [6]. Это касается дифференциальной диагностики между ДФСУ и СССУ. ВСР несколькократно проанализирована у 268 и 92 пациентов с ИБС и с ДФСУ и СССУ 2 степени 1 и 2 типа, у 2 лиц была периодика Мобитца. В анамнезе у всех были пресинкопы и синкопы. Классическим вариантом ДФСУ были симптомы: медленный выход импульсов из СУ, увеличивающий межсистолические интервалы и средний RR, соответствующий брадикардии, повышенная реакция на парасимпатические стимулы в Vm и рА (увеличение RR и частоты эпизодов аритмий); зависимость аритмий от симпатических стимулов при выполнении пострального перехода в Аор, или при выполнении нагрузки в РВС120 (эпизоды аритмий становились реже или исчезали); снижение Ркг и частоты эпизодов аритмий в атропиновой пробе. При СССУ постоянными РКГ особенностями были: меньшая, чем при ДФСУ, зависимость частоты аритмических эпизодов от тонуса того или иного отдела вегетативной системы; зависимость СССУ от автономной регуляции была не столь прямолинейной, как при ДФСУ (учащение или урежение аритмий). При СССУ часто изменялись клинические формы кардиоаритмии. К примеру, экстрасистолия могла перейти в аллоритмию или смениться фибрилляцией предсердий. СССУ чаще, чем ДФСУ (у 74 и 139 пациентов, соответственно, при $p<0,01$), сопровождалась АКН, со стабилизацией ритма и значительным снижением его реакций в пробах (Рис. 20). При СССУ атропиновая проба была обычно отрицательная. То есть, в зависимости от дозы атропина аритмии могли стать реже (в 72 случаях), однако, они никогда не исчезали полностью при СССУ. У всех больных в ответ на атропин снижались средние значения RR, SDNN, σ_s , число эпизодов аритмий. Однако при СССУ редукция была в достоверно большей мере ($p<0,001$); при СССУ чаще, чем при ДФСУ, были ЭКГ-симптомы миграции водителя ритма – изменения з. Р, PQ, альтер-

нация R (в 92 и 132 случаях, соответственно, $p < 0,001$). При дифференциальной диагностике между ДФСУ и СССУ найдено, что ВСР при дисфункции более сохранна, нежели при СССУ. Эти симптомы распознаваемы и по ЭКГ, однако РКГ-исследование удобнее. К тому же есть возможность диагностики периферической дизрегуляции СУ по данным ВСР [6].

Электрическая нестабильность миокарда на РКГ проявлялась желудочковыми экстрасистолами с удлинённой сверхкомпенсаторной паузой на фоне симпатической волны. Если после эпизода КА изменялись уровень и волновая структура ВСР на РКГ, это означало высокую возможность гемодинамических нарушений КА и высокий риск их жизнеопасности (Рис. 17, 19). Вазовагальные синкопы (Рис. 15) с обратно пропорциональным соотношением величин АД и межсистолических интервалов, проявлялись повышением RR на фоне снижения АД и значений σ_m перед панической атакой Говерса. АКН является наиболее опасным вегетативным фоном для возникновения гемодинамически значимых, и стало быть - жизнеопасных кардиоаритмий. При АКН регистрируется выраженное снижение всех РКГ показателей, отсутствие реакций на стимулы, что соответствует по N. Ewing (1978) 50% риску смерти. АКН, при этом, была распознаваема на РКГ визуально. По данным электронной микроскопии СУ у умерших пациентов (n-14), имевших при жизни АКН, в Р-клетках СУ найдены структурные дистрофические изменения (Рис. 4-6).

Анализ ВСР оказался полезным при оценке влияния экстракардиальных патологических процессов на частоту КА, а также для выбора и контроля медикаментозной терапии. Данные имеют достоверность, метод же РКГ исследования достаточно специфичность (66.4-71.5%) и чувствительность (71.2-77.1) в сопоставлении с референсными исследованиями, что предполагает заинтересованное внимание аритмологов к РКГ. В кардиологической практике РКГ обследование оказалось значительно удобнее, чем ЭКГ и ХМ для характеристики КА по количеству эктопических очагов, их желудочковой и предсердной локализации, времени появления в диастоле, частоте и взаимосвязи. Желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы различались на РКГ визуально и математически по наличию и отсутствию компенсаторной паузы, хотя при высоко разрешающей РКГ названная компенсированность не настолько точна, как принято считать. Регулярные би-, три- и квадригеминии, легко распознаваемы на РКГ по чередованию нормальных интервалов и пар пре- и постэктопических пауз. Физиологическая тахикардия отличалась постепенностью снижения и восстановления величины RR-интервалов. Пароксизмальная же синусовая тахикардия возникала на фоне большего или меньшего снижения ВСР, вход и выход из пароксизма сопровождалась аритмиями различных клинических форм (n-94). Тахикардия при повышенной гормонопродукции щитовидной железы сопровождалась высокой и продолжительной реакцией на рА. Так же, как и в случаях со сложными КА, РКГ исследование позволяло конкретизировать характер автономного вмешательства в патогенез аритмий. Преимущественное участие в патогенезе КА парасимпатического отдела проявлялось учащением нарушений ВСР в Vm, симпатического - в Аор и/или в PWC120. Появление или учащение КА в рА при патологии гормонопродуцирующих органов обнаруживало их связь с нарушениями гормонального фона ($r=0,610$).

Использование РКГ исследования определяло подбор медикаментозного воздействия и для купирования КА, и для коррекции патогенетического фона, что в конечном итоге предъявляло повышенные требования к индивидуальному выбору лечения и доз разового и курсового приема лекарственной терапии. В этой части наблюдений были выявлены ранее нигде не описанные свойства препаратов, в том числе и широко применяемых в кардиологии. К примеру, лечение β -адреноблокаторами оказалось наиболее эффективным при преобладании низкочастотной симпатической m-периодики ВСР, антагонистами кальция и ингибиторами АПФ - при стабилизации ВСР. Доказано [8, 10, 14, 16], что РКГ содержит возможности, для исследования периферических вегетативных эффектов препаратов, воздействующих на пре- и постсинаптическом уровнях соотношения вегетативных терминалей и клеток-эффекторов.

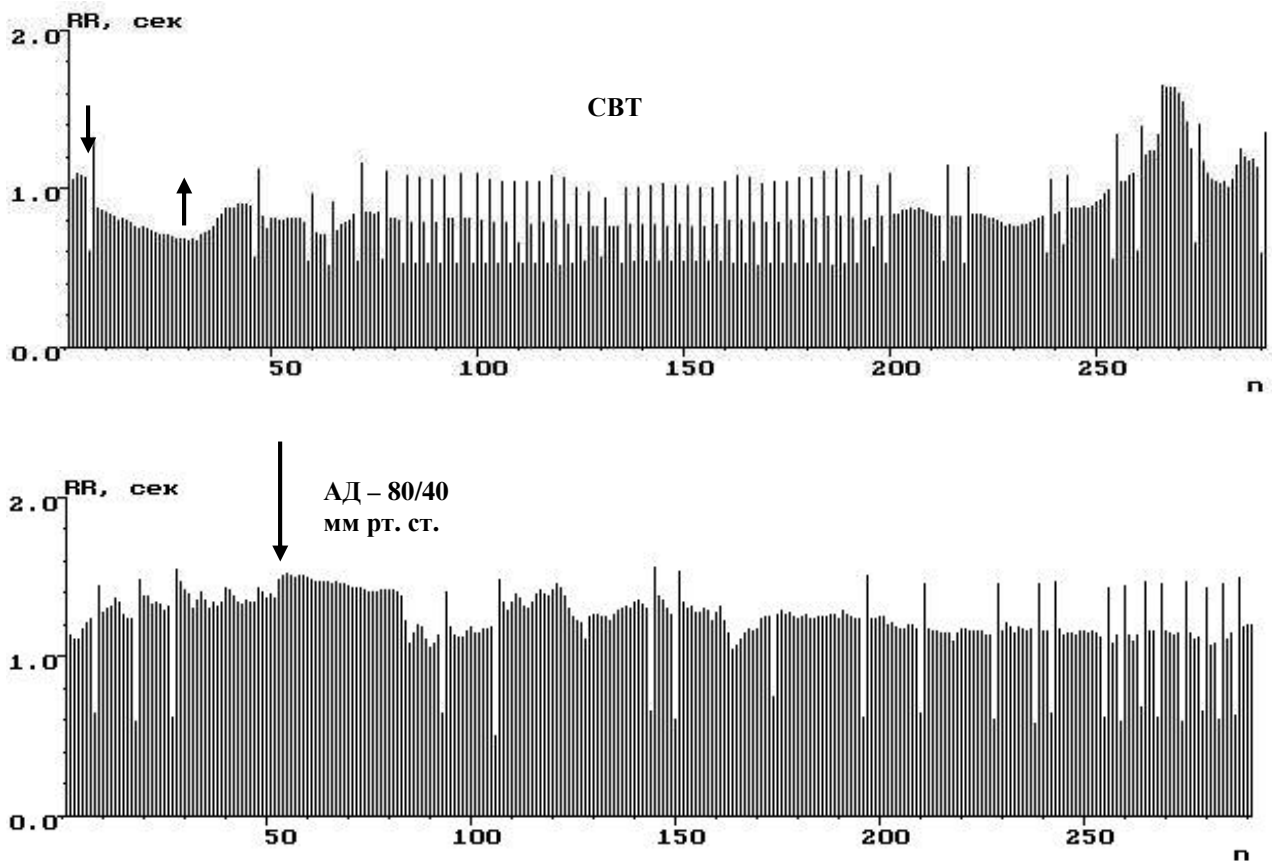


Рис. 15. Ритмокардиограммы при вазо-вагальном синдроме Говерса (паническая атака) в активной ортостатической пробе. На Ркг1 в активном ортостазе суправентрикулярная тригеминия (СВТ). К концу активного ортостаза уровень Ркг увеличился и на Ркг2 возрос до 1.5 сек. (ЧСС-40 в мин.). На фоне максимального повышения снизилось артериальное давление. В результате при сочетании выраженной брадикардии, низкого АД и нарушения церебральной перфузии у пациента началась потеря сознания.

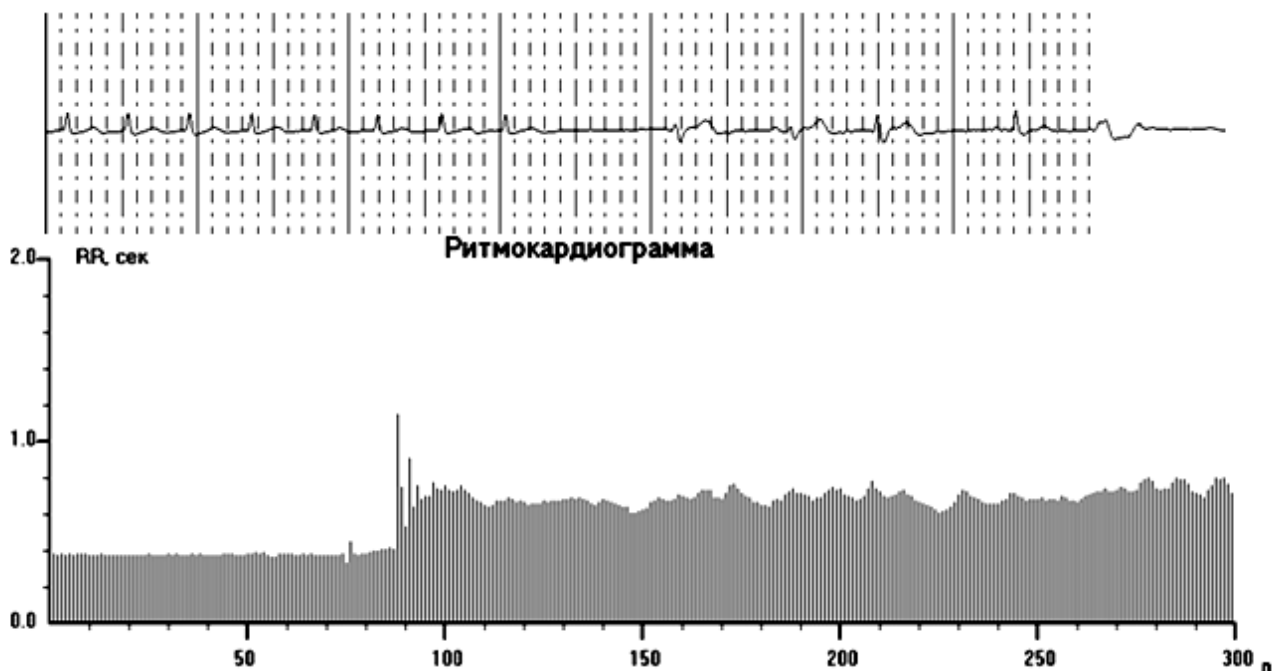


Рис.16. Пример Ркг и ЭКГ при купировании пароксизма АВ узловой реципрокной тахикардии аденозинтрифосфатом с восстановлением синусового ритма с симпатической активацией – информация, необходимая для подбора медикаментозной терапии. Судя по усилению симпатических волн ВСР, необходимо продолжить лечение β -адреноблокаторами.

Электрокардиограмма

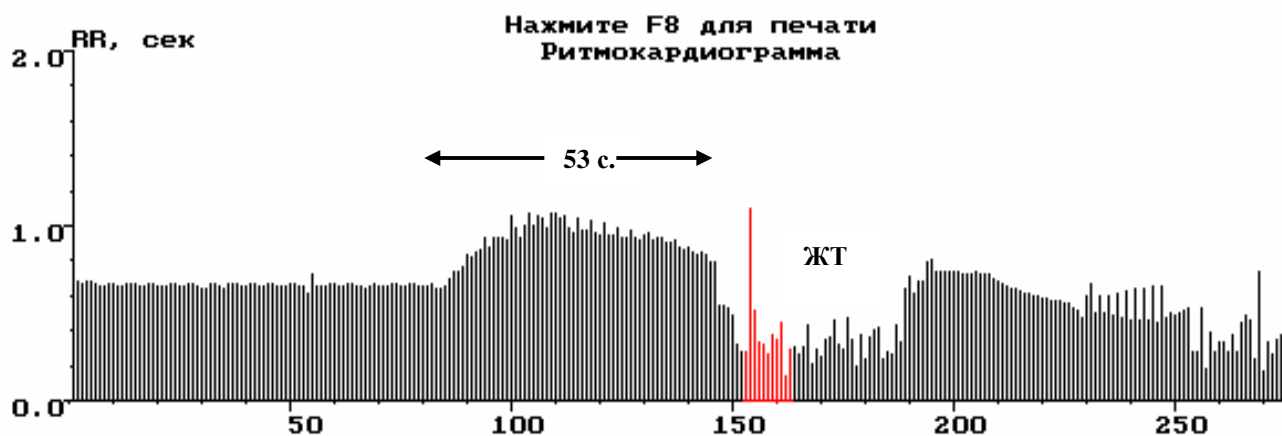


Рис.17. Ритмокардиограмма и ЭКГ пациентки во время желудочковой тахикардии (ЖТ). В данном случае предиктором пароксизма было повышение уровня Ркг (урежение ритма) за 53 секунды до фибрилляции желудочков сердца. За это время в условиях реанимации успели подготовить меры, необходимые для прерывания жизнеопасной аритмии, и больная осталась жива.

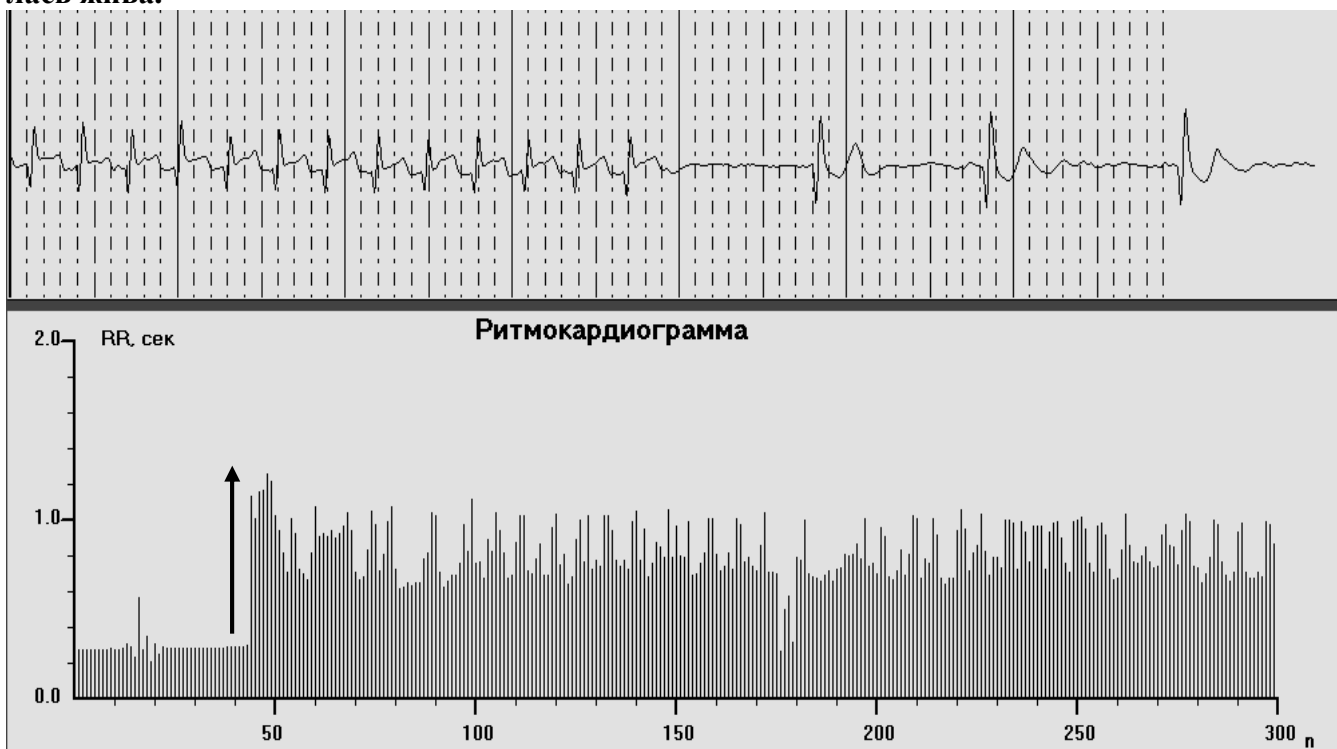


Рис.18. Ритмокардиограмма и ЭКГ при суправентрикулярной АВ узловой тахикардии. Выход из пароксизма на 43-м RR-интервале с дальнейшим узловым медленным ритмом (синдром «тахи-бради» на уровне АВ узла).

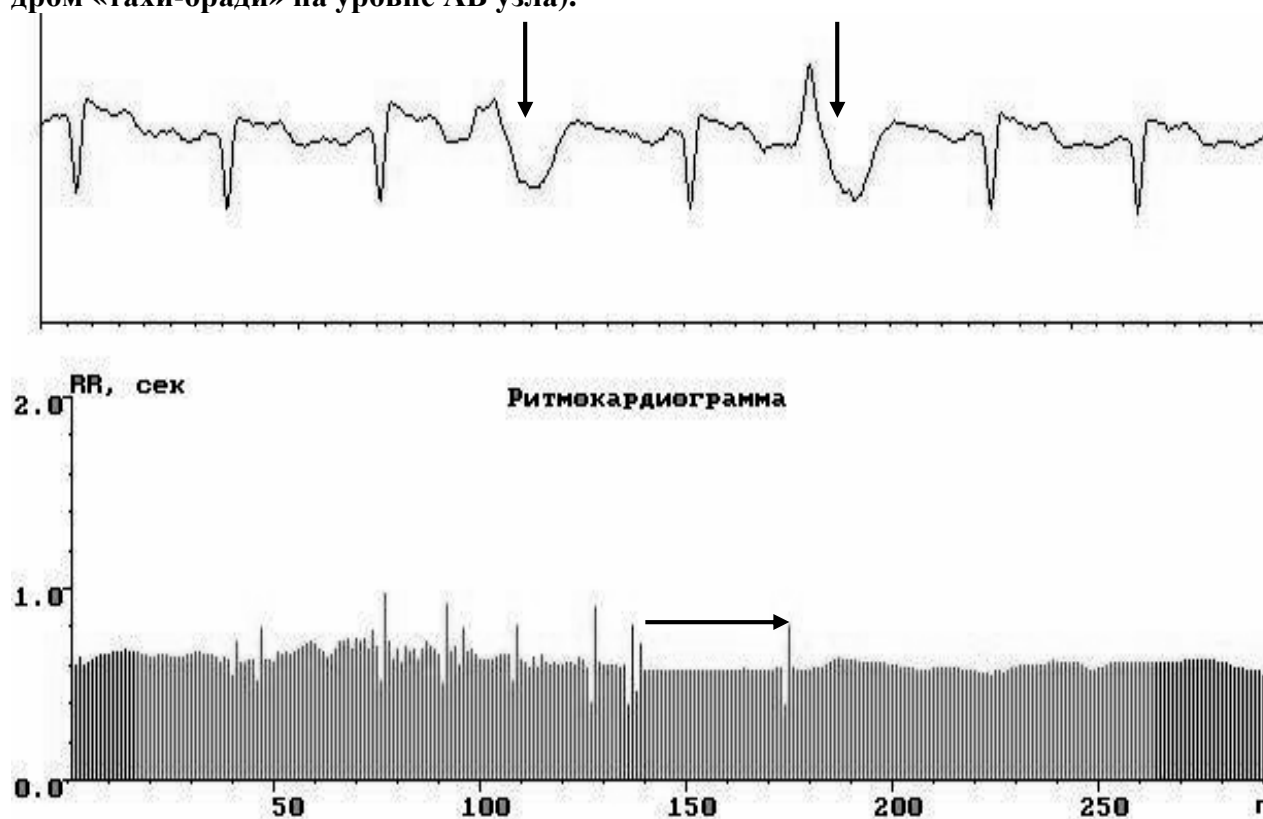
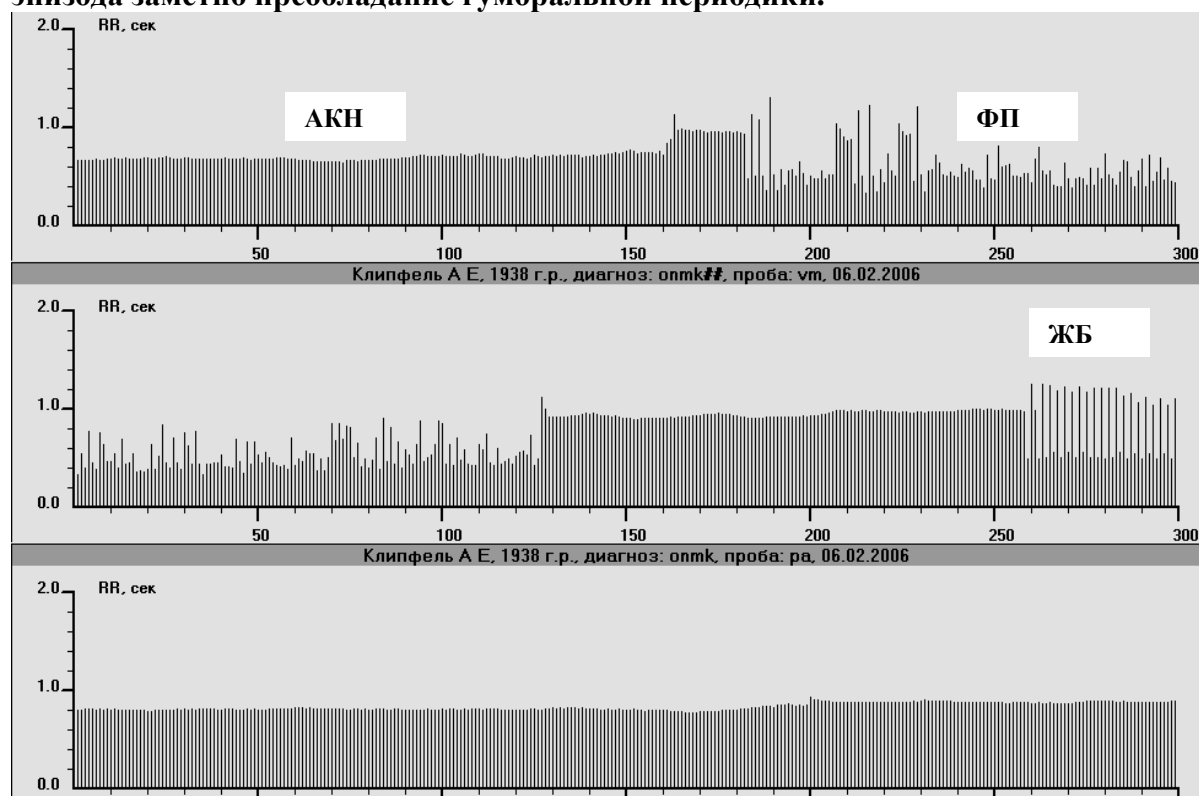


Рис. 19. Ритмокардиограмма и ЭКГ у больной с ИБС. Здесь зарегистрированы экстрасистолы, провоцировавшие гемодинамически значимый эпизод ишемии (показан горизонтальной стрелкой) в виде стабилизации ВСР и последующего усиления влияния гуморально-метаболического фактора регуляции в синоатриальном узле сердца – после ишемического эпизода заметно преобладание гуморальной периодики.



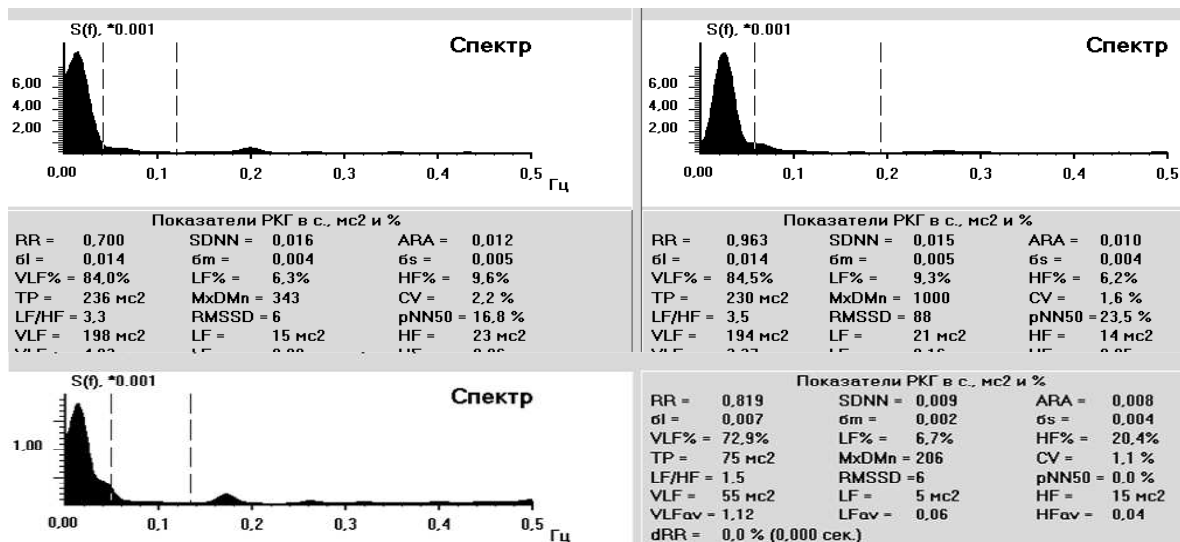


Рис. 20. Ритмокардиограммы, спектрограммы и средние ВСР-показатели пациента с синдромом слабости синусового узла – СССУ и автономной кардионейропатией (АКН). АКН на Ркг1 трансформировалась в фибрилляцию предсердий (ФП), в конце 2-ой Ркг зарегистрирована желудочковая бигеминия (ЖБ). Статистические показатели ВСР – SDNN, σI , σm , σs выражены в единицах миллисекунд. На спектрограммах наибольшая спектральная плотность в очень низкочастотном диапазоне – VLF%, что свидетельствует о преобладающем влиянии гуморально-метаболического фактора и выраженном угнетении быстрой автономной регуляции в СУ (LF%, HF%), соответственно симптомам АКН.

ВЫВОДЫ:

1. Выявлены РКГ-симптомы, характерные для хронического ишемического процесса при формировании сердечной недостаточности в виде снижения ВСР по показателям симпатопарасимпатической автономной регуляции. При ишемической сердечной недостаточности снижается амплитуда всех волн ВСР (σRR -SDNN) за счёт редукции амплитуды симпатопарасимпатических флуктуаций σs и σm , значительного и высоко достоверного снижения спектральной парасимпатической доли влияния - HF%, а также соответствующего увеличения доли спектрального влияния гуморально-метаболического фактора регуляции в СУ - σI % (VLF%). Снижаются реакции на действие разнонаправленных стимулов в пробах (всех ΔRR), увеличивается время достижения реакций (tAB) и восстановления после действия стимулов в пробах (tr). Симптомы имеют достаточную диагностическую чувствительность, в 2 раза превышающую клинические и ЭКГ-симптомы ИБС.
2. Найден Ркг- признак ишемических эпизодов в виде участков стабилизации ВСР во время стенокардии 1-3 ФК с разницей продолжительности RR-интервалов в пределах $3,55 \pm 1,02$ миллисекунды. При вазоспастической стенокардии на Ркг перед эпизодом стабилизации в большинстве случаев усиливается симпатическая периодика.
3. Исследование волновой структуры сердечного ритма при гипертонической болезни результировало не только диагностическую информативность РКГ при определении стадии этого фактора риска, но и определённые удобства и высокую чувствительность анализа ВСР, важные в случаях клинически не манифестированных, а также возможности оценки влияния антигипертензивных лекарств при выборе персонализированной терапии.
4. При изучении ВСР у пациентов с острым инфарктом миокарда оказалось, что существуют дифференцированные изменения ВСР при некрозе передней или задней стенки левого желудочка, при субэндокардиальном и субэпикардиальном остром коронарном синдроме. При ретроспективном анализе ВСР умерших и оставшихся в живых пациентов наименьшие значения автономной регуляции в единицах миллисекунд в виде автономной кардионейропатии обнаружены у умерших, что достоверно свидетельствует об обратной умеренной корреляции ($r=0,412$) между снижением ВСР и степенью риска летального исхода.

5. Изучение ВСР с помощью РКГ высокого разрешения доказало возможность использования метода для периоперационной оценки актуального кардиоваскулярного статуса на каждом этапе проведения интервенционного вмешательства. Динамика выраженности волновой структуры ВСР по амплитуде волн и соотношению регулирующих факторов соответствовала патофизиологии каждого этапа операции от интубационного наркоза, остановки сердца и перехода на искусственное кровообращение до запуска сердца и восстановления его сократительной деятельности. Кардиоаритмии во время операции были связаны с локализацией хирургических манипуляций.
6. Исследование анализа ВСР при аритмиях сердца позволило выявить возможности РКГ, не реализуемые другими инструментальными методами – оценку аритмогенного автономного фона, гемодинамическую значимость каждого эпизода аритмии. На Ркг в удобной для наблюдения форме регистрируются все известные кардиоаритмии, а также зависимость их частоты от вегетативной регуляции СУ, что предполагает ещё и возможности персонализированной терапии.

Список литературы

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. /Ред. А.М. Вейн: МИА, 2003.-750 с.
2. Давыдова Е.В. «Закономерности дизрегуляций пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных профессиональными заболеваниями», докт. дисс., Иркутск, 2011-349 с.
3. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Миронов М.В. Способ дифференциальной диагностики стенокардии. Патент РФ № 2322942.2008.Бюл. №12.
4. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Способ Т.Ф. и В.А. Мироновых исследования вегетативной регуляции сердца и дифференциальной диагностики клинических форм аритмий сердца. Патент РФ № 2099004.1996. Бюл. № 35. 5. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Кудряшов Б.А. Устройство для построения ритмограммы сердца. Патент РФ №71530– №200714191, 2007.
6. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Антюфьев В.Ф. Особенности волновой структуры сердечного ритма при дисфункции синоатриального узла сердца ишемического генеза.// Уральский кардиологический журнал. № 1-2, 2012, Екатеринбург.- С. 41-45
7. Миронов М.В. «Ритмокардиографическое исследование периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла при ишемической болезни сердца» : дис. ... канд. мед. наук / М.В. Миронов. – Челябинск, 2002. – 137 с.
8. Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца при гипертонической болезни : дис. ... д-ра мед. наук / В.А.Миронов. – Челябинск, 1999. – 269 с.
9. Куватов В.А. Ритмокардиографическое исследование периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синоатриального узла при кардиохирургическом вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца.- дис. канд. мед. наук. –Пермь,2013.– 148 с.
10. Нохрина О.Ю. Антиаритмические эффекты феномена ишемического прекодиционирования миокарда у больных со стабильной стенокардией напряжения» : дис. канд.мед.наук . – Екатеринбург, 2009. – 135 с.
11. Садовников Н.В., Миронов В.А., Миронова Т.Ф.. Пакет прикладных программ построения и анализа ритмокардиограмм «Микор». Свидетельство РосАПО об официальной регистрации программы № 950230.1996.-50 с.
12. Сафронова Э.А., Миронова Т.Ф., Учаев Д.А. Автономная кардионевропатия при ишемической болезни сердца. // Ж. Клиническая медицина, № 8, 2013.-С.25-28
13. Тюрин, А.Ю. Особенности периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца у больных с острым инфарктом миокарда: дис.канд. мед. наук. –Пермь,2005.– 160 с.
14. Mironova T., Mironov V. Clinical Analysis of Heart Rate Variability. – Курган : Зауралье, 2000. – 208 с.

15. Mironova T., Mironov V., Calmnikova A., et al. Possibilities of high resolution HRV analysis. //Anadol. J. Cardiol.,Vol. 7, Suppl 1., July, 2007. - P.135-139
16. Mironova T.F., Antufiev V.F, Mironov V. A., Mironov M.V et al. HRV analysis at the coronary artery diseases and angina pectoris. // Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery. Bentham Science Publisher LTD. -USA, 2009. - № 4. – С. 45-54
17. Mironova T., Mironov V., Kuvatov V., Kuvatova E. Perioperative sinoatrial node of heart deregulations during coronary-artery bypass graft surgery // Mat. Of the Sixth International Symposium on Neurocardiology, NEUROCARD 2014, October 16th-17th, 2014 Belgrad, Serbia.-P.81-90

Авторы:

Миронова Татьяна Феофановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Южноуральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия 454092 Челябинск ул. Воровского 64;
e-mail: micor_mail@mail.ru Тел/факс 351 7 751791; +7 9617964348

Миронов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: Россия 454092 Челябинск ул. Воровского 64;
e-mail: micor_mail@mail.ru Тел/факс 351 2328224; +7 9617964349

Шамуров Юрий Степанович - доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия 454092 Челябинск ул. Воровского 64;
e-mail: micor_mail@mail.ru Тел/факс 351 266 4851; +7 9128912692

Рецензенты:

Ф.И.О.: Шапошник Игорь Иосифович
Ученая степень: доктор медицинских наук
Звание: профессор
Должность: заведующий кафедрой пропедевтики
Место работы: ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город: Челябинск

Ф.И.О.: Эфрос Лидия Александровна
Ученая степень: доктор медицинских наук
Звание: нет
Должность: профессор кафедры госпитальной терапии
Место работы: ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город: Челябинск