

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования

Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии  
(состав Рабочей группы приведен в Приложении С)

**Ключевые слова:** сердечный ритм, электрокардиография, компьютеры, автономная нервная система

**Key words:** heart rate, electrocardiography, computers, autonomic nervous system, risk factors

Русский перевод предоставлен фирмой "Инкарт"

## Содержание:

1. Введение.
2. Предыстория.
3. Определение variability ритма сердца.
  - *Методы временной области. (Time Domain Methods).*
  - *Методы частотной области. (Frequency Domain Methods).*
  - *Анализ моделей ритма.*
  - *Нелинейные методы.*
  - *Стабильность и воспроизводимость измерений variability сердечного ритма.*
  - *Требования к записи.*
4. Физиологические корреляты variability сердечного ритма.
  - *Физиологические корреляты компонентов ВСР.*
  - *Изменения ВСР, связанные с различными патологическими состояниями.*
  - *Изменения ВСР при различных вмешательствах.*
5. Клиническое применение variability сердечного ритма.
  - *Оценка риска после острого инфаркта миокарда.*
  - *Диагностика диабетической нейропатии.*
  - *Другие возможности применения в клинике.*
6. Перспективы.
  - *Развитие методики измерения ВСР.*
  - *Исследования, необходимые для расширения физиологического понимания.*
  - *Перспективные возможности клинического использования.*
7. Литература.

8. Приложение А. *Нормальные значения параметров variability сердечного ритма.*
9. Приложение В. *Предлагаемые процедуры для тестирования коммерческого оборудования, предназначенного для оценки variability сердечного ритма.*
10. Приложение С. *Члены рабочей группы.*

## **Введение**

За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть [1-4]. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признакам повышенной симпатической или пониженной вагусной активности стимулировали развитие в области исследований количественных показателей вегетативной активности.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) представляет собой один из наиболее многообещающих показателей такого рода. Сравнительно несложная модификация метода популяризовала его применение. По мере появления все большего количества устройств, обеспечивающих автоматическое измерение ВСР, у кардиолога появляется достаточно простой инструмент для решения как исследовательских, так и клинических задач [5]. Однако смысл и значимость многих показателей ВСР более сложны, чем принято считать, а следовательно, существует потенциальная возможность неверных заключений и необоснованных экстраполяций.

Осознание этой проблемы Европейским кардиологическим обществом и Северо-американским обществом стимуляции и электрофизиологии привело к созданию совместной Рабочей группы для разработки соответствующих стандартов. Основными задачами этой Рабочей группы являлись стандартизация номенклатуры и разработка определений терминов, спецификация стандартных методов измерения, определение физиологических и патофизиологических коррелятов, описание клинических показаний к применению и определение областей исследовательского поиска.

Для решения этих задач состав Рабочей группы был собран из представителей различных областей математики, проектирования, физиологии и клинической медицины. Стандарты и предложения, приведенные в данном документе, призваны не ограничивать дальнейшее развитие, а наоборот, обеспечивать возможность сравнения и интерпретации результатов и вести к дальнейшему прогрессу в данной области.

Феномен, которому посвящена данная статья, заключается в колебаниях интервала между последовательными ударами сердца, а также колебаниях между последовательными частотами сердечных сокращений. Термин "Вариабельность сердечного ритма" стал общепринятым термином при описании изменений как частоты сердцебиений, так и интервалов RR. Для описания колебаний последовательных сердечных циклов в литературе использовались иные термины, такие как variability длины цикла, variability периодов сердца, variability RR интервалов и тахограмма RR интервалов. Эти термины позволяли подчеркнуть, что предметом исследования является именно интервал между последовательными сокращениями, а не частота сердечных сокращений. Однако они не получили такого широкого распространения, как ВСР, поэтому в данном документе будет использоваться термин ВСР.

## Предыстория

Клиническое значение variability сердечного ритма было впервые оценено в 1965 году, когда Hon и Lee [6] отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме. Двадцать лет спустя Sayers с соавт. обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения [7-10]. В течение 1970-х г.г. Ewing и соавт. предложили несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов выявлялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом. Взаимосвязь большего риска смерти у больных перенесших инфаркт миокарда со сниженной ВСП была впервые продемонстрирована Wolf и соавт. в 1977 г. [12]. В 1981 г. Akselrod и соавт. использовали спектральный анализ колебаний сердечного ритма для количественного определения показателей сердечно-сосудистой системы от удара к удару.

Эти методы частотного анализа способствовали пониманию некоторых автономных причин наблюдаемых в записи сердечного ритма флуктуаций RR интервалов [14, 15]. Клиническая значимость ВСП была выявлена в конце 1980-х г.г. , когда было подтверждено, что ВСП представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных перенесших острый инфаркт миокарда [16, 18]. В связи с доступностью новых цифровых высокочастотных 24-часовых многоканальных устройств для записи ЭКГ ВСП обладает потенциалом для обеспечения дополнительной ценной информации о физиологических и патофизиологических состояниях и для улучшения оценки риска.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

### *Методы временной области. (Time Domain Methods)*

Изменчивость ЧСС может быть оценена множеством методов. Возможно, простейшими в применении являются методы оценки во временной области. В этих методах в расчет берутся либо значения ЧСС, вычисленные в каждый момент времени, либо интервалы между последовательными комплексами. В непрерывной записи ЭКГ детектируется каждый QRS комплекс и вычисляются так называемые нормальный к нормальному интервалы (NN), т.е. интервалы между смежными комплексами QRS, являющимися результатом деполяризации клеток синусового узла, либо определяется мгновенная ЧСС. Простейшие переменные, которые могут быть вычислены: средний NN интервал, средняя ЧСС, разница между самым длинным и самым коротким NN интервалом, отличие между дневной и ночной ЧСС и т.д. Могут исследоваться также вариации мгновенной ЧСС, связанные с дыханием, ортостатическим (tilt) тестом, маневром Вальсальвы, инфузией фенилэфрина. Изменения могут быть описаны при анализе величины ЧСС или длины сердечного цикла (RR).

*Статистические методы.*

На основе серии мгновенных ЧСС или интервалов NN, записанных в течение длительного промежутка времени, обычно за 24 часа, могут быть вычислены более сложные показатели \_ статистические временные показатели. Их можно разделить на две группы: (1) - полученные при обработке прямых измерений мгновенной ЧСС или NN интервалов. (2)- вычисленные на основе разницы между NN интервалами. Эти показатели могут вычисляться за все время наблюдения или за какие- то определенные промежутки в течение периода записи, что позволяет сравнивать ВСП в различные моменты жизнедеятельности, как то сон, отдых, и т.д..

Наиболее удобная для вычисления переменная - стандартное отклонение NN интервалов - (SDNN) - квадратный корень из разброса NN. Поскольку величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, SDNN отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода записи. Во многих исследованиях SDNN вычисляется за весь 24-часовой период и таким образом включает в себя и кратковременные высокочастотные изменения, и компоненты очень низкой частоты, имевшие место в течение 24-часового периода. Когда период записи сокращается, SDNN оценивает все более короткие сердечные циклы. Необходимо отметить, что при прочих равных условиях общая величина вариабельности возрастает при увеличении длины исследуемой записи [19]. Для произвольно снятой ЭКГ SDNN не лучший статистический количественный показатель ввиду его зависимости от длины периода записи. На практике некорректно сравнивать SDNN, вычисленные на записях различной длительности. Продолжительность записей, на которых предполагается вычислять SDNN, должна быть стандартизована. Подходящими являются 5-минутная и 24-часовая длительность.

Обычно используемые статистические показатели включают также SDANN-стандартное отклонение средних NN, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-ти минутные), которое позволяет оценить изменения ЧСС циклическостью с периодом более 5 минут и SDNN index - среднюю 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за 24 часа, отражающий вариабельность с циклическостью менее 5 минут.

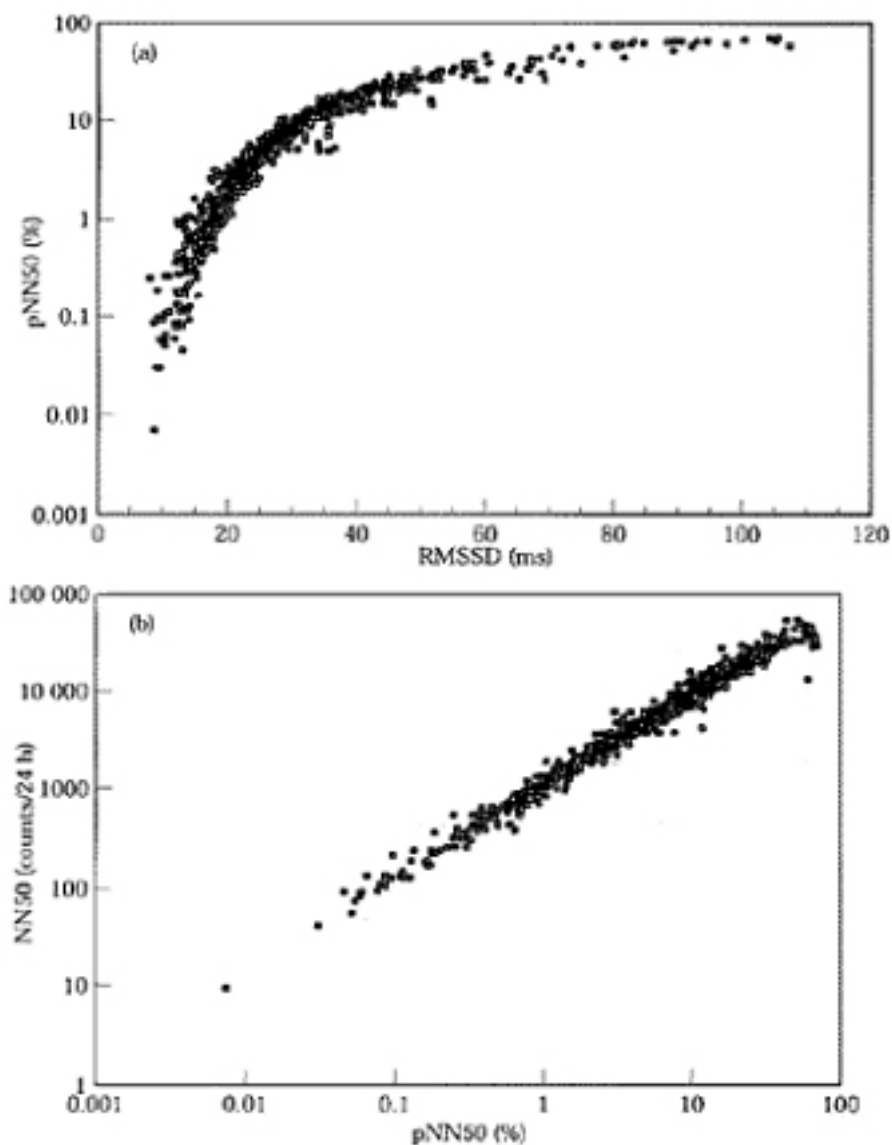


Рис. 1. Соотношения между измерениями RMSSD и pNN50 (a), а также между pNN50 и NN50 (b), полученными по 857 номинальным 24-часовым холтеровским записям, полученным перед выпиской у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Значения NN50, приведенные на графике (b), были нормализованы с учетом длины записи (данные St. George's Post-infarction Research Survey Programme).

Наиболее часто используемые показатели, определяемые из межинтервальных различий включают RMSSD- квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами, NN50- количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных NN, превышает 50 мсек., pNN50 - пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству NN интервалов в записи. Все эти показатели отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСП и высоко коррелируют (рис.1).

#### *Геометрические методы.*

Последовательность NN интервалов также может быть преобразована в геометрическую структуру, такую как распределение плотности длительности NN

интервалов, распределение плотности разницы между смежными NN интервалами, Лоренцовское распределение и т. д. Далее применяется простая формула, которая позволяет оценить вариабельность на основе геометрических и/или графических свойств модели. При работе с геометрическими методами используются три основных подхода: (1) - основные измерения геометрической модели (например, ширина гистограммы распределения на определенном уровне) конвертируются в измерения ВСР, (2) - определенным математическим образом (аппроксимация гистограммы распределения треугольником или дифференциальной гистограммы экспоненциальной кривой) интерполируется геометрическая модель и далее анализируются коэффициенты, описывающие эту математическую форму, (3) - геометрическая форма классифицируется, различается несколько категорий образцов геометрической формы, представляющих различные классы ВСР (эллиптическая, линейная, треугольная форма кривой Лоренца). Большинство геометрических методов требуют, чтобы последовательность NN интервалов была измерена, либо конвертирована в дискретную шкалу, что обычно выполняется не вполне строго, но позволяет получать сглаженные гистограммы. Наиболее часто используемая частота дискретизации 8 мсек (точнее, 1/128 секунды), что соответствует возможностям серийно выпускаемого оборудования.

*Триангулярный индекс* - интеграл плотности распределения (а это общее количество NN интервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения. При использовании дискретной шкалы NN интервалов его значение может зависеть от частоты дискретизации. Таким образом, если используется дискретная аппроксимация измерений с частотой, отличной от наиболее часто встречающейся 128 Гц, то необходимо указывать применявшуюся частоту измерений. Треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов (TINN) - это ширина основания распределения, измеренная как основание треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов. Детали вычисления триангулярного индекса вариабельности и TINN показаны на рис. 2. Оба эти измерения выражают общую вариабельность сердечного ритма, измеренную за 24 часа, и более зависимы от низкочастотных, нежели от высокочастотных составляющих [17]. Другие геометрические методы находятся еще в состоянии исследования и объяснения [20, 21].

Главное преимущество геометрических методов заключается в их относительной нечувствительности к аналитическому качеству серии RR-интервалов [20]. Самым большим недостатком является необходимость приемлемого количества NN-интервалов для построения геометрической модели. На практике для уверенности в корректности применения геометрических методов нужно использовать записи не короче 20 минут (но предпочтительнее 24 часа). Современные геометрические методы не подходят для оценки быстрых изменений вариабельности.

#### *Выводы и рекомендации.*

Семейство временных характеристик ВСР приведено в табл. 1. Поскольку многие из величин, получаемых при анализе ВСР во временной области, тесно коррелируют с другими, к использованию рекомендуются следующие 4 показателя:

11. SDNN - для оценки общей ВСР,
12. триангулярный индекс ВСР - для оценки общей ВСР,
13. SDANN - для оценки низкочастотных компонент вариабельности,

14. RMSSD - для оценки высокочастотных компонент variability.

Два способа оценки общей ВСР рекомендованы в связи с тем, что триангулярный индекс позволяет провести лишь грубую оценку ЭКГ сигнала. Из методов, в основе которых лежит анализ разницы между смежными NN, предпочтительнее вычисление RMSSD, так как он обладает лучшими статистическими свойствами, чем NN50 и pNN50.

Методы оценки общей variability сердечного ритма и ее компонентов с коротким и длинным периодом не могут заменить друг друга. Выбор метода должен соответствовать целям конкретного исследования. Методы, которые могут быть рекомендованы для клинической практики, суммированы в разделе "Клиническое использование анализа variability сердечного ритма".

Необходимо сознавать отличия между параметрами, вычисляемыми на основе длин интервалов NN или значений мгновенной ЧСС и величинами, рассчитанными из разницы смежных NN.

Наконец, некорректно сравнение временных величин, особенно характеризующих общую variability, вычисленных на основе записей различной длительности.

**Другие практические рекомендации изложены в разделе "Требования к записи".**

**Методы частотной области. (Frequency Domain Methods).**

Различные методы спектрального анализа [23] тахограмм применяются с конца 60-х годов. Анализ спектральной плотности мощности (PSD) дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний.

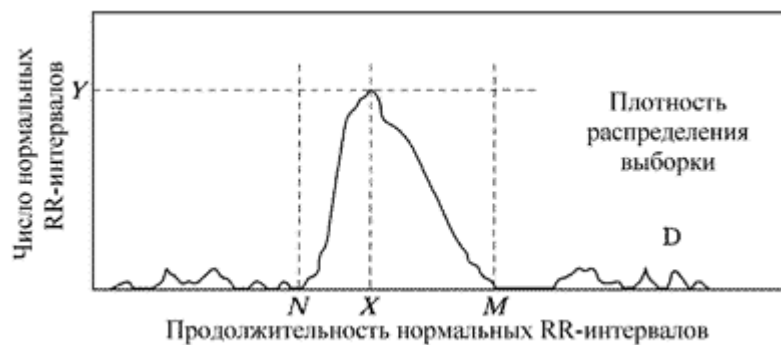


Рис. 2. Для проведения геометрических измерений по гистограмме NN-интервалов вначале конструируется плотность распределения выборки D, т. е. соответствие между каждым значением длины NN-интервала в выборке и количеством интервалов, имеющих эту длину. Затем определяется длина X наиболее часто встречающихся NN-интервалов, при этом  $Y=D(X)$  — максимум плотности распределения выборки. Триангулярный индекс ВСР представляет собой значение, полученное делением интеграла под кривой D на Y. При использовании дискретной шкалы по горизонтальной оси это значение равно общему числу NN-интервалов, деленному на величину Y. Для вычисления значения TINN на оси времени задаются точки N и M, после чего конструируется мультилинейная функция q, такая, что  $q(t)=0$  для  $t \leq N$  и  $t \geq M$ , и интеграл

$$\int_0^{+\infty} (D(t) - q(t))^2 dt$$

минимален при всех возможных значениях между N и M. Величина TINN имеет размерность миллисекунд и выражается формулой  $TINN = M - N$ .

**Таблица 1.**

**Некоторые временные характеристики ВСП**

Величина	Единицы	Описание
SDNN	мс	Стандартное отклонение всех NN-интервалов
SDANN	мс	Стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
RMSSD	мс	Квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами
Индекс SDNN	мс	Среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
SDSD	мс	Стандартное отклонение разностей между соседними NN-интервалами
NN50		Количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение всей записи. Возможны три варианта вычислений: подсчет всех таких пар или подсчет только пар, в которых или первый интервал длиннее второго, или наоборот
pNN50	%	Значение NN50, деленное на общее число NN-интервалов
Триангулярный индекс ВСП		Общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов с шагом 7,8125 мс (1/128 мс). (Подробности см. рис. 2)
TINN	мс	Ширина основания среднеквадратичной триангулярной интерполяции наиболее высокого пика гистограммы, построенной по всем NN-интервалам. (Подробности см. рис. 2)
Дифференциальный индекс	мс	Разность между ширинами гистограммы, построенной по разностям между соседними NN-интервалами, измеренными по выбранным высотам (например, по уровням в 1000 и 10000 точек) [21]
Логарифмический индекс		Коэффициент $\alpha$ экспоненциальной кривой $k \cdot \exp(-\alpha t)$ , являющейся наилучшей аппроксимацией гистограммы, построенной по абсолютным разностям между соседними NN-интервалами [22]

Методы вычисления спектральной плотности мощности могут быть классифицированы на параметрические и непараметрические; в большинстве случаев обе группы методов дают сравнимые результаты. Положительными чертами непараметрических методов являются: а) простота используемого алгоритма (в большинстве случаев, быстрое преобразование Фурье - БПФ), б) быстрота вычисления, в то время как к преимуществам параметрических методов можно отнести: а) более гладкие спектральные компоненты, различимые независимо от предварительно выбранной полосы частот, б) простая обработка полученного спектра с автоматическим вычислением низкочастотных и высокочастотных



компонентов спектра и простой идентификацией основной частоты каждого компонента, (в) точная оценка спектральной плотности мощности даже при малом числе образцов, где сигнал, как предполагается, стационарен. Основным недостатком непараметрических методов можно считать необходимость верификации того факта, что выбранная модель удовлетворяет предъявляемым требованиям, и ее сложность (порядок модели).

#### *Спектральные компоненты.*

*Короткие записи.* В спектре, полученном при анализе коротких записей (от 2 до 5 минут) [7, 10, 13, 15, 24], различают три главных спектральных компонента: очень низких частот (ОНЧ), низких частот (НЧ) и высоких частот (ВЧ). Распределение мощности и центральная частота каждого компонента не фиксированы, а могут варьировать в связи с изменениями автономных модуляций сердечного цикла [15, 24, 25].

Менее всего ясна физиологическая сущность компонента ОНЧ, более того, наличие специфического физиологического процесса, которому могут быть приписаны колебания в этом диапазоне, вообще спорно. Негармонический компонент, не имеющий когерентных свойств, который может быть выделен при применении алгоритмов корректировки дрейфа нулевого уровня, составляет основную часть ОНЧ. Таким образом, смысл полученного при обработке коротких записей (например, менее 5 мин) компонента ОНЧ спорен, и его интерпретации при спектральном анализе коротких электрокардиограмм лучше избегать.

Измерение мощности ОНЧ, НЧ, ВЧ обычно осуществляется в абсолютных единицах мощности ( $\text{мс}^2$ ), но НЧ и ВЧ могут быть дополнительно выражены в нормализованных единицах, [15, 24] которые отражают относительный вклад каждого из компонентов в пропорции к общей мощности за вычетом ОНЧ-компонента. Представление НЧ и ВЧ компонентов в нормализованных единицах подчеркивает контролируемое и сбалансированное поведение двух звеньев автономной вегетативной нервной системы. Более того, нормализация минимизирует влияние изменений общей мощности на уровень НЧ и ВЧ компонентов (рис. 3). Тем не менее, при использовании нормализованных единиц всегда необходимо ссылаться на абсолютные значения НЧ и ВЧ компонентов для описания в общих чертах распределения мощности спектра.

*Длинные записи.* Спектральный анализ может использоваться и для анализа последовательности NN интервалов за весь 24-х часовой период; в этом случае наряду с ОНЧ, НЧ, и ВЧ компонентами будет получен и ультранизкочастотный (УНЧ) компонент спектра. Для характеристики спектра может использоваться  $\alpha$ -наклон суточного спектра, построенного в двойной логарифмической шкале. В табл. 2 приведены некоторые спектральные характеристики ВСР.

В отношении длинных записей часто дискутируется проблема "стационарности". Если механизм, ответственный за определенные модуляции сердечного периода, остается неизменным на протяжении всего периода записи, то соответствующий частотный компонент может являться мерой этих модуляций. Если модуляции нестабильны, то интерпретация результатов спектрального анализа менее очевидна. В частности, нельзя полагать, что физиологические механизмы модуляций ритма сердца, опосредующие НЧ и ВЧ компоненты спектра остаются постоянными в течение суток [25]. Таким образом, спектральный анализ, проведенный за весь 24-часовой период, так же как и анализ коротких сегментов (5 минут) с усреднением за весь период

регистрации (сутки) (результаты, полученные этими двумя методами практически не отличаются [26, 27] ) подразумевает усреднение модуляций, стоящих в основе ВЧ и НЧ компонентов (рис. 4). Подобные обобщения затушевывают детальную информацию относительно модуляций вегетативной нервной системы, которую возможно получить при анализе коротких записей [25]. Необходимо помнить, что анализ спектрального состава ВСР обеспечивает скорее оценку степени автономных модуляций, нежели уровня автономного тонуса [28], а усреднение модуляций не дает среднего уровня автономного тонуса.

#### *Технические требования и рекомендации.*

Ввиду важных отличий в интерпретации результатов, подходы к спектральному анализу коротких и длинных электрокардиограмм должны строго различаться, как показано в табл. 2.

Для проведения достоверной спектральной оценки анализируемый ЭКГ сигнал должен удовлетворять некоторым требованиям, любое отклонение от которых может привести к получению не воспроизводимых и плохо объяснимых результатов.

Спектральные компоненты только в том случае можно связать с определенными физиологическими механизмами модуляции ритма, если механизмы эти оставались неизменными в течение периода записи. Транзиторные физиологические феномены, возможно, могут быть доступны анализу посредством специфических методов, которые в настоящее время составляют актуальную научную тему, но не проработаны настолько, чтобы применяться в прикладных исследованиях. Для проверки стабильности сигнала с точки зрения определенных спектральных компонентов могут использоваться традиционные статистические тесты [29].

Должна быть правильно выбрана частота измерений. Низкое значение этой частоты может вызывать погрешность в определении времени появления R-волны (отправной точки измерения), что может значительно исказить спектр. Оптимальный диапазон 250-500 Гц, а возможно еще выше [30], в то время как более низкая частота (в любом случае выше 100 Гц) может вести себя удовлетворительно, только в том случае, если для облагораживания R-волны отправной точки измерения применяется параболический алгоритм интерполяции [31, 32].

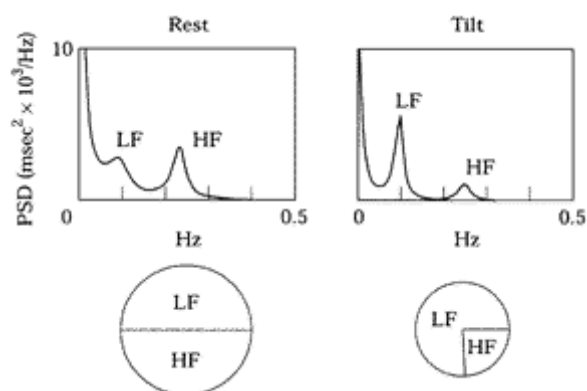


Рис. 3. Спектральный анализ (авторегрессионная модель 12-го порядка) variability RR-интервалов здорового человека в состоянии покоя (rest) и во время тилт-теста (tilt) с подъемом на 90°. В состоянии

покоя обнаруживаются две основные спектральные компоненты с высокой (HF) и низкой (LF) частотой, примерно одинаковой мощности. При подъеме НЧ составляющая становится доминирующей, однако, поскольку суммарная вариабельность уменьшается, абсолютная мощность НЧ составляющей остается неизменной по сравнению с состоянием покоя. Процедура нормализации приводит к доминированию НЧ и уменьшению ВЧ составляющей, что отражает изменение спектрального состава вследствие подъема. Круговые диаграммы иллюстрируют соотношение двух спектральных компонент и их абсолютную мощность. В состоянии покоя общая мощность спектра составляла 1201 мс<sup>2</sup>, а мощность ОНЧ, НЧ и ВЧ компонент составляла 586 мс<sup>2</sup>, 310 мс<sup>2</sup> и 302 мс<sup>2</sup>, соответственно. В нормализованных единицах мощность НЧ и ВЧ компонент составляла 48,95 н.е. и 47,78 н.е., соответственно. Отношение НЧ/ВЧ было равно 1,02. Во время подъема суммарная мощность была 671 мс<sup>2</sup>, а мощность ОНЧ, НЧ и ВЧ составляющих – 265 мс<sup>2</sup>, 308 мс<sup>2</sup> и 95 мс<sup>2</sup> соответственно. В нормализованных единицах мощность НЧ и ВЧ компонент составляла 75,96 н.е. и 23,48 н.е. соответственно. Отношение НЧ/ВЧ было равно 3,34. Таким образом, в данном примере абсолютная мощность НЧ составляющей спектра во время подъема слегка уменьшилась, в то время как нормализованная величина этой составляющей существенно возросла.

Алгоритмы устранения дрейфа нулевого уровня, если они применяются, могут влиять на нижние компоненты спектра. Желательно контролировать частотную характеристику фильтра или поведение алгоритма регрессии и удостовериться, что интересные спектральные компоненты существенно не затронуты.

Выбор отправной точки измерения QRS может быть критичным. Чтобы определить местонахождение стабильного и шумонезависимого ориентира, необходимо использовать надежный алгоритм [33]. Заметим, что на отправную точку измерения, расположенную далеко внутри QRS-комплекса, могут влиять нарушениями внутрижелудочковой проводимости.

**Экстрасистолы и другие аритмии, дефекты записи, ее зашумленность могут вносить изменения в оценку спектральной плотности мощности вариабельности сердечного ритма. Адекватная интерполяция (методом линейной регрессии или другими сходными алгоритмами) по значению предшествующего и последующего комплекса QRS может уменьшить ошибку. Предпочтительно использовать короткие записи без экстрасистол, и шумов. При некоторых обстоятельствах, однако, подобная избирательность может приводить к необъективности. В таких случаях нужно проводить надлежащую интерполяцию; необходимо принимать во внимание, что полученные результаты могут зависеть от наличия экстрасистолии [34]. Нужно также указывать число и относительную длительность интерполированных или выброшенных из обработки RR интервалов.**  
*Анализ моделей ритма.*

Как показано на рис. 6 [39], и временные методы, и частотные разделяют ограничения, налагаемые нерегулярностью серий RR. Отчетливо различные профили, анализируемые при помощи этих методов, могут давать идентичные результаты. Тренды уменьшения или увеличения длины сердечного цикла в реальности несимметричны [40, 41], т. к. за ускорением ЧСС обычно следует более быстрое снижение. Это находит отражение в результатах спектрального анализа в виде тенденции к редуцированию пика на основной частоте и расширению основания. Вышеописанное приводит к идее оценки блоков RR интервалов, определенных свойствами ритма и исследования взаимоотношения таких блоков без сквозного анализа вариабельности.

Для борьбы с подобными трудностями были предложены подходы, выработанные при анализе временной и частотной области. Методы анализа спектра интервалов и спектра отсчетов приводят к эквивалентным результатам и соответствуют цели исследования связей между вариабельностью сердечного ритма и вариабельностью других физиологических параметров. Метод анализа спектра интервалов подходит для того, чтобы связать RR интервалы с переменными, не привязанными к быстрым изменениям длины сердечного цикла (например, артериальное давление). Спектр отсчетов предпочтительней, если RR интервалы соотносят с постоянным сигналом (дыхание) или появлением особых событий (аритмии).

Процедуры максимального разброса ("Peak-valley") основаны либо на выявлении вершины и самого низкого уровня осцилляции [42, 43], либо на детектировании трендов ЧСС [44]. Возможности определения могут быть ограничены для короткопериодических изменений [42], но детектирование может осуществляться применительно к более длительным вариациям: пикам и провалам второго и третьего порядка [43], или ступенчатому возрастанию последовательности соседних циклов увеличений или уменьшений, окруженных противоположными трендами [44]. Различные осцилляции могут характеризоваться учащением или замедлением сердечного ритма, длиной и амплитудой волны. В большинстве записей короткой и средней длительности результаты коррелируют со спектральными компонентами вариабельности [45]. Корреляции, однако, имеют тенденции уменьшаться по мере увеличения продолжительности записи и длины волны. Комплексная демодуляция использует методики интерполяции и удаления тренда [46], обеспечивает временное разрешение, необходимое для выявления быстрых изменений ЧСС, описания амплитуд и фаз отдельных частотных компонентов как функции времени.

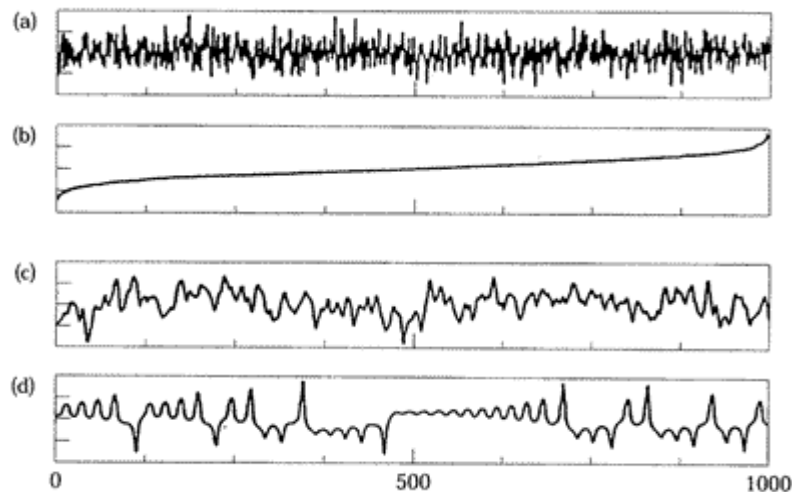


Рис. 6. Пример четырех синтезированных временных последовательностей, обладающих одинаковыми средними значениями, разбросами и диапазонами. Последовательности (c) и (d), кроме того, обладают идентичными автокорреляционными функциями и, следовательно, идентичными спектрами. Воспроизводится с разрешения [39].

### ***Нелинейные методы.***

Нелинейные феномены, несомненно, являются одной из причин ВСР. Они обусловлены комплексными взаимодействиями гемодинамических, электрофи

физиологических, гуморальных факторов, а также влияния центральной и автономной вегетативной нервной системы. Предполагалось, что анализ ВСР, базирующийся на методах нелинейной динамики, может предоставить важную информацию для физиологической интерпретации variability и оценки риска внезапной смерти. Параметры, которые применялись для описания нелинейных свойств variability, включают масштабирование спектра Фурье на  $1/f$  [47, 19],  $H$  масштабирование экспоненты, кластерный спектральный анализ (CGSA) [48]. Для представления результатов использовались: сечение Пуанкаре, графики аттрактора на малом числе измерений, сингулярное разложение и аттракторные траектории. Для количественного описания применялись  $D_2$  корреляционные размерности, экспонента Ляпунова и энтропия Холмогорова [49].

Хотя в принципе эти методы показали себя мощными средствами исследования различных комплексных систем, с их помощью не удалось получить крупных достижений по их использованию при обработке биологических и медицинских данных, в том числе при анализе ВСР. Возможно, что интегральные комплексные измерения неадекватны для анализа биологических систем и слишком мало чувствительны для выявления нелинейных характеристик ВСР, которые могут быть важными с точки зрения физиологии и в практическом отношении. Более обнадеживающие результаты были получены при осуществлении дифференциальных, нежели интегральных, измерений, например метода масштабного индекса (scaling index method) [50, 51]. Однако не было проведено систематических исследований с использованием этих методов на больших выборках пациентов.

**Нелинейные методы представляют собой потенциально многообещающие средства оценки ВСР, однако в настоящее время недостает стандартов, и спектр возможностей при использовании этих методов ограничен. Прежде чем эти методы будут готовы к использованию в физиологических и клинических исследованиях, необходим прогресс в технологии анализа и интерпретации результатов.**

### ***Стабильность и воспроизводимость измерений variability сердечного ритма.***

Многочисленные исследования продемонстрировали, что показатели, характеризующие кратковременные составляющие variability с коротким периодом, быстро возвращаются к базисной линии после временных возмущений, вызванных такими манипуляциями, как умеренные физические нагрузки, назначение короткодействующих вазодилататоров, временная коронарная окклюзия и т.д. Более сильные стимулы, как-то максимальная ФН или назначение препаратов длительного действия приводят к изменениям, существенно более длительные не возвращающимся к контрольным значениям.

**Имеется значительно меньше данных относительно стабильности долговременных составляющих variability, полученных при 24-часовом Холтеровском мониторинге. Все же, одинаковое количество данных свидетельствует о стабильности результатов анализа ВСР, проведенного на основе суточной записи ЭКГ как у здоровых [52, 53], так и перенесших острый инфаркт миокарда [54], и у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма [55]. Существуют отрывочные**

**результаты в пользу того факта, что параметры ВСП могут оставаться неизменными на протяжении месяцев и лет. Так как 24-часовые показатели представляются стабильными и плацебо-независимыми, они могли бы быть идеальными показателями для оценки влияния терапии.**

### ***Требования к записи.***

#### *ЭКГ сигнал.*

Распознавание на записи отправной точки измерения, которая идентифицирует QRS-комплекс, может быть основано на максимуме или барицентре комплекса, на определении максимума интерполяционной кривой или нахождении путем соответствия шаблону или другим событиям-маркерам.

Для достаточно четкой временной привязки QRS-комплекса допустим широкий диапазон показателей аппаратуры по соотношению сигнал/шум, подавлению синфазной помехи, ширине полосы регистрации и т.д. [56]. Если верхняя частота среза существенно ниже 200 Гц, принятых для диагностического оборудования, это может вызывать дополнительный разброс, внося ошибки в распознавание отправной точки QRS-комплекса и, следовательно, в измерение RR интервалов. Подобным образом, ограниченная частота выборки вносит ошибку в спектр ВСП, степень которой увеличивается по мере увеличения частоты, тем самым больше влияя на высокочастотные компоненты [31]. Интерполяция ЭКГ-сигнала может уменьшить степень ошибки. При надлежащей интерполяции даже частота измерений 100Гц может быть достаточной [32].

В случае использования цифровой записи первичных данных необходимо тщательно выбирать используемые способы сжатия, учитывая эффективную частоту дискретизации и качество способа восстановления сигнала; в противном случае в амплитуду и фазу сигнала могут быть внесены дополнительные искажения [57].

#### *Продолжительность и условия записи ЭКГ.*

В исследованиях, посвященных ВСП, продолжительность записи диктуется природой самого исследования. Требуется стандартизация, особенно в исследованиях, посвященных изучению физиологического и клинического потенциала ВСП.

При работе с короткими записями методы частотного анализа предпочтительней, чем временного. Продолжительность записи должна составлять по меньшей мере 10 длин волны низкочастотной полосы исследуемого компонента, но, чтобы быть уверенным в стабильности сигнала, не должна быть существенно длительней. Таким образом, для оценки высокочастотного компонента необходима запись около 1 минуты, в то время как для анализа низкочастотного компонента нужно 2 минуты. Для стандартизации различных исследований, посвященных анализу вариабельности ритма на коротких записях, выбрана предпочтительная длительность записи для стационарных систем - 5 минут, если природа исследования не диктует иного.

Усреднение спектральных компонентов, полученных за последовательные промежутки времени, способно минимизировать ошибку, наложенную анализом очень коротких сегментов. Тем не менее, если природа и степень физиологических модуляций сердечного периода изменяется от одного короткого фрагмента записи к другому, то физиологическая интерпретация таких усредненных спектральных

компонентов страдает от тех же проблем, что и спектральный анализ длинных записей, и нуждается в дополнительном исследовании. Демонстрация собранных серий последовательных спектров мощности (более 20 минут) может помочь подтвердить условия стабильности физиологического статуса в течение времени регистрации серии.

Хотя методы временного анализа, особенно SDNN и RMSSD, могут использоваться для исследования записей короткой длительности, частотные методы обычно способны обеспечить более легко интерпретируемые в отношении физиологических регуляционных воздействий результаты. В общем, методы временного анализа идеальны для анализа длинных записей (меньшая стабильность модуляций сердечного периода в течение длительных записей делает результаты частотного анализа труднее интерпретируемыми). Опыт показывает, что циркадные отличия день/ночь вносят вклад в существенную часть характеристик вариабельности, полученных для длительного периода. Таким образом, длительные записи, анализируемые методами временного анализа, должны содержать по меньшей мере 18 часов анализируемой ЭКГ, включающей целую ночь.

Мало известно относительно влияний на длительные записи обстоятельств и образа жизни (типа и природы физической активности, эмоций). Цель некоторых экспериментальных исследований требует описания внешних условий и контроля изменений, связанных с образом жизни. Необходима уверенность, что условия записи у отдельных субъектов сходны. В физиологических исследованиях, сравнивающих вариабельность сердечного ритма между группами пациентов, должны быть известны отличия основной ЧСС.

#### *Редактирование последовательности RR интервалов.*

Известно, что ошибки, накладываемые неточностью определения RR интервалов могут значительно влиять на результаты статистических временных и частотных методов. Известно, что грубое редактирование данных по RR-интервалам достаточно для аппроксимационной оценки общей вариабельности геометрическими методами, но неясно, какая точность редактирования необходима для достижения уверенности в том, что и при использовании других методов будут получены корректные результаты. Таким образом, при использовании статистических методов временной и частотной области вручную проводимое редактирование массива RR интервалов должно осуществляться в соответствии с высокими стандартами корректной идентификации и классификации каждого QRS комплекса. Автоматические фильтры, которые исключают из оригинальной последовательности некоторые RR интервалы (например, отличающиеся более чем на 20% от предыдущего) не могут заменить редактирования врачом, поскольку замечено их неудовлетворительное поведение и наличие нежелательных эффектов, потенциально ведущих к ошибкам [58].

#### *Предложения для стандартизации коммерческого оборудования.*

*Стандартное измерение ВСП.* Коммерческое оборудование, предназначенное для анализа кратковременной ВСП, должно включать непараметрические и, желательно, параметрические методы спектрального анализа. С целью предотвращения возможной путаницы в интерпретации кардиологического анализа сердечных сокращений в терминах временных и частотных компонент, во всех случаях следует предлагать анализ на базе регулярной выборки из тахограммы. Методы непараметрического спектрального анализа должны использовать как минимум 512 (предпочтительно 1024) точек на 5-минутных записях.

Оборудование, предназначенное для анализа ВСР на длительных записях, должно реализовывать временные методы, включая измерение всех четырех стандартных величин - SDNN, SDANN, RMSSD и триангулярный индекс ВСР. В дополнение к другим возможностям должен выполняться частотный анализ по 5-минутным сегментам (с той же точностью, как при анализе кратковременных записей ЭКГ). При проведении спектрального анализа номинальной 24-часовой записи, для вычисления полного диапазона ВЧ, НЧ, ОНЧ и УНЧ компонентов анализ должен проводиться с соответствующей точностью выборки периодограммы (как предлагается для кратковременного анализа), например, с использованием  $2^{18}$  точек.

Стратегия получения данных для анализа ВСР должна следовать схеме, показанной на рис. 7.

*Точность и тестирование коммерческого оборудования.* Для того, чтобы удостовериться в качестве различного используемого для анализа вариабельности оборудования и найти подходящий баланс между точностью, необходимой для научных и клинических исследований, и ценой требуемого оборудования, необходимо независимое тестирование всего оборудования. Поскольку потенциальные ошибки в оценке вариабельности включают неточности в определении начальной точки QRS-комплекса, тестирование должно включать все фазы работы оборудования: запись, воспроизведение и анализ. Таким образом, вероятно, идеальным будет тестировать различное оборудование скорее посредством сигналов с известными свойствами вариабельности (например, моделируемых компьютером) чем при помощи уже существующих баз данных ЭКГ, преобразованных в числовую форму. Если коммерческое оборудование используется в исследованиях, посвященных физиологическим и клиническим аспектам ВСР, всегда должны требоваться независимые тесты применяемого оборудования. Возможная стратегия тестирования коммерческого оборудования предложена в приложении В. Произвольным образом выбираемые стандарты производимого оборудования должны развиваться в ключе этой или схожей стратегии.

*Выводы и рекомендации.*

Для минимизации ошибок, вносимых неправильно выбранными или некорректно используемыми методиками, рекомендуется следующее:

Оборудование для снятия ЭКГ должно удовлетворять типовым критериям в отношении соотношения сигнал/шум, подавления синфазной помехи, ширины полосы регистрации и т.д.

При использовании записей первичных данных в цифровой форме не должна допускаться реконструкция сигнала, приводящая к искажению амплитуды и фазы. Аналоговые устройства для длительной записи ЭКГ на магнитную ленту должны одновременно с записью сигнала регистрировать отметки времени (phase-locked time tracking).

Коммерческое оборудование, применяемое для оценки вариабельности сердечного ритма должно удовлетворять техническим требованиям, изложенным в разделе "Стандартное измерение вариабельности ВСР", и их выполнение должно независимо тестироваться.

С целью стандартизации физиологических и клинических исследований, если это возможно, должны использоваться два типа записей: (а) короткие (5 минут) записи,



сделанные в физиологически стабильных условиях и анализируемые спектральными методами и/или (б) суточная (24 часа) запись, анализируемая временными методами.

Когда в клинических исследованиях анализируются длительные ЭКГ, то записи на пациентах должны производиться в довольно однотипных условиях и на схожем оборудовании. При использовании статистических временных и частотных методов полный сигнал должен тщательно редактироваться при помощи визуального контроля и ручной коррекции классификации QRS-комплексов и RR-интервалов. На автоматические фильтры, основанные на гипотезе логической последовательности RR-интервалов (например, исключение RR-интервалов в соответствии с определенным порогом преждевременности (certain prematurity threshold) нельзя полагаться до тех пор, пока не достигнута уверенность в качестве последовательности RR-интервалов.



Рис. 7. Диаграмма, суммирующая последовательность шагов при записи и обработке ЭКГ-сигнала с целью получения данных для анализа ВСП.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

### *Физиологические корреляты компонентов ВСП.*

#### *Вегетативная модуляция сердечного ритма*

Несмотря на то, что автоматизм присущ различным пейсмекерным тканям, частота и ритмичность сердцебиений в значительной степени находятся под воздействием вегетативной нервной системы [59]. Парасимпатические влияния на ритм сердца опосредуются высвобождением ацетилхолина ветвями блуждающего нерва. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы реагируют на это увеличением калиевой проводимости клеточной мембраны [60-62]. Ацетилхолин также угнетает активируемый гиперполяризацией пейсмекерный ток  $I_f$  [63, 64]. Согласно гипотезе "истощения тока  $I_k$ " [65] деполяризация пейсмекера обусловлена медленной инактивацией позднего восстанавливающего тока  $I_k$ , который за счет независимого фонового входящего тока вызывает диастолическую деполяризацию [65, 66].

Напротив, гипотеза "активации тока  $I_f$ " [67] предполагает, что после окончания потенциала действия  $I_f$  обеспечивает медленный входящий ток, который превышает ослабленный ток  $I_k$ , таким образом приводя к началу медленной диастолической деполяризации.

Симпатические влияния на сердце опосредуются высвобождением адреналина и норадреналина. Активация  $\beta$ -адренергических рецепторов приводит к  $\alpha$ -АМФ опосредованному фосфорилированию мембранных белков и усилению токов  $I_{CaL}$  [68] и  $I_f$  [69, 70]. Конечным результатом является ускорение медленной диастолической реполяризации.

В состоянии покоя доминирует тонус вагуса [71] и вариации сердечной периодики в значительной степени зависят от вагусной модуляции [72]. Вагусная и симпатическая активность находятся в постоянном взаимодействии. Поскольку синусовый узел богат холинэстеразой, действие любого вагусного импульса краткосрочно, так как ацетилхолин быстро гидролизуется. Преобладание парасимпатических влияний над симпатическими может быть объяснено двумя независимыми механизмами: холинергически индуцируемым снижением высвобождения норадреналина в ответ на симпатическую стимуляцию и холинергическим подавлением ответа на адренергический стимул.

#### *Компоненты ВСР*

Вариации интервала RR в состоянии покоя представляют собой точную подстройку механизмов контроля сердцебиений [73, 74]. Аfferентная вагусная стимуляция приводит к рефлекторному возбуждению эfferентной вагусной активности и ингибированию эfferентной симпатической активности [75]. Эффекты противоположно ориентированного рефлекса опосредуются стимуляцией аfferентной симпатической активности [76]. Эfferентная вагусная активность также находится под тоническим сдерживающим влиянием аfferентной кардиальной симпатической активности [77]. Эfferентная симпатическая и вагусная импульсации, направленные на синусовый узел, характеризуются разрядом, преимущественно синхронизированным с каждым сердечным циклом, который модулируется центральными (например, вазомоторным и дыхательным центрами) и периферическими (например, колебаниями артериального давления и дыхательными движениями) осцилляторами [24]. Эти осцилляторы генерируют ритмичные колебания нейрональных разрядов, проявляющихся в коротко- и долгосрочных колебаниях сердечной периодики. Анализ этих колебаний может позволить судить о состоянии и функции (а) центральных осцилляторов, (б) симпатической и вагусной эfferентной активности, (в) гуморальных факторов и (г) синусового узла.

Понимание модуляторных эффектов нейрональных механизмов, контролирующих синусовый узел, улучшилось благодаря спектральному анализу ВСР. Эfferентная вагусная активность является важной составляющей ВЧ компонента, что было показано в клинических и экспериментальных наблюдениях воздействия на вегетативную нервную систему, а именно при электрической стимуляции вагуса, блокаде мускариновых рецепторов и ваготомии [13, 14, 24]. Интерпретация НЧ компонента более противоречива. Одними он рассматривается как маркер симпатической модуляции (особенно при выражении в нормализованных единицах) [24, 78-80], в то время как другие считают его параметром, зависящим как от симпатических, так и от вагусных влияний [13, 81]. Данное противоречие объясняется тем фактом, что в некоторых состояниях, связанных с симпатической активацией, наблюдается уменьшение абсолютной мощности НЧ компонента. Важно помнить, что

во время симпатической активации тахикардия обычно сопровождается выраженным снижением общей мощности, в то время как во время вагусной стимуляции наблюдается обратная картина. При выражении спектральных компонентов в абсолютных единицах ( $\text{мс}^2$ ) изменения общей мощности влияют на ВЧ и НЧ компоненты одинаково, исключая возможность оценки фракционального распределения энергии. Это объясняет причину, по которой в положении лежа при контроле дыхания атропин уменьшает как ВЧ, так и НЧ [14], и почему во время нагрузки существенно снижается мощность НЧ [24]. Данная концепция поясняется на рис. 3, демонстрируя спектральный анализ ВСР у нормального субъекта в горизонтальном положении и при тилт-тесте с подъемом до  $90^0$ . Вследствие уменьшения общей мощности НЧ, выраженный в абсолютных единицах, представляется неизменным. Однако после нормализации прирост НЧ становится очевидным. Это же относится и к отношению НЧ/ВЧ компонентов [82].

Спектральный анализ 24-часовых записей [24-25] показывает, что у нормальных субъектов выраженные в нормализованных единицах НЧ и ВЧ компоненты характеризуются циркадным поведением и реципрокными колебаниями с более высокими значениями НЧ днем и ВЧ — ночью. Такое поведение становится невыявляемым при применении одного спектра ко всей 24-часовой записи или усреднении последовательных коротких сегментов. В долговременных записях на ВЧ и НЧ компоненты приходится около 5% общей мощности. Хотя УНЧ и ОНЧ компоненты составляют оставшиеся 95% общей мощности, их физиологический смысл остается неизвестным.

НЧ и ВЧ компоненты могут повышаться при различных условиях. Прирост НЧ компонента (выраженного в нормализованных единицах) наблюдается у здоровых субъектов при переводе из горизонтального в вертикальное положение, стоянии, ментальном стрессе и умеренной физической активности, а также в экспериментах на неанестезированных собаках во время умеренной гипотензии, физической активности и окклюзии коронарной или общей сонной артерии [24, 79]. Напротив, прирост ВЧ компонента вызывается контролируемым дыханием, холодным воздействием на лицо и вращающей стимуляцией [24, 78].

#### *Обобщение и рекомендации по интерпретации компонентов ВСР*

Вагусная активность является основной составляющей ВЧ компонента.

В оценке НЧ компонента имеются противоречия. В ряде работ предполагается, что выраженный в нормализованных единицах НЧ является количественным маркером симпатической модуляции, то время как другие исследователи рассматривают НЧ как отражающий и симпатическую, и вагусную активность. Имеется также точка зрения, согласно которой отношение ВЧ/НЧ компонентов отражает вагусно-симпатический баланс или симпатические модуляции.

Физиологическая интерпретация низкочастотных компонентов ВСР (а именно ОНЧ и УНЧ) требует дальнейшего изучения.

Важно обратить внимание, что ВСР измеряет колебания вегетативных влияний на сердце, а не усредненный уровень состояния вегетативного тонуса. Таким образом, и вегетативное торможение, и насыщающе высокий уровень симпатической стимуляции приводят к уменьшению ВСР [28].

## ***Изменения ВСП, связанные с различными патологическими состояниями.***

Отмечено, что изменения ВСП сопровождают различные кардиологические и некардиологические заболевания [24, 78, 81].

### *Инфаркт миокарда.*

Снижение ВСП может отражать понижение вагусной активности в отношении сердца, приводящее к доминированию симпатических механизмов и электрической нестабильности сердца. В острой фазе ИМ снижение суточной SDNN достоверно связано с развитием дисфункции левого желудочка, пиковым значением креатинфосфокиназы и классом по Киллипу [84].

Механизм, в соответствии с которым ВСП транзиторно снижается после ИМ, что служит прогностическим признаком реакции нервной системы на острую фазу ИМ, до конца не изучен. Однако к этому, вероятно, имеют отношение нарушения кардиальных компонентов нервной системы. В соответствии с одной из гипотез [85], в процесс вовлекаются кардио-кардиальные симпато-симпатические [86, 87] и симпато-вагальные рефлекс [75]. Предполагается, что изменения геометрии сокращающегося сердца, обусловленные некротизированными и несокращающимися сегментами, могут вызывать усиление импульсации афферентных симпатических волокон за счет механического растяжения чувствительных окончаний [76, 87, 88]. Эта активизация симпатических компонентов ослабляет вагусные влияния на синусовый узел. Другим объяснением, особенно применимым в случаях выраженного подавления ВСП, является уменьшение чувствительности клеток синусового узла к нейромодулирующим воздействиям [82, 85].

Спектральный анализ ВР у пациентов, перенесших острый ИМ выявило снижение общей и индивидуальных мощностей спектральных компонентов [89]. Однако при выражении мощности НЧ и ВЧ компонентов в нормализованных единицах, и в состоянии контролируемого покоя, и в течение суточной регистрации (с анализом 5-минутных интервалов) наблюдалось повышение НЧ компонента и снижение ВЧ [90, 91]. Эти изменения могут указывать на сдвиг вагусно-симпатического баланса в сторону ослабления вагусного и доминирования симпатического тонуса. Эти же заключения вытекают из анализа изменений соотношения НЧ/ВЧ компонентов. Наличие нарушений механизмов нейронального контроля также отражается в изменении суточных колебаний RR-интервалов [91], а также варьирования ВЧ и НЧ спектральных компонентов [91, 92] в течение периодов времени, колеблющихся от дней до недель после острой фазы заболевания. У перенесших острый ИМ пациентов с очень сниженной ВСП основная часть остаточной энергии распределена в диапазоне ОНЧ ниже 0.03 Гц с незначительной долей, приходящейся на дыхательно-обусловленный ВЧ компонент [93]. Данные характеристики спектрального профиля схожи с наблюдаемыми при выраженной сердечной недостаточности или после пересадки сердца и, вероятнее всего, отражают либо сниженную восприимчивость органа-мишени к нервным влияниям [82] или насыщающим влиянием повышенного симпатического тонуса на синусовый узел [28].

### *Диабетическая нейропатия*

В случаях ассоциированной с сахарным диабетом нейропатии, характеризующейся нарушениями функционирования мелких нервных волокон, снижения временных параметров ВСП несет в себе не только прогностически негативную информацию, но и предвещает клинические проявления вегетативной нейропатии [94-97]. Сообщалось

также о выявлении пониженной абсолютной мощности НЧ и ВЧ компонентов в контролируемых условиях у диабетических пациентов без признаков вегетативной нейропатии [96]. Однако при рассмотрении отношения НЧ/ВЧ компонентов или выражения этих параметров в нормализованных единицах достоверных различий в сравнении с контрольной группой выявить не удалось. Таким образом, вероятно, что начальные проявления этой нейропатии затрагивают оба эфферентных звена вегетативной нервной системы [96, 98].

#### *Трансплантация сердца*

У больных, недавно перенесших пересадку сердца, наблюдается очень выраженное снижение ВСП без отчетливого выделения спектральных компонентов [97, 99, 100]. Появление отдельных спектральных компонентов у некоторых пациентов рассматривается как отражение процесса сердечной реиннервации [101]. Она может возникать уже через 1-2 года после операции и обычно относится к симпатическому звену. На самом деле, у некоторых больных после трансплантации сердца отмечалась корреляция между частотой дыхания и ВЧ компонентом ВСП, свидетельствуя о том, что в происхождении связанных с респирацией ритмических колебаний могут участвовать и механизмы не нервного характера [100]. Появляющиеся свидетельства возможности идентификации пациентов с угрожающей реакцией отторжения по изменениям ВСП могут представлять клинический интерес, но нуждаются в дальнейшем подтверждении.

#### *Дисфункция миокарда*

У пациентов с сердечной недостаточностью устойчиво наблюдается снижение ВСП [24, 78, 81, 102-106]. При этом состоянии, характеризующимся признаками симпатической активации, такими как учащение сердечного ритма и высоким уровнем циркулирующих катехоламинов, сообщения о взаимоотношениях между изменениями ВСП и степенью левожелудочковой дисфункции носят противоречивый характер [102, 104]. В самом деле, в то время как уменьшение временных характеристик ВСП соответствует тяжести заболевания, взаимоотношения между спектральными компонентами и показателями желудочковой дисфункции более сложны. Так, например, у большинства больных в далеко зашедшей фазе заболевания и резко сниженной ВСП НЧ компонент вообще не выявляется, несмотря на клинические признаки симпатической активации. Таким образом представляется, что в состояниях, характеризующихся устойчивой и не встречающейся сопротивлением активацией симпатического звена, чувствительность синусового узла к нервным влияниям существенно снижается [104].

#### *Тетраплегия*

**У пациентов с хронической полной блокадой спинного мозга в верхнем шейном отделе эфферентные вагусные и симпатические волокна, иннервирующие синусовый узел остаются интактными. Однако спинальные симпатические нейроны не находятся под модулирующим контролирующим влиянием и, в особенности, под влиянием супраспинальных ингибирующих влияний барорефлекса. По этой причине такие пациенты представляют собой уникальную клиническую модель, позволяющую оценивать вклад супраспинальных механизмов в определение симпатической активности, ответственной за низко-**

**частотные колебания ВСР. Сообщалось [107], что НЧ компонент не выявляется у больных с тетраплегией, предполагая критическую роль супраспинальных механизмов в определении ритмов на частотах 0-1 Гц. В двух недавних исследованиях, однако, было показано, что НЧ компонент выявлялся в ВСР и колебаниях артериального давления у некоторых пациентов с тетраплегией [108, 109]. В то время как Koh et al. [108] увязывают НЧ компонент с вагусными модуляциями ВСР, Guzzetti et al. [109] связывают его с симпатической активностью вследствие задержки, с которой НЧ компонент появляется после повреждения спинного мозга, предполагая возникновение спинальных ритмов, способных модулировать симпатическую импульсацию.**

### *Изменения ВСР при различных вмешательствах*

Попытки воздействовать на ВСР у перенесших ИМ основываются на многочисленных наблюдениях, свидетельствующих о более высокой смертности пациентов в постинфарктном периоде при наличии выраженного снижения ВСР [93, 110]. Предполагается, что вмешательства, увеличивающие ВСР, могут носить защитный характер в отношении внезапной сердечной смерти и сердечной смертности в целом. Несмотря на то, что такая предпосылка внешне логична, она содержит в себе опасность, поскольку ведет к ни на чем не основанному допущению, что модификация ВСР непосредственно связана с проекторным действием на сердце, что само по себе еще не доказано [111]. Целью является улучшение электрической стабильности сердца, ВСР является лишь маркером вегетативной активности. Несмотря на растущее взаимопонимание относительно проекторной роли увеличения вагусной активности [112], еще неизвестно до каких пределов ее (или ее маркеры) следует увеличивать в целях достижения оптимальной защиты.

#### *Бета-адренергическая блокада и ВСР*

Данные относительно эффекта бета-блокаторов на ВСР у перенесших ИМ на удивление ограничены [113, 114]. Несмотря на статистически достоверное увеличение, в действительности изменения являются весьма умеренными. Следует, однако, отметить, что бета-блокада предотвращает подъем НЧ компонента в утренние часы [114]. У неанестезированных собак после ИМ бета-блокаторы не изменяли ВСР [115]. Неожиданным наблюдением явилось то, что до развития ИМ бета-блокаторы увеличивали ВСР только у животных, отнесенных к группе низкого риска в отношении смерти от летальных аритмий в постинфарктном периоде [115]. Это может служить основой нового подхода к стратификации постинфарктного риска.

#### *Антиаритмические препараты и ВСР*

В настоящее время имеется информация относительно нескольких антиаритмиков. Отмечено, что пропafenон и флекаинид (но не амиодарон) уменьшают временные характеристики ВСР у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [116]. В другом исследовании [117] пропafenон уменьшал ВСР и подавлял НЧ компонент в большей степени, чем ВЧ, приводя к существенному уменьшению отношения НЧ/ВЧ компонентов. Более крупное исследование [118] показало, что флекаинид, а также энкаинид и морицизин, снижали ВСР у постинфарктных больных, однако наблюдение не выявило корреляции между этими изменениями и смертностью. Таким образом, ряд

антиаритмических препаратов, ассоциируемых с увеличением смертности, способны снижать ВСП. Однако неизвестно, имеют ли эти изменения ВСП какое-либо прямое прогностическое значение.

#### *Скополамин и ВСП*

Низкие дозы блокаторов мускариновых рецепторов, таких как атропин и скополамин, могут приводить к парадоксальному увеличению эфферентной вагусной активности, проявляющемуся в урежении частоты сердечных сокращений. Эффекты трансдермальных форм скополамина на показатели вагусной активности у больных в раннем постинфарктном периоде [119-122] и больных с застойной сердечной недостаточностью [123] изучались в ряде исследований. Скополамин значительно повышает ВСП, свидетельствуя о том, что фармакологическая модуляция нейрональной активности скополамином может эффективно увеличивать вагусную активность. Однако долгосрочная эффективность такого лечения еще не изучалась. Более того, в экспериментах на собаках низкие дозы скополамина не предотвращали фибрилляцию желудочков, обусловленную острой ишемией после ИМ [124].

#### *Тромболизис и ВСП*

Эффект тромболизиса на ВСП (оцениваемый по рNN50) был определен у 95 больных после острого ИМ [125]. ВСП повышалась через 90 минут после тромболизиса у пациентов с восстановленной проходимость пораженной артерии. Однако анализ не выявил достоверности различий после 24 часов наблюдения.

#### *Физические упражнения и ВСП*

Физические упражнения могут снизить частоту внезапной сердечной смерти и общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [126]. Считается, регулярные тренировки также способны изменять вегетативный баланс [127, 128]. Недавно опубликованная экспериментальная работа, ориентированная на оценку эффекта физических упражнений на маркеры вагусной активности, одновременно позволила оценить изменения электрической стабильности [129]. Собаки, отнесенные к группе высокого риска в связи с развитием фибрилляции желудочков во время острой миокардиальной ишемии, были рандомизированы в группы 6-недельного наблюдения, в одной из которых регулярно проводились тренировки, а в другой тренировкам предшествовал период покоя в клетке [129]. После тренировок ВСП (SDNN) увеличивалась на 74% и все животные перенесли новый ишемический тест. Физические упражнения также способствуют восстановлению физиологических симпато-вагальных взаимодействий, как это показано на примере постинфарктных больных [130].

## **Клиническое применение variability сердечного ритма.**

Несмотря на то, что ВСП являлась предметом множества клинических исследований, ориентированных на широкий спектр кардиологических и не кардиологических заболеваний и клинических состояний, консенсус в отношении практического применения ВСП в медицине был достигнут лишь в отношении двух клинических сценариев. Снижение ВСП может использоваться в качестве предиктора риска после острого инфаркта миокарда и как ранний признак развития диабетической нейропатии.

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

Тот факт, что у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда отсутствие дыхательной синусовой аритмии ассоциируется с увеличением внутрибольничной смертности [12] явился первым в целом ряде наблюдений [16, 93, 131], которые продемонстрировали прогностическую значимость оценки ВСП для идентификации пациентов группы риска.

Пониженная ВСП является значимым предиктором смертности и аритмических осложнений (например, симптоматической устойчивой желудочковой тахикардии) у пациентов, перенесших острый ИМ [16, 131] (Рис. 8). Прогностическая значимость ВСП не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска, таких как пониженная фракция выброса левого желудочка, повышенная эктопическая желудочковая активность и наличие поздних желудочковых потенциалов. В целях прогнозирования общей смертности ценность ВСП сравнима с ценностью показателя фракции выброса левого желудочка, однако превышает ее в отношении прогнозирования нарушений ритма (внезапная сердечная смерть и желудочковая тахикардия) [131]. Это позволяет спекулировать относительно того, что ВСП является более значимым предиктором смертности от аритмии, чем смертности, не обусловленной нарушениями ритма сердца. Однако четких различий между ВСП у пациентов, умерших внезапной и не внезапно после острого ИМ, получено не было. Тем не менее, это может быть объяснено особенностями определения внезапной сердечной смерти [132], которое включает в себя не только смерть от нарушений ритма сердца, но и фатальные реинфаркты и другие острые сердечно-сосудистые нарушения.

Значимость общепринятого анализа временных и частотных характеристик была всесторонне изучена в нескольких независимых проспективных исследованиях, однако вследствие использования оптимизированных пограничных величин, определяющих нормальную и сниженную ВСП, эти исследования могут несколько переоценивать прогностическую ценность ВСП. Несмотря на это, из-за достаточного объема исследованных популяций доверительные интервалы таких пограничных величин достаточно узки. Таким образом, критерии анализа 24-часовой ВСП, а именно  $SDNN < 50$  мс и треугольный индекс  $VCP < 15$  для выраженного снижения ВСП или  $SDNN < 100$  мс и треугольный индекс  $< 20$  для умеренно сниженной ВСП, могут быть широко применимы.

Неизвестно, могут ли различные показатели ВСП (например, определение кратко- и долгосрочных компонентов) сочетаться в мультивариантном анализе для улучшения стратификации постинфарктного риска. Существует однако консенсус в отношении того, что сочетание других показателей с ВСП является, по-видимому, излишней.

### *Патофизиологические аспекты.*

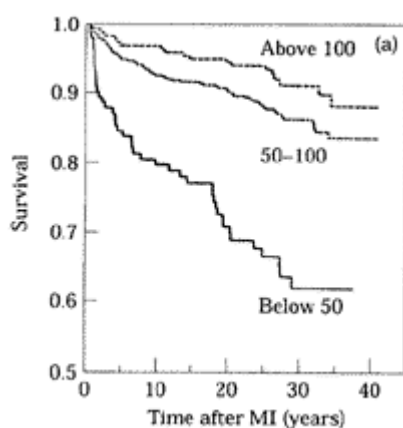
К настоящему времени не установлено, является ли сниженная ВСП частью механизма, ответственного за увеличение постинфарктной смертности, или же это просто маркер неблагоприятного прогноза. Данные свидетельствуют о том, что пониженная ВСП не является простым отражением повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного снижением сократимости желудочков, но также характеризует пониженную вагусную активность, которая находится в тесной связи с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [112].



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

Традиционно ВСП, используемая для стратификации риска после ОИМ, оценивается по 24-часовой регистрации. ВСП, измеренная по коротким записям ЭКГ, также несет в себе прогностическую информацию для стратификации риска после ОИМ, однако является ли такой метод сопоставимым по значимости с 24-часовой регистрацией остается неизвестным [133-135]. ВСП, оцененная по коротким электрокардиограммам, снижена у больных из группы высокого риска; прогностическая значимость сниженной ВСП растет с увеличением длительности регистрации. Таким образом, использование 24-часовых регистраций может быть рекомендовано для стратификационных исследований после ОИМ. С другой стороны, анализ кратковременных записей может использоваться для первичного скрининга больных, переживших ОИМ [136]. Такая оценка имеет сходную чувствительность, но более низкую специфичность для прогнозирования высокого риска по сравнению с 24-часовой регистрацией ВСП.

Спектральный анализ ВСП у больных, переживших ОИМ, предполагает, что ОНЧ и УНЧ компоненты обладают высокой прогностической ценностью [93]. Поскольку физиологический смысл этих компонентов неизвестен и они составляют до 95% от общей мощности в анализе временных характеристик, использование индивидуальных спектральных компонентов ВСП для стратификации риска после ОИМ является не более значимым, чем анализ тех временных параметров, которые оценивают ВСП в



целом.

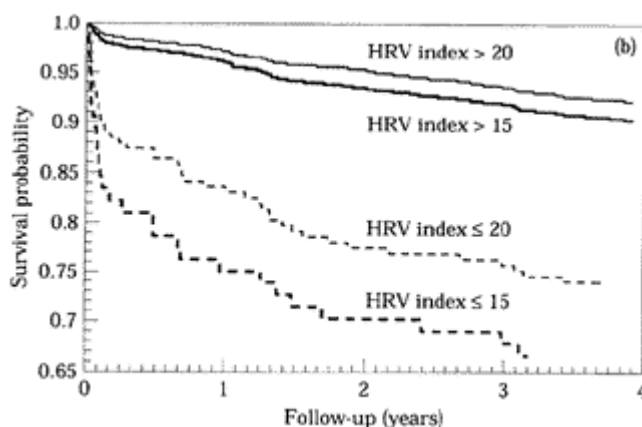


Рис. 8. Кумулятивный показатель выживаемости пациентов после ИМ. На графике (а) показана выживаемость, стратифицированная в соответствии с 24-часовым показателем SDNN на три группы по уровням 50 и 100 мс. (Воспроизводится с разрешения [16]). На графике (b) показаны аналогичные кривые, стратифицированные в соответствии с 24-часовым триангулярным индексом ВСР по уровням 15 и 20 единиц (данные St. George's Post-infarction Research Survey Programme)

### *Динамика ВСР после острого инфаркта миокарда*

Период времени после ОИМ, в течение которого снижение ВСР достигает наивысшей прогностической значимости, не был должным образом исследован. Несмотря на это, принято считать, что ВСР следует оценивать незадолго перед выпиской из стационара, т.е. приблизительно через 1 неделю после инфаркта. Такая рекомендация хорошо вписывается в стандартную больничную практику, касающуюся ведения пациентов, перенесших ОИМ.

ВСР снижается вскоре после ОИМ и начинает восстанавливаться в течение нескольких недель. Восстановление достигает максимума (но не возвращается к исходному) через 6-12 месяцев после ОИМ [91, 137]. Оценка ВСР как на ранней стадии ОИМ (через 2-3 дня), так и перед выпиской из больницы (через 1-3 недели), несет в себе важную прогностическую информацию. ВСР, оцененная позже (через 1 год после ОИМ), также прогнозирует смертность в дальнейшем [138]. Результаты экспериментов на животных предполагают, что скорость восстановления ВСР после ОИМ коррелирует с риском в дальнейшем [115].

### *Использование ВСР для многовариантной стратификации риска*

Прогностическая значимость ВСР самой по себе весьма умеренна, однако в сочетании с другими методиками она существенно увеличивает свою положительную прогностическую точность в клинически важном диапазоне чувствительности (25-75%) в отношении сердечной смертности и нарушений ритма (Рис. 9).

Сообщалось, что положительная прогностическая точность увеличивается за счет сочетания ВСР со средней частотой сердечных сокращений, фракцией выброса левого желудочка, частотой эктопической желудочковой активности, параметрами ЭКГ высокого разрешения (например, наличие или отсутствие поздних потенциалов) и данными клинического обследования [139]. Неизвестно однако, какие из дополнительных стратификационных факторов наиболее значимы в практике и наиболее приемлемы для комбинации с ВСР для многофакторной стратификации риска.

Для достижения консенсуса и выработки рекомендаций по сочетанию ВСР с другими практически значимыми показателями необходимо проведение систематических многовариантных исследований по стратификации риска после ОИМ. Нуждается в изучении целый ряд аспектов, неприемлемых для моновариантной стратификации риска: неизвестно, насколько подходят для многовариантного анализа пограничные показатели, являющиеся оптимальными для отдельных факторов риска по результатам моновариантных исследований. Вероятно, необходимы анализ различных многовариантных сочетаний для оптимизации прогностической точности в различных диапазонах чувствительности. Следует оценить ступенчатые стратегии для выработки оптимальных последовательностей проведения диагностических тестов, используемых в многовариантной стратификации.

## *Резюме и рекомендации по интерпретации прогностической значимости пониженной ВСП после острого инфаркта миокарда*

Приведенную ниже информацию следует учитывать при использовании оценки ВСП в клинических испытаниях и/или исследованиях с участием пациентов, перенесших ОИМ.

Сниженная ВСП является независимым от других известных факторов риска предиктором смертности и аритмических осложнений.

Достигнут консенсус в отношении того, что ВСП следует оценивать приблизительно через 1 неделю после инфаркта.

Несмотря на то что ВСП, оцененная по коротким регистрациям, несет в себе определенную прогностическую информацию, анализ ВСП за 24-часа является более значимым предиктором риска. Оцененная по кратковременным регистрациям ВСП может использоваться для первичного скрининга всех перенесших ОИМ.

Ни один из имеющихся индексов ВСП не обладает большей прогностической информацией, чем временные показатели ВСП, оценивающие ВСП в целом (т.е. SDNN или треугольный индекс). Другие показатели, такие как УНЧ компонент спектрального анализа всей 24-часовой записи, обладают сходной информативностью. Группа высокого риска может быть определена по  $SDNN < 50$  мс или треугольному индексу  $< 15$ .

**В клинически приемлемом диапазоне чувствительности прогностическая значимость ВСП является скромной, однако она все же выше, чем любой другой известный фактор риска. Для увеличения прогностической значимости ВСП может сочетаться с другими факторами, однако оптимальный набор таких факторов риска и соответствующие критерии еще предстоит выработать.**

## *Диагностика диабетической нейропатии*

Вегетативная нейропатия, являющаяся осложнением сахарного диабета, характеризуется ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического трактов [140]. Ее клинические проявления представляют из себя разнообразные функциональные нарушения и включают в себя постуральную гипотензию, персистирующую тахикардию, потливость, гастропарез, атонию мочевого пузыря и ночную диарею. С момента появления клинической симптоматики диабетической вегетативной нейропатии (ДВН) ожидаемая смертность в течение следующих 5 лет составит 50% [141]. Таким образом, выявление вегетативной дисфункции на доклиническом этапе важно для стратификации риска и последующего лечения. Показано, что анализ кратко- и долговременной ВСП может использоваться для диагностики ДВН [96, 142-147].

В отношении пациента с подтвержденной или подозреваемой ДВН существует три метода анализа ВСП, которые могут быть применены: (а) простые методики интервалографии RR у постели больного, (б) анализ временных характеристик в течение длительного времени, который является более чувствительным и более воспроизводимым, чем анализ коротких регистраций и (в) частотный анализ,

осуществляемый по коротким записям в покое и позволяющий разграничить симпатические и парасимпатические нарушения.

#### *Временные характеристики, оцениваемые при длительной регистрации*

ВСП, рассчитанная по 24-часовой Холтеровской записи, является более чувствительной, чем простые прикроватные тесты (например, прием Вальсальва, ортостатический тест и глубокое дыхание [144]) в диагностике ДВН. Наибольший опыт накоплен в отношении методик NN50 [144] и SDSD (см. Таблицу 1) [145]. При использовании подсчета NN50 за 24 часа, где 95% нижний доверительный интервал в зависимости от возраста варьируется от 500 до 2000, примерно у половины больных диабетом выявляются аномально низкие показатели. Более того, имеется значимая корреляция между долей пациентов с аномальными расчетными показателями и выраженностью вегетативной нейропатии, определяемой общепринятыми методами.

Помимо более высокой чувствительности, анализ временных показателей в течение 24 часов коррелирует с другими индексами ВСП. Продемонстрирована его воспроизводимость и стабильность во времени. По аналогии с перенесшими ОИМ больные с ДВН также предрасположены к неблагоприятным исходам, таким как внезапная смерть, однако прогностическая значимость ВСП среди диабетиков еще нуждается в подтверждении.

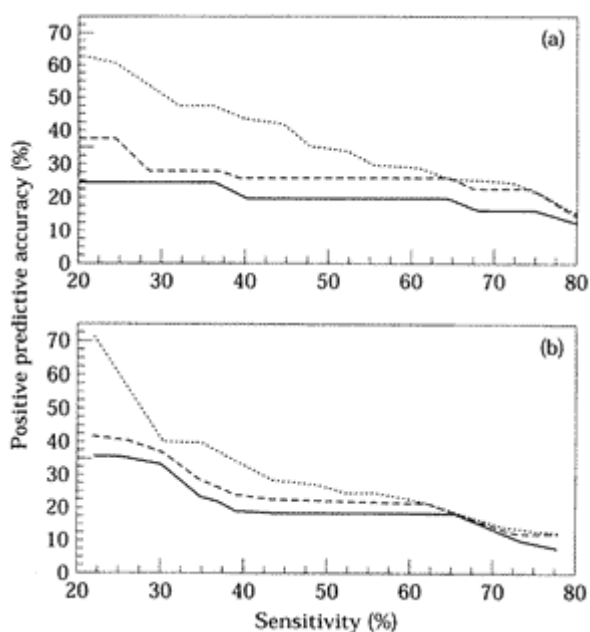


Рис. 9. Сравнение положительных прогностических характеристик ВСП (сплошные линии) и комбинаций ВСП с фракцией выброса левого желудочка (штриховые линии) и ВСП с фракцией выброса левого желудочка и числом эктопий на 24-часовых записях (пунктирные линии), примененных для идентификации риска сердечной смертности в течение одного года (а) и аритмических событий в течение года (внезапная смерть и/или симптоматическая устойчивая желудочковая тахикардия (б) после острого инфаркта миокарда (данные St. George's Post-infarction Research Survey Programme)

#### *Частотные характеристики*

Ниже приведены особенности частотных характеристик ВСП, выявляемые у больных с ДВН: (а) снижение мощности во всех частотных диапазонах, что является наиболее

распространенной находкой [96, 146-148], (б) отсутствие прироста НЧ компонента при вставании, что является отражением нарушенной реакции симпатического звена или сниженной чувствительности барорефлекса [96, 147]; (в) аномально сниженная общая мощность с неизменным отношением НЧ/ВЧ компонентов [96] и (г) смещение центральной частоты НЧ компонента спектра влево, физиологический смысл которого нуждается в дальнейшем изучении [147].

**При далеко зашедшей нейропатии анализ спектра мощности в покое часто выявляет очень низкие амплитуды всех спектральных компонентов, затрудняя отграничение их от шума [96, 146, 147]. Поэтому рекомендуются при проведении тестов включать в них различные вмешательства, например вставание или тилт-тест. Другим методом, позволяющим преодолеть трудности, связанные с низким отношением сигнала к шуму, является введение когерентной функции, в которой анализируются сцепленность общей мощности с одним или двумя частотными диапазонами [146].**

#### *Другие возможности применения в клинике*

Перечень исследований, в которых ВСП изучалась применительно к другим кардиологическим заболеваниям, приведен в табл. 4.

*Таблица 4.*

**Результаты избранных исследований, изучавших клиническую ценность ВСП при кардиологических заболеваниях помимо инфаркта миокарда.**

<b>Забол евани е</b>	<b>Автор публика ции</b>	<b>Количес т во больных</b>	<b>Исследуемый параметр</b>	<b>Клинические находки</b>	<b>Потенциальная ценность</b>
<i>Гиперт ензия</i>	<i>Guzetti, 1991 [149]</i>	<i>40 больных АГ, 30 здоровых</i>	<i>Спектральная AR</i>	<i>Увеличение НЧ у гипертоников в сравнении со здоровыми при притуплении циркадных колебаний</i>	<i>Гипертензия характеризуется снижением циркадной ритмичности НЧ</i>
	<i>Langewitz, 1994 [150]</i>	<i>41 с ПАГ, 34 больных АГ, 54 здоровых</i>	<i>Спектральная FFT</i>	<i>Снижение тонуса вкуса у гипертоников</i>	<i>Поддерживает применение непатогенетической терапии Аг средствами, увеличение тонуса вагуса (физкультура)</i>

Застойная недостаточность кровообращения	Saul, 1988 [155]	25 с хр. НК NYHA III-IV, 21 здоровый	Спектральный Blackman-Turkey 15 мин. регистрация	Уменьшение спектральной мощности всех частот, особенно > 0.04 Гц у больных с НК	При НК имеется пониженная вагусная, но относительно сохраненная симпатическая модуляция ЧСС
Casolo, 1989 [102]	25 с хр. НК NYHA II-IV, 20 здоровых	Временная гистограмма RR интервалов по 24-х часовому Холтеру	Снижение ВСП	Сниженная вагусная активность у больных с НК	
Binkley, 1991 [152]	10 с ДКМП (ФВ 40%), 20 здоровых	14-20	Спектральный FFT, 4-минутная запись в лежачем положении	Снижение высокочастотной мощности (>0.01 Гц) при НК повышении НЧ/ВЧ	При НК отмечаются ослабление парасимпатического тонуса. НК сопровождается дисбалансом вегетативного тонуса с сниженным парасимпатическим и доминирующим симпатическим
Kienzle, 1992 [104]	23 НК NYHA II-IV		Спектральный FFT, временный анализ 24-48 часового Холтера	Изменения ВСП не жестко увязаны с тяжестью НК. Пониженная ВСП связана с симпатической активацией	
Townend, 1992 [153]	12 НК NYHA III-IV		Временной анализ 24-часового Холтера	ВСП повышается на фоне терапии ИАПФ	
Binkley, 1993 [154]	12 НК NYHA II-III		Спектральный FFT, 4-минутная запись в лежачем положении	Лечение ИАПФ в течение 12 недель повышает высокочастотную ВСП	С терапией ИАПФ ассоциируется существенное усиление парасимпатического тонуса
Woo, 1994 [155]	21 НК NYHA III		Постороение Пуанкаре. Временной анализ 24-часового Холтера	Сложные построения ассоциируются с повышением уровня норадреналина и большей симпатической активацией	Постороение Пуанкаре могут применяться в анализе симпатических влияний

Пересадка сердца	Axelopoulos, 1988 [156]	19 больных с трансплантом, 10 здоровых	Временной анализ 24-часового Холтера	Сниженная ВСП у денервированного донорского сердца: иннервированные реципиентом сердца проявляют большую ВСП	
	Sands, 1989 [100]	17 больных с трансплантом, 6 здоровых	Спектральный FFT, 15-минутная запись в лежачем положении	ВСП от 0.02 до 1.0 Гц снижена на 90%	Пациенты с документированным по биоптам отторжением проявляют значительно большую вариабельность
Хроническая митральная регургитация	Stein, 1993 [157]	38 больных с хронической митральной регургитацией	Спектральный FFT, 24-часовой Холтер	ЧСС и параметры ультразвуковой частоты по SDANN коррелировали с желудочковой функцией и прогнозируемыми клиническими явлениями	Может быть прогностическим индикатором фибрилляции предсердий, смертности, и прогрессирования в хирургию на клапанах сердца
Пролапс митрального клапана	Marangoni, 1993 [158]	39 женщин с ПМК, 24 здоровые женщины	Спектральный AR, 10-минутная запись в лежачем положении	Больные с ПМК имели снижение высокой частоты	Больные с ПМК имели низкий тонус вагуса
Кардиомиопатии	Counhlan, 1993 [159]	104 ГКМП	Спектральный FFT, 24-часовой Холтер	Общие и специфичные вагусные параметры ВСП были снижены у пациентов с симптоматией	ВСП не улучшает прогностическую точность известных факторов риска при ГКМП
Внезапная смерть или остановка сердца	Dougherty, 1992 [161]	16 переживших ОС, 5 умерших после ОС, 5 здоровых	Спектральный AR, временной анализ 24-часового Холтера	Мощность низкой частоты ВСП и SDNN находились в связи с 1-годовой смертностью	ВСП применима в клинике для стратификации риска смерти в течении 1 года среди перенесших ОС
	Huikuri, 1992 [161]	22 переживших ОС, 22 контрольных	Спектральный AR, временной анализ 24-часового Холтера	Снижение мощности высоких частот среди перенесших ОС - выделение группы перенесших ОС по низкой частоте невозможно	
	Algra, 1993 [110]	193 случая ВС, 230 пациентов с симптоматикой	Временной анализ 24-часового Холтера	Снижение кратковременной вариации (0.05-0.50 Гц) независимым образом увеличивает риск ВС в 2.6 раза, а уменьшение долговременной вариации (0.02-0.5 Гц) - в 2 раза	ВСП может применяться для оценки риска внезапной смерти
	Myers, 1986 [163]	6 здоровых, 12 больных со структурными заболеваниями сердца	Временной и частотный анализ 24-часового Холтера	Временные и частотные характеристики позволили разделить здоровых от переживших ВС. Сниженная ВЧ мощность (0.35-0.5 Гц) являлась лучшим маркером разделения между больным с и без ВС в	ВЧ может являться предиктором ВС

		(6 с и 6 без ВС в анамнезе)		анамнезе	
	Martin, 1988 [163]	20 здоровых, 5 больных, перенесших ВС во время Холтеровского мониторинга	Временной анализ 24-часового Холтера	Индекс SDNN существенно ниже у умерших внезапно	Временные показатели могут определять повышенный риск ВС
Желудочковые аритмии	Vybrial, 1993 [164]	24 ФЖ, 19 ИБС	Временной анализ 24-часового Холтера	Показатели ВСП достоверно не изменялись перед ФЖ	
	Huikuri, 1992 [165]	18 ЖТ или ОС	24-часовой Холтер	Все спектры мощности ВСП были существенно снижены перед началом устойчивой ЖТ, чем перед неустойчивой ЖТ	Существуют временные взаимоотношения между снижением ВСП и началом устойчивой ЖТ
	Holnloser, 1994 [166]	14 после ОИМ с ФЖ или устойчивой ЖТ, 14 после ОИМ (группа сравнения)	Спектральный FFT, временной анализ 24-часового Холтера	ВСП у переживших ОС после ОИМ не отличалась от ВСП у других больных после ОИМ. Группы существенно различались по чувствительности барорефлекса	Чувствительность барорефлекса, а не ВСП, позволила разграничить группы больных после ОИМ с и без ФЖ/ЖТ в анамнезе



Наджелудочковые аритмии	Kocovic, 1993 [167]	64 НЖТ	Спектральный FFT, временной анализ 24-часового Холтера	Увеличение ЧСС, снижение ВСР и снижение парасимпатических компонентов после РЧ абляции	Парасимпатические узлы и волокна могут быть более плотно распределены в середине и спереди нижней части перегородки
-------------------------	---------------------	--------	--	--	---

AR - ауторегрессивный; ОС - остановка сердца; ИБС - ишемическая болезнь сердца; АГ - артериальная гипертензия, ПАГ - пограничная артериальная гипертензия, НК - застойная недостаточность кровообращения; ФВ - фракция выброса; FFT - быстрое преобразование Фурье; ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия; ПМК - пролапс митрального клапана, ОИМ - острый инфаркт миокарда, ИАПФ ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, ВЧ - высокая частота; ВСР - вариабельность сердечного ритма; НЧ - низкая частота; NYHA - классификация Нью-Йоркской Сердечной Ассоциации; ВС - внезапная смерть; НЖТ - наджелудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; ЖТ - желудочковая тахикардия.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

### Развитие методики измерения ВСР

Современные методы анализа временных параметров, преимущественно используемые в практике, являются, вероятно, достаточными для оценки долговременного профиля ВСР. Усовершенствования могут касаться точности численных величин. Современные непараметрические и параметрические спектральные методы также применимы для анализа кратковременных электрокардиограмм без проходящих изменений модуляций сердечного цикла.

Помимо потребности в разработке высоконадежных численных методик для полностью автоматического измерения (геометрические методы представляют собой лишь один из таких вариантов), внимания заслуживают следующие три области.

#### *Динамические и транзиторные изменения ВСР*

Современные возможности количественной оценки динамики последовательности RR интервалов и транзиторных изменений ВСР недостаточны и находятся в стадии разработки математического аппарата. Однако можно предположить, что должная оценка динамики ВСР приведет к существенным улучшениям в нашем понимании как модуляций сердечного цикла, так и их физиологических и патофизиологических коррелят.

Остается неизученным, применимы ли методы нелинейной динамики для оценки транзиторных изменений интервалов RR, а также требуется ли разработка новых математических моделей и алгоритмов для лучшей адаптации принципов измерений к физиологической природе периодограмм сердца. В любом случае, задача оценки транзиторных изменений ВСР представляется более актуальной, чем дальнейшие усовершенствования технологии, используемой для анализа модуляций периодов сердца в их стабильной фазе.

### *PP и RR интервалы*

О взаимосвязи между вегетативными модуляциями интервалов PP и PR известно немного. Поэтому последовательность интервалов PP также нуждается в изучении [168]. К сожалению, точно локализовать точку начала волны P на поверхностной ЭКГ, записанной на современных аппаратах, практически невозможно. Однако развитие технологии должно сделать возможным изучение вариабельности интервалов PP и PR в будущих исследованиях.

### *Многосигнальный анализ*

Понятно, что модуляции сердечных циклов являются не единственным проявлением вегетативных регуляторных механизмов. В настоящее время существует коммерческое или полукommerческое оборудование, позволяющее одновременно регистрировать ЭКГ, дыхание, кровяное давление и т.п. Однако несмотря на простоту, с которой эта информация может быть записана, не существует широко распространенной методики для полноценного многосигнального анализа. Каждый сигнал может быть проанализирован по отдельности, например при помощи спектральных параметрических методов, а результаты анализов подвергнуты сравнению. Анализ связей между физиологическими сигналами позволяет количественно измерить характеристики этих связей [169-174].

Исследования, необходимые для расширения физиологического понимания

Следует приложить усилия к тому, чтобы выявить физиологические корреляты и биологический смысл различных критериев ВСР, оцениваемых в настоящее время. В некоторых случаях, например в отношении ВЧ компонента, это уже сделано. В отношении других параметров, таких как ОНЧ и УНЧ компонентов, их физиологический смысл в основном остается неизвестным.

Такая неопределенность затрудняет интерпретацию связи между этими переменными и риском у кардиологических больных. Представляется привлекательным использование маркеров вегетативной активности. Однако до тех пор, пока не будет обнаружена четкая механистическая связь между этими переменными и сердечным риском, будет существовать опасность того, что терапевтические усилия будут концентрироваться на модификации этих маркеров [111, 112]. Это может привести к формированию неправильных предпосылок и серьезным ошибкам в интерпретации.

## **Перспективные возможности клинического использования**

### *Стандарты нормы*

Крупномасштабные проспективные популяционные исследования необходимы для того, чтобы установить стандарты нормы ВСР для различных возрастных и половых категорий [110]. Недавно участниками Фремингемского Исследования Сердца были опубликованы результаты измерений временных и частотных характеристик ВСР у 736 пожилых субъектов, а также взаимосвязь этих параметров с общей смертностью на протяжении 4-летнего наблюдения [175]. Исследователи сделали вывод о том, что ВСР несет в себе прогностическую информацию, являющуюся независимой и лежащей за пределами традиционных факторов риска. Очевидна потребность в проведении дополнительных популяционных исследований ВСР с охватом всего возрастного спектра среди мужчин и женщин.

### *Физиологические феномены*

Было бы интересно оценить ВСР в различных циркадных моделях, таких как нормальных циклы день-ночь, устойчивые обратные циклы (смещение рабочего времени в вечер-ночь) и переменную цикличность, которая может иметь место при дальних поездках. Вегетативные колебания, которые могут возникать в различных фазах сна, включая фазу быстрого сна (REM), исследовались на нескольких субъектах. У здоровых вагусный ВЧ компонент спектра мощности усиливался только вне фазы быстрого сна, в то время как среди перенесших ОИМ этот прирост отсутствовал [176].

Реакция вегетативной нервной системы на спортивные тренировки и программы восстановительных упражнений после различных заболеваний представляется в виде феномена приспособления. Данные ВСР должны быть полезны для понимания хронологических аспектов тренировок и времени оптимальной готовности, поскольку оно связано с вегетативными влияниями на сердце. Помимо этого, ВСР может предоставлять важную информацию относительно детренированности после длительного постельного режима, пребывания в состоянии невесомости, сопровождающим космические полеты.

### *Медикаментозные реакции*

Многие медикаменты прямо или косвенно воздействуют на вегетативную нервную систему, и ВСР может быть использована для оценки влияния различных агентов на симпатическую или парасимпатическую активность. Известно, что парасимпатическая блокада насыщающей дозой атропина приводит к выраженному снижению ВСР. Скополамин в небольших дозах обладает ваготоническим действием и приводит к приросту ВСР, особенно ВЧ компонентов. Бета-адренергическая блокада сопровождается увеличением ВСР и снижением НЧ компонента, измеренного в нормализованных единицах [15]. Существенно больших усилий требуют исследования, необходимые для понимания эффектов и клинического значения измененного парасимпатического и адренергического тонуса на общую мощность ВСР и различных ее компонентов у здоровых и пациентов с различными заболеваниями.

В настоящее время накоплено ограниченное количество информации относительно изменений ВСР при назначении блокаторов кальциевых каналов, седативных препаратов, анксиолитиков, анальгетиков, антиаритмиков, наркотиков и химиотерапевтических препаратов, в частности винкристина.

### *Стратификация риска*

Для оценки риска смерти после ОИМ, а также общей смертности и внезапной сердечной смерти у больных со структурными заболеваниями сердца [162, 163, 177] и другими патофизиологическими состояниями [177], применяются временные и частотные характеристики ВСР, оцененные по длительным 24-часовым и коротким (от 2 до 15 минут) регистрациям ЭКГ. Использование диагностических инструментов, которые способны оценивать ВСР в совокупности с частотой и сложностью желудочковых аритмий, сигнал-усредненной ЭКГ, вариабельностью сегмента ST и гетерогенность реполяризации должно позволить существенно улучшить идентификацию пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти и опасных аритмий. Необходимо проведение проспективных исследований для оценки чувствительности, специфичности и прогностической точности комбинированной диагностики.

Вариабельность сердечного ритма у плода и новорожденного является важной областью исследования, которая может позволить рано получить информацию о стрессе новорожденных и определить тех, кто имеет предрасположенность к синдрому внезапной смерти младенцев. Большая часть предварительных исследований в этой области проводилась в начале 1980-х до создания более усложненных методик оценки спектральной мощности. Должное использование этих методик также может помочь углубленно изучить созревание вегетативной нервной системы у плода.

#### *Механизмы заболеваний*

Плодотворной областью поиска является использование методик ВСП для изучения значения нарушений функции вегетативной нервной системы в механизмах развития заболеваний, в особенности таких состояний, при которых вагосимпатические факторы предположительно играют важную роль. Результаты недавнего исследования предполагают, что нарушений вегетативной иннервации развивающегося сердца могут быть причиной некоторых форм синдрома длинного QT [178]. Исследование ВСП у плода на матерях, страдающих этим расстройством, определенно является приемлемым и может быть очень информативным [179].

Роль вегетативной нервной системы в эссенциальной гипертензии является другой важной областью исследования [180]. Ответ на вопрос, является ли увеличение симпатической активности при эссенциальной гипертензии первичным или вторичным, может быть получен при проведении длительных проспективных исследований среди исходно нормотензивных субъектов. Является ли эссенциальная гипертензия следствием повышенного симпатического тонуса с измененной реакцией на регуляторные нервные механизмы?

С нарушенной функцией вегетативной нервной системы ассоциирован целый ряд неврологических расстройств, включая болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, синдром Джулиана-Барре и ортостатическая гипотензия типа Шай-Драгер. При некоторых из этих нарушений изменения ВСП могут явиться их ранним проявлением и использоваться для количественной оценки скорости прогрессирования заболевания и/или эффективности лечебных вмешательств. Такой же подход может применяться для оценки вторичных вегетативных неврологических расстройств, сопровождающих сахарный диабет, алкоголизм и повреждения спинного мозга.

#### *Заключение*

Вариабельность сердечного ритма обладает значительным потенциалом для определения роли колебаний вегетативной нервной системы у здоровых и у пациентов с различными сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями. Исследования ВСП должны улучшить наше понимание физиологических феноменов, действий препаратов и механизмов развития болезней. Крупные проспективные исследования на больших контингентах призваны определить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость ВСП для определения больных, имеющих повышенный риск смерти или иного патологического состояния.

## **ЛИТЕРАТУРА**

15. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-70.
16. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN,

- Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. New York: Raven Press, 1986: 1343-1403.
17. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 330-43.
  18. Levy MN, Schwartz PJ eds. *Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications*. Armonk: Future, 1994.
  19. Dreifus LS, Agarwal JB, Botvinick EH et al. (American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee). Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-50.
  20. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-26.
  21. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32.
  22. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In: Drischel H, Tiedt N, eds. *Leipzig: Biokybernetik, Karl Marx Univ*, 1968: 233-41.
  23. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 85-97.
  24. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
  25. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985; 8: 491-8.
  26. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-3.
  27. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
  28. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-3.
  29. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-93.
  30. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
  31. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-74.
  32. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
  33. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Computers in Cardiology 1987. IEEE Computer Society press, Washington 1988: 419-22.*
  34. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O et al. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31: 539-44.
  35. Bjorkander I, Held C, Forslund L et al. Heart rate variability in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1992; 13 (AbstrSuppl): 379.
  36. Scherer P, Ohier JP, Hirche H, Hopp H-W. Definition of a new beat-to-beat-parameter of heart rate variability (Abstr). *Pacing Clin Electrophys* 1993; 16: 939.
  37. Kay SM, Marple, SL. Spectrum analysis: A modern perspective *Proc IEEE* 1981; 69: 1380-1419.
  38. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-92.
  39. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.

40. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 900-4.
41. Rottman JN, Steinman RC, Albrecht Pet al. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1522-4.
42. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.
43. Bendat JS, Piersol AG. Measurement and analysis of random data. New York: Wiley, 1966.
44. Pinna GD, Maestri R, Di Cesare A et al. The accuracy of power-spectrum analysis of heart-rate variability from annotated RR list generated by Holter systems. *Physiol Meas* 1994; 15: 163-79.
45. Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. Sampling frequency of the electrocardiogram for the spectral analysis of heart rate variability, *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37: 99-106.
46. Bianchi AM, Mainardi LT, Petrucci E et al. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 136-44.
47. Friesen GM, Jannett TC, Jadalloh MA et al. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37: 85-98.
48. Kamath MV, Fallen EL. Correction of the heart rate variability signal for ectopics and missing beats. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 75-85.
49. De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Comparing spectra of a series of point events, particularly for heart-rate variability spectra. *IEEE Trans Biomed Eng* 1984; 31: 384-7.
50. Harris FJ. On the use of windows for harmonic analysis with the Discrete Fourier Transform. *IEEE Proc* 1978; 66: 51-83.
51. Box GEP, Jenkins GM. *Time series analysis: Forecasting and control*. San Francisco: Holden Day, 1976.
52. Akaike H. A new look at the statistical model identification, *IEEE Trans Autom Cont* 1974; 19: 716-23.
53. Kaplan DT. The analysis of variability. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1994; 5: 16-19.
54. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: a non invasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39: 801-5.
55. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983; 54: 961-6.
56. Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CMA et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Heart Circ Physiol* 1984; 15: H838-42.
57. Schechtman VL, Kluge KA, Harper RM. Time-domain system for assessing variation in heart rate. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26: 367-73.
58. Courmel Ph, Hermida JS, Wennerblom B et al. Heart rate variability in myocardial hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blocking therapy. A non-spectral analysis of heart rate oscillations. *Eur Heart J* 1991; 12: 412-22.
59. Grossman P, Van Beek J, Wientjes C. A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology* 1990; 27: 702-14.
60. Shin SJ, Tapp WN, Reisman SS, Natelson BH. Assessment of autonomic regulation of heart rate variability by the method of complex demodulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 274-83.
61. Kobayashi M, Musha T. 1/f fluctuation of heart beat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982; 29: 456-7.
62. Yamamoto Y, Hughson RL. Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1143-50.
63. Babloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern* 1988; 58: 203-11.
64. Morfill GE, Demmel V, Schmidt G. Der plotzliche Herztod: Neue Erkenntnisse durch die Anwendung komplexer Diagno-severfahren. *Bioscope* 1994; 2: 11-19.

65. Schmidt G, Monfill GE. Nonlinear methods for heart rate variability assessment. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 87-98.
66. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68: 626-30.
67. Van Hoogenhuyze DK, Weinstein N, Martin GJ et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1668-76.
68. Kautzner J. Reproducibility of heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 165-71.
69. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzsky LM, Steinman RC. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69: 718-23.
70. Bailey JJ, Berson AS, Garson A Jr et al. Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography. *Circulation* 1990; 81: 730-9.
71. Kennedy HN. Ambulatory (Holter) electrocardiography technology. *Clin Cardiol* 1992; 10: 341-56.
72. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm AJ. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction a comparison of different data processing methods. *Med Biol Eng Comput* 1989; 27: 603-11.
73. Jalife J, Michaels DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of The Heart: Experimental Basis And Clinical Implications*. Armonk: Futura, 1994: 173-205.
74. Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch* 1978; 377: 193-200.
75. Osterrieder W, Noma A, Trautwein W. On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of the rabbit heart. *Pflugers Arch* 1980; 386: 101-9.
76. Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 1983; 303: 250-3.
77. DiFrancesco D, Tromba C. Inhibition of the hyperpolarizing-activated current I<sub>f</sub>, induced by acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol (Lond)* 1988; 405: 477-91.
78. DiFrancesco D, Tromba C. Muscarinic control of the hyper-polarizing activated current I<sub>f</sub> in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol (Lond)* 1988; 405: 493-510.
79. Irisawa H, Brown HF, Giles WR. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993; 73: 197-227.
80. Irisawa H, Giles WR. Sinus and atrioventricular node cells: Cellular electrophysiology. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990: 95-102.
81. DiFrancesco D. The contribution of the pacemaker current (I<sub>f</sub>) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol (Lond)* 1991; 434: 23-40.
82. Trautwein W, Kameyama M. Intracellular control of calcium and potassium currents in cardiac cells. *Jpn Heart J* 1986; 27: 31-50.
83. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235-6.
84. DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C. Properties of the hyperpolarizing-activated current (I<sub>f</sub>) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol (Lond)* 1986; 377: 61-88.
85. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29: 437-45.
86. Chess GF, Tarn RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-80.
87. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-75.
88. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL et al. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990; 258: H713-21.
89. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F et al. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 215-20.

90. Malliani A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94: 11-74.
91. Cerati D, Schwartz PJ. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-1401.
92. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Revs Biomed Eng* 1993; 21: 245-311.
93. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A et al. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990; 258: H967-H976.
94. Montano N, Gnechchi, Ruscone Tet al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-31.
95. Appel ML, Berger RD, Saul JP et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1139-1148.
96. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 1994; 71: 1-2.
97. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 3-6.
98. Casolo GC, Stroder P, Signorini C et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-9.
99. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale Met al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from the analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-79.
100. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217: 703-9.
101. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol* 1971; 212: 685-705.
102. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973; 229: 457-69.
103. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-9.
104. Lombardi F, Sandrone G, Pempruner S et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
105. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 1521-9.
106. Kamath MV, Fallen EL. Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 155-60.
107. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
108. Ewing DJ, Neilson JMM, Traus P. New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24-hour electrocardiograms. *Br Heart J* 1984; 52: 396-402.
109. Kitney RI, Byrne S, Edmonds ME et al. Heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *Automedica* 1982; 4: 155-67.
110. Pagani M, Malfatto G, Pierini S et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv System* 1988; 23: 143-53.
111. Freeman R, Saul JP, Roberts MS et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol* 1991; 48: 185-90.
112. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circulation modulation of sympathovagal modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
113. Bernardi L, Salvucci F, Suardi R et al. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? *Cardiovasc Res* 1990; 24: 969-81.
114. Sands KE, Appel ML, Lilly LS et al. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 76-82.



115. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 199-206.
116. Casolo G, Balli E, Taddei T. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162-7.
117. Nolan J, Flapan AD, Capewell S et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 69: 761-7.
118. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 482-5.
119. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994; 71: 422-30.
120. Gordon D, Herrera VL, McAlpine L et al. Heart rate spectral analysis: a noninvasive probe of cardiovascular regulation in critically ill children with heart disease. *Ped Cardiol* 1988; 9: 69-77.
121. Bianchi A, Bontempi B, Cerutti S, Gianogli P, Comi G, Natali Sora MG. Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. *Med Biol Eng Comput* 1990; 28: 205-11.
122. Bellavere F, Balzani I, De Masi G et al. Power spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-40.
123. Van den Akker TJ, Koelman ASM, Hogenhuis LAH, Rompelman G. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Auto-medica* 1983; 4: 201-8.
124. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 831-838.
125. Langewitz W, Ruddel H, Schachinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. *Am Heart J* 1994; 127: 122-8.
126. Saul JP, Aral Y, Berger RD et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by the heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-9.
127. Binkley PF, Nunziata E, Haas G et al. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 464-72.
128. Townend JN, West JN, Davies MK, Little WA. Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1587-90.
129. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 655-61.
130. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Middlekauff HR. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 565-9.
131. Alexopoulos D, Yusuf S, Johnston JA et al. The 24 hour heart rate behavior in long-term survivors of cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 880-4.
132. Stein KM, Bores JS, Hochreites C et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 88: 127-35.
133. Marangoni S, Scalvini S, Mat R et al. Heart rate variability assessment in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Noninvas Cardiol* 1993; 7: 210-14.

134. Counihan PJ, Fei L, Bashir Yet al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993; 88: 1682-90.
135. Dougherty CM, Burr RL. Comparison of heart rate variability in survivors and non-survivors of sudden cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 441-8.
136. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-15.
137. Myers GA, Martin GJ, Magid NM et al. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 1149-56.
138. Martin GJ, Magid NM, Myers G et al. Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory ECG monitoring. *Am J Cardiol* 1986; 60: 86-9.
139. Vybiral T, Glaeser DH, Goldberger AL et al. Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J Am Coil Cardiol* 1993; 22: 557-65.
140. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1220-8.
141. Hohnloser SH, Klingenhoben T, van de Loo Aet al. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-1073.
142. Kocovic DZ, Harada T, Shea JBet al. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. *Circulation* 1993; 88: 1671-81.
143. Lefler CT, Saul JP, Cohen RJ. Rate-related and autonomic effects on atrioventricular conduction assessed through beat-to-beat PR interval and cycle length variability. *J Cardiovasc Electrophys* 1994; 5: 2-15.
144. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. Assessment of autonomic response by broadband respiration. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 1061-5.
145. Berger RD, Saul JPP, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation: I - The canine atrial rate response. *Am J Physiol* 1989; 256: H142-52.
146. Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation: II - Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989; 256: H153-61.
147. Saul JP, Berger RD, Albrecht P et al. Transfer function analysis of the circulation: Unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261: H1231-45.
148. Baselli G, Cerutti S, Civardi S et al. Cardiovascular variability signals: Towards the identification of a closed-loop model of the neural control mechanisms. *IEEE Trans Biomed Eng* 1988; 35: 1033-46.
149. Appel ML, Saul JP, Berger RD, Cohen RJ. Closed loop identification of cardiovascular circulatory mechanisms. *Computers in Cardiology* 1989. Los Alamitos: IEEE Press, 1990: 3-7.
150. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Study. *Circulation* 1994; 90: 878-83.
151. Vanoli E, Adamson PB, Lin B et al. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995, 91: 1918-22.
152. Singer DH, Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 429-48.
153. Malfatto G, Rosen TS, Steinberg SF et al. Sympathetic neural modulation of cardiac impulse initiation and repolarization in the newborn rat. *Circ Res* 1990; 66: 427-37.
154. Hirsch M, Karin J, Akselrod S. Heart rate variability in the fetus. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 517-31.

155. Parati G, Di Rienzo M, Gropelli A et al. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ, eds. Heart rate variability. Armonk: Futura, 1995; 465-78.
156. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 1936-43.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### *Нормальные значения параметров variabilityности сердечного ритма*

Поскольку всеобъемлющих исследований всех индексов ВСР в больших нормальных популяциях к настоящему времени не проводилось, ряд нормальных значений, приведенных в настоящей таблице, создан на основе работ, в которые включалось небольшое количество субъектов. Таким образом, данные величины следует рассматривать как ориентировочные и на их основе не должно делаться каких-либо определенных клинических выводов. Разделение по полу, возрасту и другим факторам, которое также является необходимым, в таблице не приводится ввиду ограниченности источников информации.

В таблице приведены только те параметры ВСР, которые могут быть предложены для стандартизации дальнейших физиологических и клинических исследований.

#### Временной анализ 24-часовой записи

Величина	Единицы	Нормальные значения (M±m)
SDNN	мс	141±39
SDANN	мс	127±35
RMSSD	мс	27±12
Триангулярный индекс ВСР		37±15

#### Спектральный анализ 5-минутной записи (покой, лежа на спине)

Величина	Единицы	Нормальные значения (M±m)
Общая энергия	мс <sup>2</sup>	3466±1018
НЧ	мс <sup>2</sup>	1170±416
ВЧ	мс <sup>2</sup>	975±203
НЧ	н.е.	54±4
ВЧ	н.е.	29±3
НЧ/ВЧ		1.5-2.0

## **ПРИЛОЖЕНИЕ В**

### ***Предлагаемые процедуры для тестирования коммерческого оборудования, предназначенного для оценки вариабельности сердечного ритма***

#### *Концепция*

Для достижения сравнительной точности измерений при применении различных приборов каждый прибор должен проходить независимое от производителя тестирование (напр. в исследовательском учреждении). Каждый тест должен включать в себя несколько коротких и, если возможно, долговременных тестовых регистраций с заранее точно известными параметрами ВСП и различными морфологическими характеристиками ЭКГ сигнала. Если для проведения процедуры тестирования необходимо привлечение производителя (например для редактирования маркировки комплексов QRS вручную), производитель не должен знать истинных характеристик ВСП тестовых записей и параметров регистрации сигнала. В частности, при раскрытии результатов тестирования производителю для дальнейшего улучшения прибора или иных целей, в новых тестах должны применяться совершенно новые тестовые регистрации.

#### *Технические требования*

Тестирование должно производиться в отношении всех составных частей оборудования. В частности, тесту должны подвергаться и регистрирующая и аналитическая составляющие прибора. Соответствующая технология должна применяться для регистрации полностью воспроизводимого сигнала с заранее известными параметрами ВСП, т.е. тестовый сигнал должен быть произведен компьютером или иным техническим устройством. В тестах должны использоваться как новые, так и бывшие в употреблении в течение приблизительно половины срока службы регистраторы. Тестирование впервые выпускаемых на рынок систем не должно задерживаться. Если производитель утверждает, что его прибор способен анализировать записи ЭКГ (например ленты Холтера), полученные с приборов других производителей, каждая комбинация должна тестироваться независимо.

Поскольку трудно предсказать анализ ВСП имплантируемыми устройствами, подобные процедуры должны использоваться и для генерации симулированного внутрисердечного сигнала. По возможности тестироваться должны имплантируемые устройства как с полностью заряженной, так и частично разряженной батареей.

#### *Тестовые регистрации*

Независимо от использованного оборудования крайне трудно точно знать параметры ВСП любой реальной записи ЭКГ. Следовательно предпочтение следует отдавать симулированным сигналам ЭКГ. Однако морфология таких симулированных сигналов, как и характеристики ВСП, должно быть близки к реальным регистрациям. Частота дискретизации, используемая для генерации таких сигналов должна быть существенно выше, чем частота, используемая тестируемым устройством. При производстве тестовых записей должны симулироваться воздействия, которые влияют или могут влиять на точность определения ВСП, например варьирующий уровень шума, вариабельная морфология комплекса QRS, способная вызвать смещение отправной точки, случайные шумовые помехи в различных каналах регистрации, постепенные и внезапные изменения характеристик ВСП и различные частоты предсердных и желудочковых экстрасистол с реалистичными морфологиями сигнала.

Качество регистраций на магнитной ленте может не быть постоянным в течение долговременных регистраций вследствие неравномерного натяжения, скорости вращения и иных факторов. Функционирование всех регистраторов находится под внешним влиянием факторов окружающей среды. По этой причине предпочтительными являются тесты с долговременной регистрацией (например полный 24-часовой тест).

#### *Процедуры тестирования*

Каждое устройство или любая его конфигурация должны тестироваться с использованием различных записей, обладающих различными чертами и разными характеристиками ВСП. Параметры ВСП каждой тестовой записи и каждого выбранного сегмента регистрации, полученных при использовании коммерческого устройства, должны сравниваться с известными характеристиками исходного сигнала. Любые выявленные различия должны быть проанализированы в отношении специальных характеристик, внесенных в тестовую запись, например повышенным шумом, блужданием отправной точки и т.п. Должны быть определены системная ошибка оборудования и относительные погрешности.

#### *Сообщение результатов*

**Технический отчет о тестировании должен быть подготовлен исключительно тестирующей организацией независимо от производителя тестируемого устройства.**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ С**

### ***Члены Рабочей Группы***

Рабочая группа состояла из 17 членов:

Сопредседатели:

*A. John Camm, U.K., Marek Malik, London, U.K.*

Члены:

*J. Thomas Bigger, Jr., New York, U.S.A., Gunter Breithardt, Munster, Germany, Sergio Cerutti, Milano, Italy, Richard J. Cohen, Cambridge, U.S.A., Philippe Coumel, Paris, France, Ernest L. Fallen, Hamilton, Canada, Harold L. Kennedy, St. Louis, U.S.A., Robert E. Kleiger, St. Louis, U.S.A., Federico Lombardi, Milano, Italy, Alberto Malliani, Milano, Italy, Arthur J. Moss, Rochester (NY), U.S.A., Georg Schmidt, Munchen, Germany, Peter J. Schwartz, Pavia, Italy, Donald H. Singer, Chicago, U.S.A.*

Хотя текст настоящего доклада был составлен и одобрен всеми членами Рабочей Группы, структура текста разрабатывалась Редакторским Комитетом Рабочей Группы, состоящим из следующих членов:

Marek Malik (Председатель), J. Thomas Bigger, A. John Camm, Robert E. Kleiger, Alberto Malliani, Arthur J. Moss, Peter J. Schwartz.