

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Утверждено  
к печати решением  
Ученого Совета  
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева  
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Применение метода вариабельности сердечного ритма в  
психоневрологической практике  
(Часть1)**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2020

УДК: 616.89:616.12-008.318(075.4)

Применение метода вариабельности сердечного ритма в психоневрологической практике (Часть1): методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: Фомин Ф.Ю., Ахмерова Л.Р., Ананьева Н.И., Саломатина Т.А., Андреев Е.В. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 44 с.

**Организация-разработчик:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Авторы-составители:** Фомин Ф.Ю., Ахмерова Л.Р., Ананьева Н.И., Саломатина Т.А., Андреев Е.В.

**Рецензенты:**

Виноградова Е.П. – доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии СПбГУ, к.б.н.

Нежкина Н.Н. – профессор кафедры физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановская государственная академия» Минздрава России, д.м.н.

**Аннотация**

Целью методических рекомендаций, является ознакомление с техникой регистрации и анализа вариабельности ритма сердца и особенностями трактовки результатов у пациентов психоневрологического профиля, в том числе на фоне применения специфической терапии. В руководстве изложены патофизиологические принципы взаимодействия корковой регуляции и ритма сердца, представлены современные данные об изменениях ВРС у пациентов с психоневрологической патологией.

Методические рекомендации предназначены для врачей – специалистов по функциональной диагностике, врачей–психиатров, врачей–неврологов и врачей других клинических специальностей.

ISBN 978-5-94651-084-4

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВРС .....	4
ВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ .....	8
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВРС.....	9
ПРОЦЕДУРА ЗАПИСИ СИГНАЛА ДЛЯ АНАЛИЗА ВРС.....	11
АНАЛИЗ РИТМОГРАММЫ .....	13
ВИЗУАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИТМОГРАММЫ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СИГНАЛА И КОРРЕКЦИИ АРТЕФАКТОВ .....	13
ВИЗУАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИТМОГРАММЫ С ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ	20
МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА .....	21
ПАРАМЕТРЫ ВРЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ (СТАТИСТИЧЕСКИЕ) .....	22
МЕТОДЫ ЧАСТОТНОЙ ОБЛАСТИ (СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ) .....	25
АНАЛИЗ ГИСТОГРАММ ПО Р. М. БАЕВСКОМУ (ВАРИАНТ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА).....	29
ГРАФИК ПУАНКАРЕ (СКАТТЕРГРАММА, ВАРИАНТ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА).....	30
НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ТРАКТОВКЕ ВРС .....	32
ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА ВРС В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	34
ПАНИЧЕСКИЕ АТАКИ.....	35
ЭПИЛЕПСИЯ.....	37
НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ.....	39
ДЕПРЕССИЯ.....	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	41
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	44

## **Применение метода variability сердечного ритма в психоневрологической практике (Часть 1)**

Л. Р. Ахмерова, Ф. Ю. Фомин

### **ВВЕДЕНИЕ**

Вариабельность ритма сердца (ВРС) представляет собой физиологическое явление, заключающееся в постоянном изменении интервалов времени между последовательными синусовыми сердечными сокращениями, обусловленном действием нервных и гуморальных регуляторных факторов.

По совокупности свойств анализ ВРС является уникальной диагностической методикой, поскольку предоставляет возможность объективизации особенностей вегетативной регуляции в физиологических и патологических условиях без применения дорогостоящих или инвазивных средств. Доступность и универсальность метода сделала его очень популярным в научных исследованиях, и ежегодное количество публикаций измеряется десятками тысяч. Тем не менее, на практике можно встретить недопонимание сути метода, которое влечет ошибки при выполнении исследования и трактовке результатов. Целью настоящего методического руководства является изложить основы метода, необходимые для понимания общей его концепции, связи с психоневрологической патологией. Во второй части руководства будут представлены современные данные по отдельным нозологиям.

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВРС**

Синусовый, или синоатриальный, узел представляет собой небольшой участок специализированного миокарда, расположенный в правом предсердии (Murphy C., Lazzara R., 2016). Основным свойством клеток синусового узла является способность к спонтанной медленной диастолической деполяризации — снижению трансмембранного потенциала покоя без каких-либо внешних стимулов. Такая «утечка» приводит к достижению порогового значения потенциала и генерации потенциала действия, который распространяется по проводящей системе сердца и вызывает возбуждение миокарда предсердий и желудочков с сопряженным сокращением. В клетках же синусового узла вновь формируется потенциал покоя и начинается спонтанная деполяризация. И процесс повторяется.

Таким образом, синусовый узел представляет собой генератор потенциалов действия, который может функционировать автономно. Если условия среды будут постоянными, то и частота импульсов возбуждения изменяться не будет. Такая частота у человека получила название «собственной частоты синусового узла». Она составляет в среднем 100–110 импульсов в минуту, однако у разных

людей отличается в зависимости от ряда факторов, включая возраст. В реальной жизни мы практически не наблюдаем работы сердца в таком режиме, ближайшим приближением могут служить условия двойной фармакологической блокады (выполняется главным образом в исследовательских целях и совсем редко — в клинических) или после трансплантации сердца (Opthof T., 2000).

В обычных условиях синусовый узел находится под непрерывным контролем со стороны вегетативной нервной системы. Он имеет двойную иннервацию как со стороны парасимпатической, так и симпатической нервной системы. Возбуждение холинорецепторов приводит к замедлению медленной диастолической деполяризации, т. е. замедлению синусового ритма, возбуждение адренорецепторов обеспечивает противоположный эффект. Однако представление, которое нам всем давали на занятиях по физиологии (парасимпатическая нервная система урежает ЧСС, а симпатическая — ускоряет) является верным лишь отчасти. Дело в том, что для человека характерно наличие тонической активности вегетативной нервной системы, в первую очередь, парасимпатического отдела. Биологический смысл данного явления легче понять на примере. Представим человека с собственным ритмом синусового узла 120 имп/мин, т. е. периодом между отдельными возбуждениями (а, следовательно, и сокращениями) сердца 0,5 с. Ацетилхолин может максимально затормозить медленную диастолическую деполяризацию так, что период достигнет 1,5 с (или ЧСС 45 уд/мин). Однако тоническая активность вагуса в спокойном состоянии вызывает у этого человека замедление ритма до 60 уд/мин (период 1,0 с). А значит, если возникает срочная необходимость активизировать кровоток для обеспечения возросших метаболических потребностей (например, человек из нашего примера сидел, а потом встал и пошел), то организм может увеличить ЧСС вдвое (с 60 до 120 уд/мин), просто уменьшив тоническую активность парасимпатического отдела. То есть, вагус на самом деле может увеличивать ЧСС! Вернее, он может регулировать ее в широких пределах в сторону как уменьшения, так и увеличения. И только, по сути, дойдя до собственной частоты синусового ритма, организм будет вынужден прибегнуть к помощи симпатического отдела ВНС. Симпатический отдел также имеет тоническую активность, однако обычно ее вклад в результирующую ЧСС относительно невелик.

Необходимо также отметить, что методика оценки ЧСС при подсчете пульса или анализе ЭКГ, заключающаяся в определении количества ударов сердца за короткий промежуток времени (10–15 секунд) с последующей экстраполяцией результата на 1 минуту, создает представление о статичности данного показателя. Аритмичность пульса, определяемая пальпаторно, или неравенство интервалов между кардиокомплексами на ЭКГ рассматриваются скорее как отклонение от нормы.

В реальности же ситуация несколько сложнее и интереснее. Нейромедиаторы, ацетилхолин и норадреналин, после контакта с рецепторами и провоцирования физиологического ответа довольно быстро разрушаются, поэтому одиночная сигнализация вызовет кратковременный ответ со стороны сердечного ритма.

Для парасимпатического отдела полный цикл от начала реакции до восстановления исходного состояния занимает не более 3–4 секунд. Для норадреналина он несколько более растянут, до 10 секунд и более. То есть, чтобы график ЧСС был приближен к прямой горизонтальной линии, парасимпатические и симпатические центры должны постоянно и с достаточно высокой частотой посылать свои импульсы, поддерживая необходимый уровень нейромедиатора в области мембраны клеток синусового узла. В физиологических условиях такая ситуация встречается, но достаточно редко, например, у профессиональных спортсменов с высоким уровнем тренированности (Жемайтис Д. И., 1982).

Гораздо более типичен вариант, когда тоническая активность обеспечивает некий усредненный уровень ЧСС, при этом в конкретный момент времени она колеблется. Колебания возникают как побочный эффект функционирования цепей обратной связи. Схематично одна из таких цепей показана на рисунке ниже.

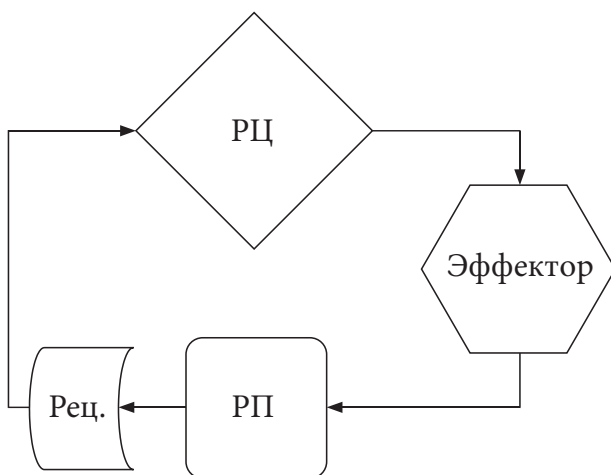


Рис. 1. Типичная схема цепи обратной связи

Предположим, что в начальный момент времени система находилась в некотором равновесном состоянии. В какой-то момент времени произошло событие, в результате которого уровень регулируемого параметра (РП) стал недостаточным (неважно, возросла потребность или снизилось поступление). Рецептор воспринял изменение и запустил афферентный сигнал регуляторному центру (РЦ). Регуляторный центр обработал сигнал и запустил уже эфферентный сигнал к органу-эффектору с целью стимуляции его функции. Эффектор увеличил функцию и уровень РП начал расти. Пока он не достиг оптимума, рецептор продолжил посылать сигнал о недостаточности уровня РП, а РЦ — стимулировать эффектор. В определенный момент времени рецептор определил, что уровень РП оптимален, и перестал передавать РЦ сигнал о необходимости стимулировать эффектор. НО! Сигнал в системе передается не мгновенно: рецептору нужно время, чтобы определить отклонение, афферентный импульс должен дойти до РЦ, в РЦ должен произойти анализ, и эфферентный стимул должен достигнуть эффектора.

А значит, несмотря на детектирование рецептором отсутствия необходимости стимуляции эффера, он еще какое-то время будет получать стимулирующую эфферентацию и произойдет «перелет» уровня РП — он станет выше оптимума. Вся цепь начнет перестраиваться на торможение эффера, и ситуация повторится с точностью до наоборот. В конечном итоге при отсутствии новых возмущений колебания будут постепенно затухать, и система стабилизируется на новом уровне, правда в реальной жизни вероятность этого очень мала.

В целостном организме постоянно существуют возмущения, обусловленные внутренними и внешними факторами, а значит, идет непрерывная подстройка различных параметров с помощью цепей отрицательной обратной связи. Получается, что каждая такая цепь, включающая регуляторный центр, является осциллятором, то есть генератором периодического, близкого к синусоидальному сигнала. Благодаря сочетанию анатомических и физиологических факторов (длина и миелинизация проводящих путей, скорость распада нейромедиаторов, длительность обработки информации в регуляторном центре) каждый осциллятор отличается периодом (или частотой) генерируемого синусоидального сигнала. Т.е. частота сигнала может служить идентификатором механизма регуляции, и это, собственно, и является ключом ко всей методике анализа ВРС (Мамалыга М. Л., 2015).

Предположим, мы знаем (на основании предшествующего опыта, экспериментальных данных), что регуляторный механизм «А» функционирует на частоте «Ч1», а механизм «В» — на частоте «Ч2». Мы выбрали физиологический параметр, который можем объективно измерить и о котором мы также знаем, что он находится под контролем регуляторных механизмов А и В. Для упрощения примем, что одновременно оба механизма работать не могут и в определенный момент времени можно наблюдать активность или механизма А, или механизма В. Теперь, проведя серию измерений параметра, мы можем увидеть, с какой периодичностью он меняется, и сделать вывод, регулируется он в данный момент механизмом А или механизмом В. Более того, измерив амплитуду колебаний (т.е. как сильно меняется параметр), мы можем сказать, насколько данный механизм регуляции активен.

**ВАЖНО:** частота (период) изменений физиологического параметра позволяют идентифицировать механизм регуляции (ответить на вопрос «кто?»), а амплитуда изменений — активность этого механизма.

Очевидно, что представленная для примера упрощенная модель применима к регуляции активности синусового узла: на него воздействует парасимпатическая и симпатическая нервная система, то есть, имеется физиологический субстрат для 2 механизмов регуляции; также есть объективно измеримый физиологический параметр на выходе — продолжительность интервалов между отдельными импульсами возбуждения или, при соблюдении некоторых условий, сердечными сокращениями. То есть, анализируя частоту и амплитуду колебаний сердечного ритма, мы можем получить представление об активности регуляторных механизмов вегетативной нервной системы. К сожалению, в отличие от примера выше, регуляторные механизмы не работают по очереди, поэтому для

правильного прочтения информации, заложенной в колебаниях сердечного ритма, требуется предварительная обработка с помощью математических инструментов, о чем будет рассказано в соответствующем разделе настоящего руководства.

## ВОЛНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Итак, в физиологических условиях функционирование нервных и гуморальных механизмов регуляции порождает периодические колебания различных физиологических параметров, включая сердечный ритм. Анализируя частоту и амплитуду этих колебаний, мы можем сделать обоснованные предположения об активности регуляторных механизмов.

Поскольку колебания преследуют целью адаптацию организма, можно предвзительно постулировать, что у здорового человека мы, вероятнее всего, должны наблюдать картину изменения (или вариабельности) ритма сердца, представляющую собой интерференцию периодических колебаний различной частоты и амплитуды.

На данный момент большинство авторов соглашаются с тем, что в картине ритма здорового человека можно увидеть следующие основные колебания (именно увидеть на ритмограмме без каких-либо дополнительных методов обработки) (Баевский Р.М. с соавт., 2002):

*1. Синусовая дыхательная аритмия.* Колебания ритма, синхронные дыханию (обычно с периодом 3–5 секунд, хотя имеются исключения). Физиологический смысл данных колебаний в первую очередь обусловлен необходимостью коррекции сердечного выброса в зависимости от изменений притока крови в разные фазы дыхательного цикла: при вдохе создается отрицательное давление в грудной полости, увеличивается венозный приток и возникает необходимость увеличить сердечный выброс, что достигается кратковременным снижением парасимпатического тонуса. На выдохе процесс повторяется зеркально.

Хотя на первый взгляд может показаться, что данный феномен имеет периферическое и довольно примитивное механическое происхождение, реальность гораздо сложнее и интереснее. Данное модулирующее воздействие на сердечный ритм осуществляется из *n. ambiguus*, которое синхронизирует свою активность с дыхательным центром. Экспериментально было показано, что эфферентная активность, аналогичная синусовой дыхательной аритмии, сохраняется даже при отсутствии дыхательных движений грудной клетки, то есть она имеет центральное происхождение, а афферентация с периферии только усиливает ее амплитуду.

Имеется фактический консенсус, что синусовая дыхательная аритмия является «чистым» продуктом парасимпатической нервной системы, поэтому ее используют в качестве меры вагусной активности.

Важно помнить, что синусовая дыхательная аритмия, в отличие от других вегетативных феноменов, в значительной мере подвержена сознательному контролю: произвольно изменяя частоту и глубину дыхания, человек может повлиять на



частоту и амплитуду синусовой дыхательной аритмии. Это нужно учитывать при анализе ВРС, о чем мы расскажем в соответствующем разделе.

2. *Колебания с периодикой около 10 секунд.* Происхождение данной активности до настоящего времени дебатруется. В большинстве руководств можно встретить указание, что «данные колебания имеют смешанную природу как симпатического, так и парасимпатического происхождения». Данные волны обычно связывают с барорефлекторной регуляцией, которая действительно задействует оба отдела ВНС. Однако собственный многолетний опыт авторов и анализ литературных источников дают нам основания склоняться к мысли, что при соблюдении методики анализа ВРС и учете ряда факторов (например, необычных паттернов дыхания) данные колебания можно считать маркером симпатической активности.

3. *Колебания с периодикой в десятки секунд и минуты.* Еще более спорный феномен с меньшей определенностью привязки к конкретному источнику. Нужно отметить, что именно видимая волнообразная активность такого типа встречается не так и часто. В основном ее анализируют по результатам математической обработки, где свой вклад могут вносить не только физиологические процессы, но и технические артефакты. Из-за указанных неопределенностей и технических трудностей данные колебания зачастую игнорируются в западной литературе, что не совсем верно. Мы скорее согласимся с теми авторами, которые считают, что в разных ситуациях подобная волновая активность может быть связана с деятельностью ренин-ангиотензиновой системы, терморегуляцией, действием женских половых гормонов или модуляцией со стороны подкорковых и корковых структур.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВРС

В данном разделе мы хотели бы рассмотреть общие механизмы, которые могут привести к изменениям картины ВРС в клинике. Понимание этих принципов создаст универсальную основу для клинической интерпретации ВРС.

Во-первых, рассмотрим концепцию многоуровневой регуляции, которая была предложена В.В. Париным и Р.М. Баевским и в исходном варианте включала 2-контурную модель (Баевский Р.М. с соавт., 1984).

При оптимальном функционировании регуляторной системы уровень регулируемого параметра контролируется автономным контуром регуляции (фактически парасимпатическими влияниями, с рефлексам, замыкающимися на местном уровне и на уровне ядер n. vagus продолговатого мозга). Такая регуляция характеризуется высокой эффективностью — регулируемый параметр можно менять в сторону увеличения или уменьшения (благодаря тону) и очень быстро (в случае с сердечным ритмом, за 2–3 удара). Таким образом, адаптационный ответ очень точно следует за потребностями, и энергия не тратится впустую, т.к. после снижения потребности немедленно снижается активность эффектора. Однако эта регуляция имеет ограниченный резерв, поэтому может сложиться

ситуация, когда автономный контур использовал практически все свои возможности, но регулируемый параметр не пришел в требуемый диапазон. В таком случае в дело вступает сегментарный уровень регуляции (симпатическая нервная система). Реакция этого контура более медленная, менее энергетически выгодная, менее точная (т.к. она запаздывает как в отношении активации при появлении потребности, так и в отношении торможения, когда потребность исчезает). Однако она позволяет достичь адаптационного результата. Побочным эффектом является подавление активности автономного контура.

В дальнейшем (и явно не без влияния спектрального анализа ВРС) в данную схему включали 3-й и даже 4-й уровни с аналогичным принципом вовлечения по мере роста потребности и недостаточности резервов у более низкого уровня.

В рамках этой концепции любое изменение регуляции сердечного ритма можно рассматривать с точки зрения стрессовой реакции, в которой по мере роста потребностей происходит увеличение напряжения регуляторных систем со смещением приоритета в сторону более низкочастотных механизмов и падением общей варибельности ритма до степени полного отсутствия видимых модуляций при истощении регуляторных резервов. В случае острого стресса и выживания организма процесс восстановления идет в обратном порядке. Наглядно эту закономерность легко проследить при проведении ортостатической пробы.

Данная модель полезна при анализе ВРС практически в любой ситуации, поскольку стрессовая реакция представляет собой универсальный неспецифический механизм, и сходную динамику регуляции можно пронаблюдать как в цикле подготовки спортсмена, так и при остром или хроническом заболевании.

Вторая концепция, скорее ближе к умам неврологов и нейрофизиологов (хотя и не противоречит первой) (Thayer J. F., 2009). Накоплено достаточно экспериментальных данных в лабораторных моделях и у человека, подтверждающих наличие центральной автономной сети головного мозга. Префронтальная кора (орбитофронтальная, медиальная префронтальная) совместно с поясной корой и передним отделом островка связана с центральным ядром миндалевидного тела, оказывая на него тормозное воздействие. В стрессовой ситуации префронтальная кора отключается и предоставляет управление автоматическим подкорковым механизмам. Отсутствие подавляющего влияния вызывает активацию миндалевидного тела, которое посредством ядер гипоталамуса соединено с ядром одиночного пути и роstralными вентролатеральными симпатическими нейронами продолговатого мозга (*RVLM*). В результате наблюдаются 3 процесса: 1) уменьшение торможения *RVLM* ведет к их активации и повышению активности нисходящих симпатических влияний, 2) ингибирование ядра одиночного пути ведет к ингибированию нейронов *n. ambiguus* и дорсального моторного ядра блуждающего нерва и прямому подавлению нисходящей парасимпатической иннервации и 3) прямая активация нейронов *RVLM* со стороны миндалевидного тела (данный механизм имеет меньший вклад). Поскольку упомянутые ядра продолговатого мозга имеют прямую связь с синусовым узлом, в ситуации стресса происходит

изменение регуляции сердечного ритма с подавлением синусовой дыхательной аритмии и активацией симпатических влияний.

По сути такая концепция не противоречит схеме Р.М. Баевского, но обеспечивает ее конкретным нейрофизиологическим субстратом. При этом сохраняется общая логика, что стрессовая активация сопровождается переключением на более медленные механизмы регуляции, хотя механизм переключения оказывается расположен на уровне коры головного мозга.

При интерпретации результатов ВРС также не следует забывать, что для появления колебаний сердечного ритма нужны 3 условия:

- генерация управляющих сигналов регуляторными центрами головного мозга,
- проведение управляющих сигналов по парасимпатическим и симпатическим путям,
- возможность синусового узла воспроизвести навязанные колебания.

Таким образом, анализ ВРС относится к очень неспецифичным методам, поскольку невозможно только по его параметрам установить уровень и причину нарушений. Снижение вклада высокочастотных колебаний (автономного контура) можно будет наблюдать и при стрессе, и при нейропатии с преимущественным нарушением проведения n. vagus, поэтому результаты оценки ВРС всегда нужно сопоставлять с клиникой и данными других методов исследования.

## ПРОЦЕДУРА ЗАПИСИ СИГНАЛА ДЛЯ АНАЛИЗА ВРС

Итак, описанные выше закономерности регуляции применимы к активности синусового узла. К сожалению, его возбуждение зарегистрировать довольно сложно, поэтому в повседневную практику вошел анализ variability ритма желудочков сердца, который легко оценить по поверхностной электрокардиограмме, поскольку возбуждение желудочков сопровождается высокоамплитудными острыми пиками (зубцами R или S в зависимости от схемы регистрации и особенностей пациента). В связи с этим далее мы будем говорить о variability RR интервалов.

В настоящее время на рынке присутствует множество систем (от медицинских изделий до фитнес-трекеров), в которых источником первичных данных служит не ЭКГ, а пульсограмма (фотоплетизмограмма или аналогичная модальность). Имеется ряд публикаций, подтверждающих, что результаты измерения интервалов между сердечными сокращениями и показателей ВРС при таком подходе сопоставимы с результатами на основе анализа RR интервалов ЭКГ. Несомненным преимуществом таких систем является более низкая стоимость. Мы не хотим сказать, что такими системами категорически нельзя пользоваться, но хотим подчеркнуть одно условие, которое необходимо соблюсти: вы должны заранее подтвердить, что у испытуемого имеется синусовый ритм. Например, можно записать обычную ЭКГ, убедиться, что ритм синусовый, и продолжить регистрацию ВРС. Тем не менее, в клинических условиях следует отдать предпочтение

системе с регистрацией и визуализацией ЭКГ, хотя бы в 1 отведении, поскольку вероятность нарушений ритма у пациентов с соматической и неврологической патологией выше.

Многоканальная запись ЭКГ не является необходимым условием, но желательна, поскольку повышает надежность детектирования R зубцов, особенно при наличии помех (например, в начальном периоде ортопробы).

Фактическим стандартом является регистрация 1 пробы для анализа ВРС продолжительностью 5 минут (Malik M., 1996). Минимальный протокол исследования должен включать фоновую пробу (в состоянии спокойного бодрствования лежа на спине) и ортостатический (или тилт-) тест. Ортостатическая проба моделирует стрессовую ситуацию и позволяет оценить устойчивость регуляции и ее реактивность, способность отвечать на стимулы. При необходимости протокол можно дополнить и другими тестами, но нужно учитывать, что для применения описанных ниже методов необходимо соблюдать условия стационарности, т. е. стрессовое воздействие должно вызвать и поддерживать определенные изменения регуляции в течение всей пробы (эпохи анализа). Например, можно применить ментальный стресс в виде обратного счета, но тогда испытуемый должен вести этот счет порядка 6 минут (около 1 минуты на первичную адаптацию и 5 для математической обработки).

Классически обследование нужно проводить в первой половине дня, не менее чем через 2 часа после приема пищи и курения, при условии отмены лекарственных препаратов (с соблюдением отмывочного периода) и отсутствия употребления алкоголя в течение последних суток. Фактически многие условия трудновыполнимы на практике. Ваш график работы может быть вечерним, а пациент может принимать препараты, отмена которых повлечет катастрофические последствия (приступ эпилепсии, например). Отклонения от вышеописанных требований должны быть занесены в протокол и учтены при интерпретации (например, в вечерние часы скорее всего общий уровень стресса будет выше). Анализ ВРС на лечении может быть основной целью исследования, поскольку обеспечит контроль изменений регуляции, обусловленных как непосредственным фармакологическим эффектом, так и общим изменением в течении заболевания.

Нужно соблюдать неукоснительно условия записи в кабинете. Следует дать время для адаптации пациента к условиям исследования. Кушетка должна быть удобной и достаточной ширины, чтобы было место для верхних конечностей, уложенных вдоль туловища. Необходимо минимизировать посторонние звуки и раздражители — телефоны нужно перевести в авиарежим, в кабинете не должно быть лишнего персонала и других пациентов. Разговоры с пациентом или его законными представителями не допускаются. Не нужно забывать также об ортопробе: возле кушетки должно быть достаточно места, чтобы пациент мог встать и стоять. Обратите внимание, на что будет смотреть пациент (в ортопробе глаза должны быть открыты, иначе повышается опасность травм): организуйте рабочее место так, чтобы пациент не видел монитора компьютера (на котором скорее

всего будете регистрировать ЭКГ) и не смотрел в окно, поскольку это может вызвать нежелательные ориентировочные реакции.

## АНАЛИЗ РИТМОГРАММЫ

Построение ритмограммы и ее визуальная оценка являются крайне важными, даже ключевыми этапами анализа ВРС. Дело в том, что ритмограмма по сути обеспечивает первичную визуализацию ВРС и предоставляет информацию о качестве сигнала: его пригодности для последующего математического анализа и необходимости дополнительных действий для устранения артефактов и помех (Besson С., 2020).

Ритмограмма представляет собой график, на котором по горизонтальной оси отложено время появления очередного зубца R на ЭКГ, а по вертикальной оси — интервал времени от этого зубца R до следующего (т. е. интервал RR).

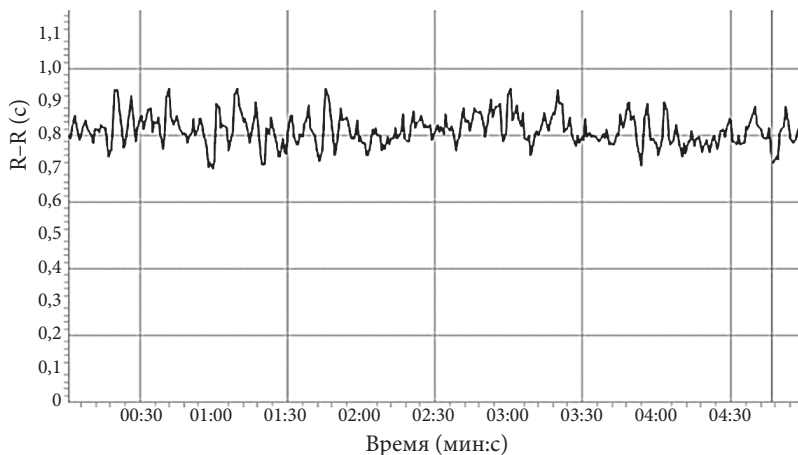


Рис. 2. Пример ритмограммы. Видны колебания ритма с различной периодикой

Близким по внешнему виду является график тахограммы, где по горизонтальной оси откладывают не время, а порядковый номер RR интервала. Однако в этом случае масштаб горизонтальной оси сильно зависит от средней ЧСС и сложнее визуально оценивать волновую структуру, которая традиционно привязана к абсолютной временной шкале.

### Визуальный анализ ритмограммы с целью оценки качества сигнала и коррекции артефактов

При выборе коммерческой системы для анализа ВРС мы рекомендуем обратить внимание на наличие функции отображения ритмограммы в режиме реального времени как минимум на этапе записи ЭКГ (а лучше и на этапе подготовки к записи). Это позволит удостовериться в достижении стационарности сердечного ритма, что является необходимым условием для корректной математической обработки.

Также на ритмограмме хорошо видны нарушения ритма (например, экстрасистолы), и уже по первым минутам можно принять решение о целесообразности продолжения теста и не терять время на заведомо неинтерпретируемую запись. Здесь нужно оговорить, что в коммерческих системах могут быть встроенные инструменты автоматической фильтрации артефактов. Это, безусловно, полезные функции, которые ускоряют процесс подготовки записи для анализа, однако мы рекомендуем предпочесть систему, в которой можно увидеть и «сырую» ритмограмму, чтобы проконтролировать корректность работы автоматических алгоритмов и вмешаться при необходимости.

Еще один технический момент, на котором хотелось бы заострить внимание. Как уже отмечалось ранее, синусовая дыхательная аритмия представляет собой один из наиболее значимых компонентов ВРС как с точки зрения относительного вклада в общую вариативность ритма, так и с точки зрения физиологической интерпретации результатов анализа. Ряд методов анализа, о которых речь пойдет ниже, «заточены» на предположении об условно нормальной частоте дыхания у испытуемого, порождающей синусовую дыхательную аритмию с периодикой в 3–5 секунд. Однако у некоторых людей привычная частота дыхания ниже, и период колебаний, обусловленных синусовой дыхательной аритмией может достигать 9–11 секунд. Такое явление желательно выявлять в самом начале исследования и решать вопрос о дальнейшей тактике проведения теста (перейти к дыханию под метроном или продолжить при спонтанной частоте) и проще всего это сделать, визуально оценивая ритмограмму. В самом начале записи покоя присмотритесь внимательно к ритмограмме и поищите явно видимые синусоидальные колебания, обычно достаточно регулярные и правильной формы. Если таких колебаний не видно (что бывает) или их период составляет 3–5 секунд, то можно спокойно продолжить исследование. Если же период колебаний составляет 8 секунд и более, необходимо проверить частоту дыхания пациента: не привлекая его внимания посмотрите на движения грудной клетки и/или брюшной стенки. Совпадение периодики дыхания и колебаний ритма будет означать, что перед нами синусовая дыхательная аритмия, но с нетипично низкой частотой, что нужно будет учесть при интерпретации, а лучше выполнить дополнительную запись с дыханием под метроном. Несовпадение периодики (дыхание более частое, чем волны на ритмограмме) будет свидетельствовать о том, что наблюдаемые на ритмограмме колебания не являются дыхательной аритмией, и анализ можно выполнять без каких-либо поправок.

После завершения регистрации фоновой и ортостатической проб необходимо окончательно оценить качество записи по ритмограмме и выполнить коррекцию артефактов (или проконтролировать работу их автоматического устранения).

Начать стоит с визуальной оценки стационарности записи. Применительно к ВРС мы редко наблюдаем стационарные процессы в чистом с математической точки зрения виде. Поэтому наличие алгоритма оценки стационарности в используемом программном обеспечении может быть полезным, однако окончательное решение о возможности анализа конкретной записи должен принимать

врач. В общем случае стационарной мы можем считать запись, на которой волны колебаний сердечного ритма по своей частоте и амплитуде однородны на всем ее протяжении. На практике можно применить простой трюк: поочередно прикройте первую и вторую половину ритмограммы листом бумаги и смотрите, насколько они похожи. Если есть ощущение, что вы наблюдаете один и тот же процесс — отлично, если есть «динамика» — нужно разбираться глубже, возможно процесс нестационарен.

В фоновой пробе добиться стационарности легче, поскольку испытуемый расслаблен. Ортостатическая проба обычно более «грязная», поскольку сопровождается физической активностью испытуемого.

Ниже мы рассмотрим основные возможные причины нестационарности и способы борьбы с ними.

1. Недостаточное время адаптации испытуемого к условиям исследования. На ритмограмме может проявиться в виде постепенного удлинения RR интервалов в первые 1–2 минуты записи с одновременным изменением амплитуды и частотной структуры колебаний ритма, нередко в форме постепенного увеличения амплитуды синусовой дыхательной аритмии. С физиологической точки зрения причина проста — организм испытуемого продолжает адаптироваться к условиям исследования, постепенно успокаивается, уровень стресса снижается. Для предотвращения подобного явления следует не пренебрегать временем адаптации испытуемого перед началом теста, лучше сначала наложить электроды, а потом приступить к заполнению данных в программном обеспечении или сбору дополнительной информации. Если позволяет программное обеспечение — наблюдать за изменениями ритмограммы до начала записи пробы и убедиться, что по меньшей мере отсутствует устойчивый тренд изменения ЧСС. При обнаружении нестационарности после пары минут записи лучше начать исследование заново (не делая при этом никаких комментариев для испытуемого). При обнаружении такой нестационарности уже на этапе анализа следует исключить данный фрагмент из обработки, поскольку он может оказать более негативное влияние на общий результат, чем сокращение общей продолжительности анализируемого сигнала. Так сохранение участка в анализе может повлиять на результат оценки колебаний во всех диапазонах частот, тогда как удаление в основном повлияет на длинноволновые компоненты. При ортостатической пробе первые 1–2 минуты заведомо являются нестационарным фрагментом и подлежат исключению из стандартной математической обработки, поэтому общая продолжительность записи должна составлять не менее 6 минут.

2. Засыпание испытуемого. Встречается в фоновой пробе, чаще у лиц пожилого возраста с гипоксией и синдромом апноэ сна, и проявляется достаточно резкой сменой картины ритмограммы, обычно с ростом амплитуды синусовой дыхательной аритмии. Если пациент заснул через 3 и более минуты от начала записи, спал до конца пробы и начало пробы пригодно для анализа, то лучше продолжить исследование, исключив в последствии фрагмент периода сна из анализа. При более раннем засыпании лучше попытаться повторить пробу, разбудив

пациента и дав ему некоторое время на повторную адаптацию. Не следует пытаться просто разбудить пациента и продолжить запись, поскольку в таком случае на ней будут присутствовать нестационарности, связанные не только с засыпанием, но и с пробуждением.

3. Миграция водителя ритма и пароксизмальные аритмии. Миграция водителя ритма относится к нарушениям функции синусового узла и заключается в том, что в разные периоды времени в качестве основного водителя ритма выступают различные отделы синусового узла или участки автоматизма в предсердиях. При пароксизмальном нарушении ритма функция основного водителя переходит к эктопическому очагу в предсердиях, атриовентрикулярном соединении или желудочках. Эти явления развиваются по внутренним причинам, на ритмограмме характеризуются резким изменением средней продолжительности RR интервалов и картины колебаний сердечного ритма. При миграции водителя ВРС обычно сохраняется, но меняется амплитудно-частотный состав волн, при пароксизмальных нарушениях ритма ВРС практически отсутствует. Вопрос о пригодности записи для анализа или необходимости перезаписи пробы здесь нужно решать индивидуально.

4. Ориентировочные реакции. Являются в первую очередь следствием нарушения условий проведения исследования и развиваются в ответ на звуковые (звонок телефона, звуки речи) или визуальные (слишком легкомысленный наряд медсестры) стимулы. Как правило, сопровождаются укорочением интервалов RR и увеличением амплитуды симпатических волн (период около 10 секунд). Одной из ошибок, приводящих к подобной реакции, является слишком ранняя подготовка пациента к предстоящей ортостатической пробе, когда при продолжающейся записи фонового теста врач или медсестра начинают давать инструкции или начинают перемещаться по кабинету, чтобы помочь пациенту встать. С такими нестационарностями желательно бороться на уровне записи, т. е. строго следовать процедуре тестирования. Если избежать ориентировочной реакции не удалось, такие участки следует исключить из математической обработки и при анализе пользоваться только теми показателями, которые допускают разрывы записи.

5. Рефлекторные вагусные реакции, связанные с глотанием, глубокими вдохами, кашлем, чиханием. На ритмограмме проявятся в виде характерной волны укорочения и удлинения RR интервалов с последующей стабилизацией волновой структуры ритма. Надежной профилактики подобных явлений не существует. Инструкция «не делайте глубоких вдохов и не сглатывайте слюну» только ухудшит положение (сработает принцип «не думайте о белой обезьяне»). При наличии единичных эпизодов (1–3) за 5-минутную эпоху их обычно можно без особого вреда исключить из математической обработки. Если ваше программное обеспечение позволяет не просто «вырезать» фрагмент, а провести линейную интерполяцию, то можно будет применить и математические методы, чувствительные к непрерывности записи. Однако, например, частый кашель скорее делает запись неинтерпретируемой. Из положительных моментов можно отметить, что наличие видимых рефлекторных реакций сердечного ритма в ответ на ука-



занные стимулы говорит о сохранности парасимпатического тонуса и реактивности, что можно дополнительно отметить в заключении по анализу ВРС.

После оценки стационарности необходимо проверить наличие одиночных артефактов, связанных с техническими причинами и нарушениями ритма сердца. В коммерческой системе такие артефакты вероятнее всего фильтруются автоматически, но при наличии технической возможности их желательно просматривать, а также знать принципы работы с ними в ручном режиме.

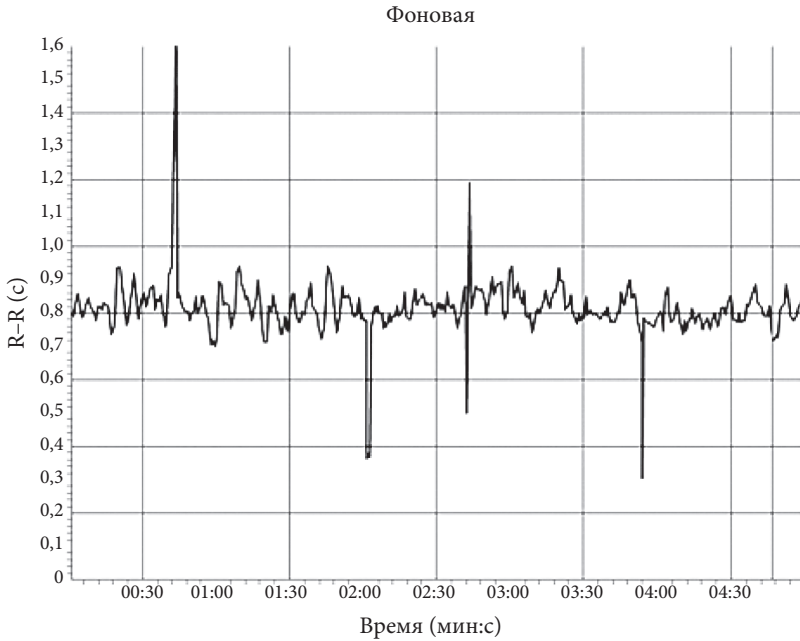


Рис. 3. Типы артефактов, которые можно наблюдать на ритмограмме, слева направо: пропуск, вставка, сдвиг, экстрасистола с неполной компенсаторной паузой (объяснение в тексте ниже)

1. Артефакт пропуска кардиокомплекса (R зубца). На ритмограмме выглядит как одиночный всплеск, который по продолжительности приблизительно равен двум соседним RR интервалам. Технически причиной может быть несрабатывание алгоритма детектирования R зубца программным обеспечением. В таком случае кардиокомплекс виден на записи (хотя может быть искажен шумами), но не отмечен программным обеспечением. В этом случае достаточно проставить отметку вручную (желательно, чтобы программное обеспечение предоставляло такую возможность). В случае наличия автоматического алгоритма исправления артефактов нужно убедиться, что пропуск интерполирован корректно, и непрерывность записи не нарушена.

Однако сходную картину даст и патологический процесс — внутрисердечная блокада (синоатриальная или атриовентрикулярная), при которой выпадает сердечное сокращение. В таком случае на записи ЭКГ будет пауза ритма, в некоторых

случаях с «бесхозным» R зубцом. С точки зрения анализа ВРС, если такие выпадения носят единичный характер и визуально не влияют на окружающую картину ритма, то запись можно проанализировать. С паузой следует поступить так же, как и в случае технического пропуска — применить интерполяцию (на программном уровне) или вручную проставить метку R зубца там, где он теоретически должен был быть (примерно посередине между нормальными соседними).

2. Артефакт вставки. На ритмограмме выглядит как «западение» из 2 RR интервалов подряд, при этом их суммарная продолжительность примерно равна среднему RR интервалу в окрестности. Технически может быть следствием ложного срабатывания алгоритма детектирования R зубца на случайный всплеск (например, артефакт движения при ортопробе). Лучшим вариантом является удаление лишней отметки R зубца на записи.

Возможен и вариант, связанный с патологическим феноменом на ЭКГ, вставочной экстрасистолой. Такая экстрасистола чаще встречается при низкой ЧСС (брадикардии). В таком случае на записи ЭКГ будет присутствовать кардиокомплекс, чаще измененной формы, как бы вставленный между соседними, идущими в обычном ритме. В таком случае как правило достаточно удалить отметку R зубца на этом комплексе, чтобы запись стала пригодной для анализа ВРС (наличие экстрасистолы следует отметить в заключении, приложить к протоколу распечатку ЭКГ и порекомендовать пациенту проконсультироваться у кардиолога).

3. Артефакт «смещения» кардиокомплекса. На ритмограмме выглядит как последовательность 2 RR интервалов, один из которых длиннее, а другой короче окружающих. Технически этот артефакт может быть обусловлен сочетанием двух ошибок алгоритма детектирования RR: постановкой метки R на шуме и пропуском реального R зубца. Проблема решается перемещением метки в нужное положение.

Существует еще один технический вариант, который может доставить больше хлопот. Бывают записи, на которых такое чередование более длинных и коротких RR с небольшой разницей между «соседями» (вариант с большой разницей рассматривается далее) имеет серийный характер. Такое может произойти, если в отведении ЭКГ, используемом для анализа, амплитуда R и S зубца почти равны (особенность положения сердца в грудной клетке) или кардиокомплекс имеет 2 зубца R (вариант нарушения проведения). Тогда алгоритм может сбиваться и в разных кардиокомплексах ставить метку по-разному, что в итоге приведет к неверным результатам математической обработки. Такую проблему следует решать изменением настроек программы или выбором для детектирования отведенный ЭКГ, на которых в течение всей записи явно доминирует R или S зубец.

Физиологически последовательность «короткий — длинный», как правило, обусловлена экстрасистолами с полной компенсаторной паузой. Вопрос о пригодности записи для анализа при наличии экстрасистол в опубликованных руководствах решается по-разному, часто можно встретить рекомендацию о допустимости 5% экстрасистол. Мы на основании собственного опыта не можем поддержать такую трактовку. Дело в том, что экстрасистола с полной компенсаторной паузой

влияет на гемодинамику: при преждевременном сокращении у левого желудочка меньше времени для наполнения, поэтому крови в аорту выбрасывается меньше (систолическое артериальное давление падает), а при сокращении после компенсаторной паузы, наоборот, в системный кровоток поступает больший объем, вызывающий всплеск артериального давления. На него реагируют барорецепторы и включаются рефлекторный ответ в виде кратковременного ускорения, а затем замедления сердечного ритма. Этот ответ, который на ритмограмме виден как волна удлинения RR интервалов после экстрасистолы продолжительностью до 15–20 секунд, получил название «турбулентность сердечного ритма». Он изучается отдельно при холтеровском мониторинге. В норме он должен присутствовать, и вы на данном этапе уже должны понять, что с точки зрения анализа ВРС даже единичная экстрасистола с «хвостом» турбулентности вызовет на записи нестабильность продолжительностью не 2 RR, а не менее 15 секунд. Таким образом, из математической обработки нужно будет исключать не только 2 RR, но весь период турбулентности, что накладывает ограничения на пригодность итоговой записи для анализа и возможность применения методов, требующих ее непрерывности. К счастью для нас (но не пациентов) у лиц с патологией барорефлекса может быть ослаблен, тогда турбулентность отсутствует. В таком случае достаточно провести линейную интерполяцию 2 RR интервалов (с помощью программного алгоритма или вручную, переместив маркер R зубца с экстрасистолического комплекса на участок записи посередине между соседними нормальными R зубцами), и запись станет пригодной для анализа фактически без ограничений.

Таким образом, однозначного ответа на вопрос «сколько желудочковых экстрасистол в течение пробы допустимо для анализа ВРС?» не существует. Даже 1–2 экстрасистол с выраженной турбулентностью может хватить, чтобы поставить под сомнение возможность получения корректного результата. И коротко о варианте, когда имеется чередование «короткий — длинный» через один RR с большой разницей между ними. Такую картину можно наблюдать при бигеминии, экстрасистолии, при которой каждый второй комплекс — экстрасистолический. Безусловно, такую запись (как и запись с тригеминией) анализировать нельзя\*.

4. Артефакт экстрасистолы с неполной компенсаторной паузой. Выглядит как одиночный RR интервал, который короче окружающих. У этого артефакта нет технического аналога, он может возникнуть только по физиологической причине.

Экстрасистолы с неполной компенсаторной паузой чаще имеют наджелудочковое происхождение. Они редко вызывают турбулентность, поэтому на первый взгляд являются «доброкачественным» артефактом. Действительно, для методов математического анализа, результат которых не зависит от непрерывности

---

\* Имеется в виду невозможность анализа ВРС в классической парадигме оценки вегетативной регуляции. Вполне возможно, что и при выраженных нарушениях ритма можно получить ценную диагностическую информацию, однако для этого нужно применять специальные методы подготовки и анализа сигнала и свои критерии оценки.

сигнала (см. раздел «Методы математической обработки»), достаточно исключить данный RR из обработки. Гораздо печальнее обстоит дело с методами, где непрерывность важна (а это в первую очередь спектральный метод). С математической точки зрения для сохранения непрерывности сигнала такой выпадающий интервал нужно исключить и заполнить пропуск путем интерполяции (иными словами, подставив RR, похожий на соседей). Но пропуск слишком мал и, по сути, RR интервал нужной продолжительности туда не поместится. То есть, хотя математически интерполяция может быть выполнена, она не обеспечит восстановление непрерывности сигнала. Не менее интересно проблема выглядит и с физиологической точки зрения. При экстрасистоле с полной компенсаторной паузой синусовый узел продолжает работать в своем режиме, просто очередной сгенерированный им импульс не проводится на желудочки (если бы мы имели возможность регистрировать именно активность синусового узла, то в случае экстрасистолы с полной компенсаторной паузой мы бы просто не увидели ничего необычного). При неполной компенсаторной паузе возбуждение эктопического очага достигает синусового узла и разряжает его, то есть выполняет своего рода «сброс» (reset). А это может означать, что непрерывность сигнала нарушается и с физиологической точки зрения.

Таким образом, при наличии экстрасистол с неполной компенсаторной паузой нужно с осторожностью применять методы, требующие непрерывности сигнала и учитывающие закономерности взаимодействия в последовательности RR интервалов.

### **Визуальный анализ ритмограммы с диагностической целью**

Визуальная оценка ВРС по ритмограмме имеет свои достоинства и недостатки. Неоспоримое достоинство — такой анализ не требует сложных математических инструментов и специальных программных средств. Построить ритмограмму можно, имея в распоряжении достаточно длинную ЭКГ на бумажном носителе, линейку и лист бумаги (лучше в клеточку). Ближе к реальности — ряд коммерчески доступных пульсметров может экспортировать ряды RR интервалов во внешний текстовый файл. То есть, любой человек с минимальными навыками владения офисными программами (например, MS Excel) сможет построить ритмограмму и провести ее базовый анализ.

К безусловному недостатку визуального анализа можно отнести субъективизм: возможность различить те или иные волны зависит от опыта и фантазии исследователя. Поэтому вряд ли можно считать его самодостаточным методом. Тем не менее, мы считаем визуальный анализ ритмограммы, предшествующий знакомству с результатами математической обработки, важным вот с какой точки зрения: математические методы должны подтвердить ваше первоначальное впечатление. Если вы обнаружили на ритмограмме явные колебания ритма с периодом 10 секунд и амплитудой 100 мс, то вы ожидаете увидеть пик спектрограммы на частоте 0,1 Гц и общую мощность спектра около 5000 мс<sup>2</sup> (немного забегаем вперед). Ожидания совпали с реальностью — отлично. Не совпали? Нужно искать

причину (может быть есть артефакты, которые вы пропустили, или сбились настройки программы анализа, или (и такое бывает, представьте!) разработчики программы допустили ошибку в расчетах).

Итак, что можно различить на ритмограмме невооруженным глазом:

- волны синусовой дыхательной аритмии с периодикой 3–5 секунд, обычно правильной синусоидальной формы или несколько асимметричные с более крутым восходящим фронтом; лучше видны в фоновой пробе, в ортостазе существенно теряют в амплитуде или даже полностью исчезают; у здорового человека в покое их амплитуда составляет несколько десятков (а при ваготонии и сотен) миллисекунд;

- симпатические волны, связанные с барорефлексом, с периодикой около 10 секунд — как правило не такие постоянные и «правильные», как парасимпатические, могут появляться и исчезать по ходу пробы; в покое их амплитуда меньше, плюс они могут маскироваться дыхательными волнами, поэтому лучше видны в ортопробе; неожиданное появление группы из 3–5 хорошо выраженных симпатических волн в покое может быть признаком ориентировочной реакции пациента; амплитуда индивидуальна, могут отсутствовать у пациентов, применяющих бета-адреноблокаторы и быть высокой амплитуды при гипертиреозе, возбуждении, похмельном синдроме;

- более медленные волны с периодикой 25 секунд и более, предположительно связанные с активностью корковых, подкорковых центров, гуморальными и метаболическими влияниями; чаще всего не очень хорошо различимы (особенно при относительно высокой амплитуде более высокочастотных волн), хотя на практике встречаются случаи достаточно четко очерченной периодической активности в данном диапазоне, что наводит на мысль о преобладающем влиянии конкретного регуляторного центра (однако, какого именно, можно судить только на основании дополнительных клинических данных, например, у беременной можно предположить связь с действием прогестерона); в ортостатическом тесте могут быть видны лучше из-за снижения активности более высокочастотных механизмов.

Некоторую формализацию картины ритмограммы дала Д. И. Жемайтите в серии работ конца 70-х, начала 80-х годов прошлого века (цит. по Михайлов В. М., 2002). Она выделила 6 типов ритмограмм от 1-го с преобладанием регулярных волн высокой частоты, свойственного для тренированных спортсменов с высоким функциональным состоянием, до 6-го с отсутствием видимых колебаний ритмограммы (ригидный ритм), характерного для пациентов с тяжелым соматическим состоянием (например, тяжелой сердечной недостаточностью).

## МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

За более чем полвека развития анализа ВРС было предложено множество методов математической обработки, и среднестатистический коммерческий программный пакет может на выходе предложить до сотни различных показателей,

которые нередко ставят в тупик даже опытных специалистов (Shaffer F., Ginsberg J. P., 2017).

К сожалению, существует серьезный разрыв цепочки передачи знаний от математиков до нас, медиков/физиологов: математики не понимают физиологии и рассматривают сигнал ВРС как очередной ряд цифровых значений, мы не знаем математику и статистику, поэтому до конца не понимаем ограничений применяемых методов, точного значения параметров, необходимых и достаточных условий для получения корректных данных. Отсюда происходят мифы интерпретации и ошибки, которые можно обнаружить в работах, опубликованных в серьезных рецензируемых журналах.

Поэтому главное условие применения методов математической обработки в анализе ВРС — понимание принципов расчета показателей. Оптимально — на уровне формул, минимум — на уровне упрощенного алгоритма. Благодаря таким знаниям вы всегда сможете понять, например, какие параметры нельзя использовать в случае разрыва на записи и чем их можно заменить. А главное (мы надеемся) вы не попадете в категорию людей, возводящих конкретный метод или показатель в абсолют на уровне религиозного фанатизма.

Ниже мы коротко опишем основные методы и показатели, следуя классической классификации, в основу которой положен принцип подхода к анализу сигнала. Но для начала мы хотим донести до вас одну крайне важную идею — по своей сути все методы анализа ВРС дают ответ на 3 вопроса:

- как сильно меняется ритм в течение эпохи анализа (пробы),
- как быстро меняется ритм в течение эпохи анализа (пробы),
- есть ли связь между продолжительностью RR интервала «А» и RR интервала «В», расположенного через 1, 2 или N RR интервалов.

При этом на практике чаще всего применяются методы, отвечающие на первые 2 вопроса, поскольку они позволяют понять, какова общая активность регуляции и степень участия быстрых (парасимпатических) и более медленных (симпатических, гуморальных) механизмов, т. е. оценить уровень стресса в концепции многоуровневой схемы регуляции или соотношение симпатических и парасимпатических влияний в более упрощенном варианте трактовки.

### **Параметры временной области (статистические)**

Ряд RR интервалов описывается простыми статистическими характеристиками (Malik M., 1996; Баевский Р.М. с соавт., 2002). В анализ включаются только «нормальные» RR интервалы (т.е. после исключения артефактов), что нашло отражение в названии показателей (сочетание букв «NN»). Взаимоотношение между RR интервалами играет роль только при расчете некоторых параметров и только на уровне двух последовательных RR, поэтому непрерывность сигнала не требуется (допускается исключение артефактов в середине пробы). Показатели чувствительны к количеству RR интервалов, что нужно учитывать при сравнении результатов в динамике. Согласно рекомендациям 1996 года параметры временной области рекомендованы для анализа ВРС на длительных (суточных) записях,

поскольку статистические характеристики ряда RR интервалов из нескольких сотен элементов не являются устойчивыми. Однако перечисленные ниже показатели широко используются и на коротких записях, поэтому мы их рекомендуем их применять в качестве вспомогательных средств анализа и в случаях, когда сигнал малоприспособен для спектральной оценки. Одним из значимых плюсов этих показателей является простота вычисления — достаточно минимальных навыков владения офисными пакетами типа Excel.

**RRNN (мс)** — среднее арифметическое продолжительности NN интервалов в эпохе анализа, не более чем величина, обратная ЧСС ( $ЧСС = 60000/RRNN$ ). Хотя, безусловно, никто не отменял общей закономерности, что парасимпатические влияния снижают ЧСС (т.е. вызывают увеличение RRNN), а симпатические — наоборот, было бы слишком просто оценивать вегетативный баланс только по RRNN.

**N** — общее количество NN интервалов в эпохе анализа (буквенное обозначение может отличаться в различных системах), необходимо для получения представления о сопоставимости результатов статистического анализа различных эпох. Жесткого норматива, насколько могут отличаться эпохи по N, чтобы остаться сопоставимыми, не существует, поэтому руководствуемся здравым смыслом: с сомнением относимся к результатам на эпохах менее 150–200 интервалов и различающихся в разы по количеству элементов.

**Минимальная и максимальная продолжительность NN интервала (мс)** — в различных системах буквенное обозначение может различаться; эти 2 показателя важны с точки зрения оценки качества записи. Если вы видите протокол анализа ВРС, где минимальное значение NN 300 мс и/или максимальное — 3000 мс, то нет смысла рассматривать другие показатели, поскольку в обработку явно попали артефакты. Особенно это важно, если вы получили уже готовый протокол, в котором нет ритмограммы, а только числовые результаты. На практике нужно сопоставить минимум и максимум с RRNN, а также иметь в виду, что NN больше 2000 мс — редкость даже в фоновой пробе при выраженной ваготонии, а NN менее 450–500 мс маловероятен в ортопробе у симпатикотоника.

**SDNN (мс)** — стандартное (среднеквадратичное) отклонение, представляет собой не что иное как знакомый большинству статистический показатель разброса элементов в выборке, иногда также обозначается знаком  $\sigma$ . Вычисляется по следующей формуле:

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RRNN - NN_i)^2}{(N - 1)}}.$$

Если формулу расписать словами: нужно вычислить разницу между первым RR интервалом и SDNN, возвести в квадрат, повторить эту процедуру для всех N RR интервалов в записи, просуммировать результат, поделить полученную сумму на (N - 1) и извлечь квадратный корень. Т.е. по сути SDNN показывает, насколько в среднем отличаются отдельные NN интервалы от RRNN. И пусть вас не

смушает фокус с возведением в квадрат и последующим извлечением корня — это сделано просто для компенсации того, что часть разностей в скобке будет отрицательной. Деление на  $N - 1$  обусловлено статистическими причинами, поскольку мы имеем дело с ограниченной выборкой.

Основное физиологическое значение SDNN — оно показывает общую вариабельность ритма в данной эпохе, независимо от частотного состава колебаний. Оно является полным математическим аналогом TP (см. спектральный анализ) и может его заменить в случае, если вычисление TP невозможно. При прочих равных в интерпретации работает принцип «выше SDNN — лучше».

CV (%) — коэффициент вариации NN, представляет собой стандартное отклонение, нормированное к RRNN.

$$CV = \frac{SDNN}{RRNN} \times 100\%.$$

Обоснованием применения CV послужил тот факт, что общая вариабельность ритма, как правило, снижается с повышением ЧСС (укорочением RR). Таким образом, нормирование к RRNN теоретически должно обеспечить возможность сравнения двух записей с разной средней ЧСС. На практике препятствием служит то, что зависимость SDNN от RRNN индивидуальна и подчиняется более сложным закономерностям, чем прямая пропорция в формуле выше.

RMSSD (мс) — среднеквадратичная разностная характеристика, т.е. среднеквадратичное значение разности последовательных кардиоинтервалов (станет понятнее после разбора формулы).

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (NN_{i+1} - NN_i)^2}{(N-1)}}.$$

Общая идея похожа на вычисление SDNN, только вместо вычитания значения каждого RR из RRNN его вычитают из следующего RR. В результате получаем оценку, на сколько отличаются друг от друга соседние RR интервалы. В отличие от SDNN результат зависит не только от общей вариабельности, но и от частоты колебаний. Понять принцип легко на примере: представьте 2 волны одинаковой амплитуды, 100 мс; одна волна высокочастотная и от минимума до максимума требуется всего 4 RR интервала, то есть в среднем разница между соседними интервалами (упрощенная RMSSD) будет около 25 мс; вторая волна имеет более низкую частоту и переход от минимума до максимума требует уже 10 RR — значит средняя разница между «соседями» составит 10 мс. Но обратите внимание, если мы увеличим амплитуду низкочастотной волны в 2,5 раза, а амплитуду высокочастотной оставим без изменений, то их разностные характеристики сравняются.

Таким образом, RMSSD можно рассматривать в качестве маркера высокочастотной (парасимпатической регуляции), поскольку показатель тем более чувствителен к изменению амплитуды колебания, чем выше частота этого колебания.



При невозможности расчета спектра RMSSD можно использовать вместо HF, но учитывать, что в отличие от пары SDNN-TP в данном случае нет математической связи, только корреляция. Также нельзя забывать, что низкочастотные волны высокой амплитуды также приведут к росту RMSSD, поэтому трактовать показатель нужно только в связке с SDNN. В целом, при интерпретации можно пользоваться принципом «выше RMSSD — лучше».

**pNN50 (%)** — доля NN интервалов, отличающихся от предыдущего на 50 мс и более. По своей сути показатель очень близок к RMSSD, за исключением того, что при расчете используется жесткий порог в 50 мс, что в некоторой степени ограничивает его чувствительность. Эту проблему некоторые авторы пытались решить путем внедрения производных показателей (pNN40, pNN30...). Так или иначе, физиологический смысл и трактовка pNNxx остаются фактически идентичными RMSSD без каких-либо очевидных преимуществ в информативности или помехоустойчивости.

### **Методы частотной области (спектральный анализ)**

По сути, основной способ анализа ВРС на коротких записях, с которого по большому счету началось активное распространение методики на Западе после публикации работ S. Akselrod в начале 1980-х годов (Akselrod S. et al., 1981).

В основе спектрального анализа лежит свойство периодических сигналов, открытое математиком J. B. J. Fourier в конце XVIII века. Он доказал, что по сути любую математическую функцию можно представить в виде ряда тригонометрических функций. В приложении к нашему случаю можно сказать, что любую картину периодических колебаний сердечного ритма можно представить в форме суммы синусоид различной частоты и амплитуды.

В отличие от статистических методов для вычисления спектральных характеристик используются сложные математические инструменты, поэтому во многом процесс анализа остается «черным ящиком» и часть ответственности за корректность результата лежит на разработчике конкретного программного пакета.

С нашей же стороны нужно знать ряд общих свойств и ограничений методов спектральной оценки:

1. Хотя результат спектрального анализа обычно выражают в одних и тех же показателях, описанных ниже, в реальности вычисления могут выполняться с помощью различных алгоритмов (быстрое преобразование Фурье, авторегрессионный метод, периодограммный метод Lomb). В теории на одной записи они должны давать сопоставимый результат, но на практике может быть разница, поэтому всегда следует знать, какой метод вычисления использован в конкретном случае.

2. Для всех методов необходимым требованием является сохранение непрерывности сигнала. В случае исключения из анализа части RR интервалов, расположенных в середине пробы, пропуск должен быть заполнен виртуальными RR по какому-либо математическому закону (чаще идет заполнение методом линейной интерполяции) так, чтобы фрагмент сигнала после артефакта не сместился по времени по отношению к первому фрагменту. Нужно понимать, что любая

такая интерполяция искажает результат, и длительные (десятки RR) и/или повторные разрывы сделают запись неинтерпретируемой.

3. Практически все методы нуждаются в преобразовании сигнала перед анализом, поскольку требуют равномерного ряда данных. В разделе о построении ритмограммы мы говорили, что отметка RR интервала ставится в момент регистрации соответствующего QRS комплекса на ЭКГ. Т. е. мы знаем значение RR интервала только в момент регистрации очередного QRS. Для спектрального же анализа нужно знать значения сигнала в каждой точке с интервалом, скажем, 0,1 с. Поэтому в большинстве случаев перед спектральным анализом ряд RR преобразуют, добавляя недостающие значения методом интерполяции (что также может повлиять на результат).

4. Пример, который часто приводят для демонстрации принципа спектрального анализа — разложение белого света на составляющие с помощью призмы, — является некорректным. В случае со светом при отсутствии в конкретном луче волн определенной длины (например, в результате поглощения их при прохождении через газ) на спектре появится черная полоса (нет волны — нет данных), на чем основан метод оптической спектроскопии. При математическом анализе модель пытается подобрать синусоиду под каждую доступную частоту, поэтому не нужно пытаться анализировать каждый пик на графике спектра, поскольку он может быть обязан своим происхождением не физиологическому процессу, а особенностям математического алгоритма.

5. Для оценки характеристик волны длина сигнала должна быть не менее 3 периодов этой волны. В связи с этим нужно понимать, что при сокращении времени записи по каким-либо причинам (например, техническим) в первую очередь будет теряться информация о более медленных колебаниях. А если вас интересует исключительно активность парасимпатического отдела нервной системы, то для анализа вполне хватит эпохи в 15–20 секунд, но нужно уточнить, способно ли используемое программное обеспечение корректно обработать такую ситуацию.

Первичным результатом спектрального анализа является мощность спектра в определенном диапазоне частот, которая пропорциональна квадрату амплитуды соответствующей синусоиды (или суммы синусоид) и имеет размерность  $\text{мс}^2$ .

С учетом стандартной длины эпохи (300 секунд) стандартно анализируют следующие мощности:

**HF** — мощность спектра в диапазоне высоких частот, 0,4(0,5)–0,15 Гц; соответствует эмпирическому диапазону синусовой дыхательной аритмии, однозначно признается показателем парасимпатической активности. В модели многоуровневой регуляции — активность автономного контура, обеспечивающая эффективную адаптацию с рациональным использованием ресурсов. Основная проблема возникает у лиц с глубоким редким дыханием с периодом более 8 секунд. В таком случае диапазон HF обычно оказывается «пустым». Выход из ситуации заключается в повторной записи ЭКГ при управляемом дыхании под метроном (с перио-

дикой около 4–5 секунд) или построении заключения только на основе суммарной активности в HF и LF диапазонах.

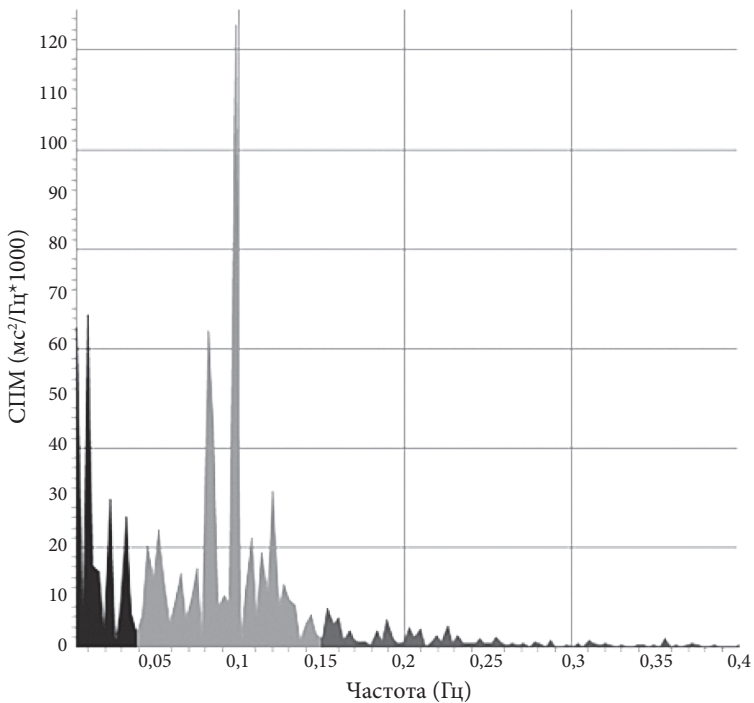


Рис. 4. Спектрограмма (график спектральной плотности мощности в зависимости от частоты. Огтенками серого показаны диапазоны интегрирования для получения описанных далее показателей мощности спектра.

Картина симпатикотонии с ярко выраженным пиком около 0,1 Гц

**LF** — мощность спектра в диапазоне низких частот, 0,15–0,04 Гц, с наиболее часто встречающимся выраженным пиком в окрестности 0,1 Гц. Физиологическое значение дискутируется, но при отсутствии проблем с глубоким дыханием, можно говорить о том, что этот показатель дает представление об активности симпатического отдела нервной системы. С точки зрения многоуровневой модели — активность сегментарной регуляции, т. е. проявление активации стрессовых механизмов, адаптация с большей стоимостью по сравнению с регуляцией на уровне автономного контура.

**VLF** — мощность спектра в диапазоне 0,04–0,003 Гц (иногда 0,04–0,015 Гц, см. пункт \*ULF), те самые колебания очень низкой частоты, на источник которых претендует множество механизмов. Проще всего рассматривать их в рамках модели многоуровневой регуляции, как механизм с очень медленной скоростью реагирования, а следовательно, не способный обеспечивать эффективную и экономичную адаптацию. Т. е. преобладание такой активности говорит о снижении адаптационных возможностей субъекта.

\**ULF* — диапазон частот, который в большинстве случаев используется только на записях суточного мониторинга ЭКГ и включает колебания с периодом более 5 минут. Однако в отечественной литературе может встречаться вариант представления результатов спектрального анализа, в котором на 5-минутной записи диапазон VLF сокращают до 0,015 Гц, а частоты 0,015–0,003 Гц трактуют как ULF (Шлык Н.И., 2011). Мы не рекомендуем такую классификацию по двум причинам: внесение путаницы в терминологию (поскольку буквенные обозначения диапазонов совпадают, а частотные границы различаются) и очень слабая позиция ULF с точки зрения корректности вычислений при стандартной длине записи.

**TP** — общая мощность спектра в диапазоне 0,4 (0,5)–0,003 Гц, отражает сумму всех регуляторных влияний, у здорового человека составляет несколько тысяч мс<sup>2</sup>. Полный эквивалент SDNN из статистических методов. Должно соблюдаться примерное равенство  $TP = SDNN^2$ .

Помимо основных 4 показателей для представления результатов спектрального анализа часто используют производные характеристики:

- доля компонентов HF, LF и VLF в процентах от TP;
- нормализованная мощность HF и LF, обычно обозначается HFnu и LFnu; вычисляется как процентная доля мощности компонента от их суммарной мощности, т. е.:

$$HFnu = \frac{HF}{(HF + LF)} \times 100\% \text{ (LFnu аналогично);}$$

- соотношение LF/HF.

Эти показатели позволяют более наглядно оценить волновую структуру и соотношение компонентов спектра. Главное, что нужно помнить: *нельзя интерпретировать эти производные показатели без информации об абсолютных значениях!*

Например, показатель LF/HF часто используют в качестве характеристики симпато-парасимпатического баланса, и значение более 2–2,5 можно считать критерием преобладания симпатических влияний. Но одно и то же значение LF/HF, равное 4, можно получить при делении 800/200 мс<sup>2</sup> (вариант человека с сохраненной вегетативной регуляцией) и 4/1 мс<sup>2</sup> (вариант при фактической денервации сердца, например, при тяжелой вегетативной нейропатии). Согласитесь, абсурдно утверждать, что регуляция обоих пациентов характеризуется симпатикотонией. На основании собственного опыта мы бы не рекомендовали анализировать какие-либо соотношения спектральных компонентов при TP менее 100 мс<sup>2</sup>, ограничиваясь заключением о выраженном снижении регуляторных влияний.

### **Анализ гистограмм по Р. М. Баевскому (вариант геометрического метода)**

Мы описываем этот метод в первую очередь как дань уважения отечественной школе анализа ВРС (Баевский Р. М., 1984). Он зародился в эпоху, когда

вычисления необходимо было делать с помощью карандаша, линейки и бумаги, поэтому содержит ряд упрощений и допущений, не вполне корректных с математической точки зрения.

Если коротко, весь диапазон возможных значений RR делят на отрезки по 0,05 с. После этого вычисляют, сколько NN интервалов попадают в каждый из отрезков, и строят столбчатую диаграмму распределения NN (гистограмму). По сути, это классический этап анализа любой статистической выборки. Отсутствует жесткое требование к непрерывности сигнала.

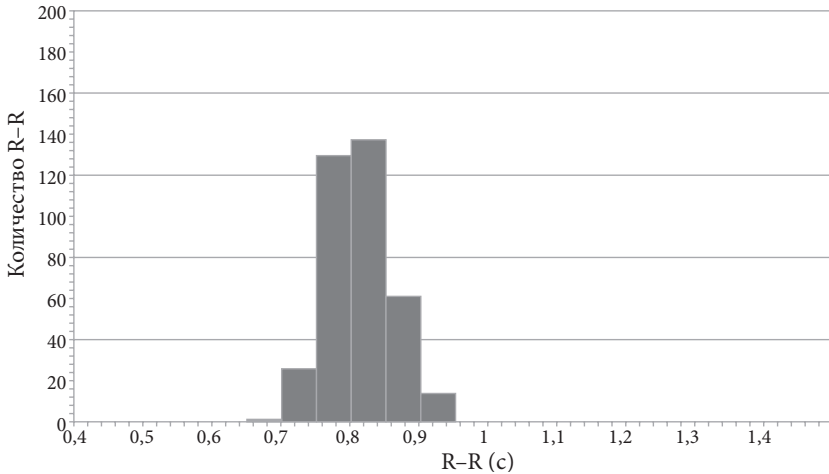


Рис. 5. Внешний вид гистограммы

В результате в классическом случае получается более или менее пирамидальная/куполообразная гистограмма, которую можно описать в следующих терминах:

**Mo (с)** — мода, показывает наиболее часто встречающиеся значения NN, т.е. представляет собой эквивалент RRNN (в случае нормального статистического распределения  $Mo=RRNN$ );

**AMo (%)** — амплитуда моды, высота самого высокого столбика гистограммы в % от общего числа NN; косвенно характеризует общую вариабельность ритма — чем больше разброс NN, тем по большему количеству столбиков они распределяются, и меньше попадут в центральный (AMo снижается), и наоборот, при уменьшении вариабельности все NN концентрируются в меньшем количестве столбиков (AMo растет), а если ритм ригидный и все NN находятся в диапазоне  $\pm 0,025$  с, то они попадут в один столбик с AMo 100%;

**MxDMn (с)** — вариационный размах, исходно вычислялся как разница между максимальным и минимальным NN; позже стали применять дополнительные математические методы, чтобы исключить NN, являющиеся случайными выбросами; так или иначе, самым простым образом характеризует общую вариабельность и может быть эквивалентом SDNN или TP;

**SI** (ИН) — стресс-индекс или индекс напряжения по Баевскому, вычисляется по формуле:

$$SI = \frac{AM_0 \times 100\%}{2 \times M_0 \times M_x DM_n}.$$

Логика проста: при стрессе уменьшается вагусный тонус, что ведет к повышению средней ЧСС (уменьшению  $M_0$ ) и снижению общего разброса кардиоинтервалов (рост  $AM_0$  и уменьшение  $M_x DM_n$ ). Итог — некий индекс, который однозначно растет с ростом стресса (напряжения регуляции). При всей простоте он работает во многих случаях, для 5-минутной записи нормой считается ИН 30–80 единиц.

Однако на практике могут быть ситуации, когда ИН не сработает, как ожидалось. Например, ИН «не различает» частотные компоненты и одинаково реагирует на рост общей вариабельности за счет волн как высокой, так и низкой частоты.

### **График Пуанкаре (скаттерграмма, вариант геометрического анализа)**

Графики Пуанкаре представляют собой диаграммы рассеяния, демонстрирующие зависимость одного параметра от другого (Tayel M. B., 2015). Например, вы можете по оси X отложить рост испытуемых, а по Y — массу тела и поставить точку на графике. Результат будет зависеть от того, в какой степени связаны между собой рассматриваемые показатели. Если между ними есть математическая линейная зависимость, то каждому значению X будет соответствовать единственное значение Y, и все точки на получившемся графике выстроятся вдоль прямой линии. Если же связь не функциональная, а корреляционная, то каждому значению X на графике может соответствовать несколько значений Y, и в итоге получится график в виде облака овальной формы. Чем сильнее корреляционная связь, тем больше полученный эллипс будет вытягиваться по одной из осей, приближаясь к прямой. При слабой связи или ее отсутствии облако будет приближаться к форме окружности (т.е. длинная и короткая оси эллипса будут практически одинаковы по длине). Интересно, что при таком построении длинная ось эллипса характеризует часть дисперсии параметров, которая обусловлена корреляционной связью между ними, а короткая — дисперсию, связанную со случайными факторами.

Применительно к ВРС построение графика Пуанкаре требует одного трюка, поскольку у нас на руках исходно только 1 параметр (RR), а нужно 2. На практике вторым параметром служит тоже значение RR, но предыдущего (или последующего) в ряду. Т.е. для отдельной точки на графике координатой по X будет RR номер n, а по Y — RR номер (n – 1).

Что это дает. С технической точки зрения появляется возможность выполнять анализ без предварительной коррекции артефактов, затрагивающих единичные RR (вставки, пропуски, артефакты экстрасистол), поскольку точки, связанные с такими RR, образуют отдельные скопления, не затрагивающие основное

облако. Но нужно понимать, что построение скаттерграммы не решит проблему турбулентности сердечного ритма после желудочковых экстрасистол. Данный метод не требует какой-либо подготовки сигнала, интерполяции пропусков и допускает анализ записи с разрывами.

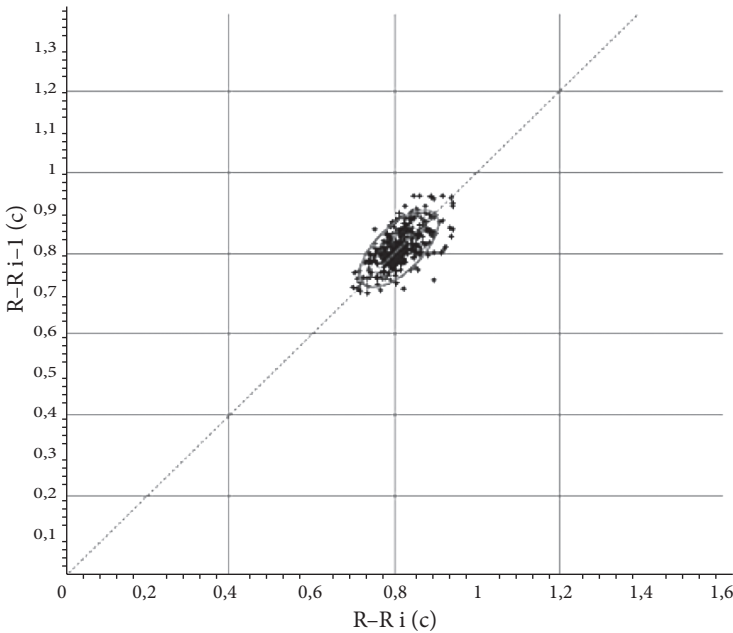


Рис. 6. График Пуанкаре: точки группируются в эллиптическое облако

Что же показывает скаттерграмма с физиологической точки зрения? То же, что и при анализе любого небиологического сигнала — корреляцию. В данном случае — зависимость следующего RR от предыдущего. При каких условиях можно наблюдать закономерную зависимость текущего RR от предыдущего? Пока идет фаза подъема или спада волны: на подъеме мы видим зависимость «чем длиннее текущий, тем длиннее предыдущий», на спаде — наоборот. А вот на пике волны зависимость ломается. Значит, чем длиннее волны, тем предсказуемее процесс «на шаг вперед». Короткие волны в этом плане больше напоминают случайный процесс — никогда не знаешь, продолжится волна еще на один шаг в том же направлении, или пойдет обратно. Т.е. при прочих равных парасимпатическая коротковолновая регуляция будет «скруглять» эллипс, нарушая корреляцию последовательных RR, а низкочастотные и очень низкочастотные колебания, напротив, «вытягивать» эллипс.

Обычно для количественной характеристики скаттерграммы используют 2 показателя:

**S (мс<sup>2</sup>)** — площадь эллипса, описывающего основное облако скаттерграммы, характеризует общую вариабельность ритма и в этом смысле является аналогом SDNN и TP;

$L/w$  — отношение длин осей эллипса; более высокочастотный процесс приводит к скруглению облака и снижению  $L/w$ . Т. е. при высокой активности вагуса соотношение будет скорее ниже, однако провести прямую аналогию показателя со спектральными или статистическими параметрами проблематично.

В заключение следует отметить, что основной недостаток скаттерграммы заключается в неоднозначности построения эллипса, описывающего облако рассеяния RR.

## НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ПОДХОДЫ К ТРАКТОВКЕ ВРС

Ситуация с нормальными значениями ВРС остается нерешенной. Многие руководства ограничиваются общими фразами о том, что базы норм следует набирать в каждой лаборатории под свои нужды.

Ситуация несколько усложняется тем фактом, что, задавшись целью набрать нормы, вы столкнетесь с проблемой, а как решить, кто же «нормален»? Можно исключить очевидную соматическую патологию, прием медикаментов. Но как быть с текущим уровнем стресса? Чтобы определить, не находится ли регуляция испытуемого под воздействием стресса нужно оценить регуляцию методом ВРС.

Тем не менее, определенные данные доступны в литературе, и мы их коротко обсудим.

На данный момент самым крупным анализом исследований ВРС с целью выработки норм остается работа D. Nunan с соавт. (2010 г.). После тщательного отбора исследований они получили композитную выборку из 21 438 здоровых субъектов. Представляем таблицу из этой публикации:

Таблица 1

### Нормальные значения показателей ВРС в покое (Nunan et al., 2010)

Показатель	Среднее значение	SD	Медиана	Размах
RRNN (мс)	926	90	933	785–1 160
SDNN (мс)	50	16	51	32–93
rMSSD (мс)	42	15	42	19–75
LF (мс <sup>2</sup> )	519	291	458	193–1 009
LFnu	52	10	54	30–65
HF (мс <sup>2</sup> )	657	777	385	82–3 630
HFnu	40	10	38	16–60
LF/HF	2,8	2,6	2,1	1,1–11,6
TP (мс <sup>2</sup> ) *	2500		2601	1024–8649
VLF (мс <sup>2</sup> ) *	1324			

\* Оценка параметров косвенным путем, поскольку они не представлены в оригинальной работе



Намного раньше ориентиры норм были также опубликованы в международных рекомендациях по анализу ВРС (Task Force, 1996 г.)

Таблица 2

Показатель	Среднее арифметическое $\pm$ SD
TP, мс <sup>2</sup>	3 466 $\pm$ 1018
LF, мс <sup>2</sup>	1 170 $\pm$ 416
HF, мс <sup>2</sup>	975 $\pm$ 203
LFnu	54 $\pm$ 4
HFnu	29 $\pm$ 3
LF/HF ratio	1,5–2,0

Безусловно, в обоих случаях к авторам есть вопросы. В первую очередь, это касается нормализованной мощности HF волн — если цитируются средние значения (первая колонка таблицы 1 и таблица 2), то сумма LFnu и HFnu должна неизбежно стремиться к 100% (для медианы это не работает, но для среднего арифметического должно).

Статистическое распределение показателей ВРС в выборке обычно не соответствует нормальному, поэтому проблематично воспользоваться сигмальным методом построения норм. Тем не менее, ориентируясь на медиану и разброс данных в таблице 1 и собственный опыт авторов можно сделать ряд важных выводов:

- У здорового человека SDNN не должно быть меньше 32 мс, что примерно эквивалентно TP не менее 1024 мс<sup>2</sup>, в противном случае следует констатировать патологическое снижение активности регуляции; более высокие значения SDNN/TP нужно трактовать «в пользу» пациента и показатели выше 51 мс/2600 мс<sup>2</sup> оценивать как «выше среднего», то есть хороший регуляторный резерв; фактически достижимой при синусовом ритме является мощность порядка 45 000 мс<sup>2</sup>, однако это крайняя редкость, и при цифрах подобного порядка следует в первую очередь перепроверить качество записи.
- Суммарная мощность спектра в диапазонах HF и LF не должна быть ниже 275 мс<sup>2</sup>, в противном случае следует констатировать выраженное снижение автономной регуляции.
- К данным по соотношению LF/HF в таблице 1 необходимо отнестись настороженно, поскольку они противоречат другим показателям в таблице и здравому смыслу. При оптимальной регуляции мощность HF преобладает над LF, и соотношение составляет менее 1. Значения более 2,0 следует рассматривать как симпатическую активацию (симпатикотонию).
- Данные по мощности VLF носят косвенный характер, поскольку в западной традиции этот диапазон часто игнорируют. Мы рекомендуем следовать мнению российских экспертов, согласно которым доля VLF при оптимальной регуляции не должна превышать 30%. Это хорошо укладывается в концепцию многоуровневой регуляции: очень медленные колебания не должны преобладать.

Важным этапом анализа ВРС является оценка динамики показателей при выполнении ортостатической пробы.

Наиболее рациональным мы считаем подход, основанный на общей модели стресса. Переход в ортостаз можно рассматривать как классическую модель физиологического стресса. При этом пусковые механизмы связаны с базовыми функциями жизнеобеспечения (поддержание адекватного кровоснабжения головного мозга), поэтому реакция не зависит от субъективных факторов со стороны пациента.

Трактовать показатели ВРС в ортостазе необходимо относительно фоновой пробы, подразумевая, что с одной стороны уровень стресса должен увеличиться, а с другой — организм не должен истратить все резервы регуляции на решение такой незначительной задачи.

Ожидаемую картину изменения регуляции при физиологической реакции можно охарактеризовать следующим образом:

- Показатели общей ВРС (SDNN, TP) чаще всего снижаются, их прирост может быть связан с выраженной активацией симпатического отдела нервной системы.
- Показатели быстрой регуляции (RMSSD, HF) снижаются в подавляющем большинстве случаев, степень снижения зависит от исходного состояния и также отражает экономичность работы регуляции.
- Соотношение LF/HF практически всегда растет, прирост менее 2 раз от фоновой пробы можно считать показателем недостаточной реактивности симпатического отдела нервной системы, более 10 — избыточной.
- Доля очень низкочастотных колебаний нередко нарастает, чаще всего за счет уменьшения мощности HF и LF, а не за счет прироста именно VLF. Явное преобладание VLF компонента в ортостазе свидетельствует о несостоятельности более быстрых компенсаторных механизмов.

## **ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА ВРС В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Как в случае здорового состояния, так и в случае болезни при анализе ВРС важное место отводится анализу резервов регуляции, сбалансированности отделов ВНС, их устойчивости и реактивности. На основании этих показателей возможно строить количественную оценку состояния регуляторных систем, прогнозирование течения болезни, введение пациента и при необходимости внесение коррективов в терапию. С одной стороны, методика ВРС является в достаточной мере персонифицированной технологией, позволяющая анализировать тонкие изменения ресурсов регуляции в динамике, насколько они адекватны или нет. Однако физиология реакций регуляции при различных заболеваниях обладает в достаточной мере общими чертами течения патологического процесса. Важно

понимать, что ВРС оценивает состояние ВНС на момент исследования и ее регулирующая, как и любая другая функция, обладает краткосрочными и долгосрочными изменениями.

В психоневрологической практике встречается большое количество заболеваний, сопровождающихся всевозможными вегетативными расстройствами разной степени, представляя собой часто встречаемый феномен как в общемедицинской практике, так и в популяции в целом, что делает необходимым применение ВРС в дифференциальной диагностике.

### **Панические атаки**

Наиболее распространенное тревожное расстройство, характеризующееся повторяющимися и неожиданными паническими атаками (ПА). Вопрос природы происхождения ПА в настоящее время все также остается дискуссионным. По данным эпидемиологических исследований хронитизация пациентов с ПА составила 13,2% и в большей мере приходится на женское население (de Jonge P. et al., 2016). В МКБ-10 ПА соответствует рубрике (F41.0).

Клиническая картина ПА состоит из множества психовегетативных симптомов: учащенное сердцебиение, тахикардия, потливость, дрожь, одышка, дыхание по типу гипервентиляции, боль в груди/желудке, ощущение страха, испуга и т.д. (Hasan M. K., Mooney R. P., 1986). Манифестация панических расстройств чаще приходится на молодой возраст. Ухудшение состояния существенно осложняет качество жизни и дальнейший прогноз развития заболевания среди лиц молодого возраста, приводя к социальной дезадаптации и хронитизации больного. Первоначально пациенты с ПА чаще всего обращаются за медицинской помощью к специалистам общей практики, затем к кардиологам, гастроэнтерологам и только в последствии попадают к неврологам и психиатрам. Несвоевременное обращение к специалистам психоневрологического профиля только осложняет клиническую картину состояния, снижая комплаентность пациентов к терапии.

Также характерным для ПА является высокий уровень коморбидных состояний, что в случае прогрессирования заболевания ухудшает прогноз и снижает вероятность ремиссии (Воробьева О. В., 2008). Известно, что при ПА повышается риск развития депрессивных и тревожно-фобических расстройств (de Jonge P. et al., 2016).

Симптомы ПА часто имеют общие черты как при инфаркте миокарда и стенокардии (Machado S., 2013). С прогрессированием заболевания повышается риск развития последующей ишемической болезни сердца (ИБС), однако прямая взаимосвязь между ПА и ИБС остается слабой (Tully P. J. et al., 2015). Снижение ВРС является одним из наиболее значимых клинических показателей фатальной сердечной аритмии у пациентов с инфарктом миокарда. Кроме того, снижение ВРС наблюдается у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами (Chalmers J. A. et al., 2014; Clamor A. et al., 2019; Mestanikova A. et al., 2019; O'Neil A. et al., 2019).

Одним из надежных и неинвазивных методов оценки состояния напряженности вегетативной системы, а также степени влияния центральных отделов на нижележащие уровни служит спектральный анализ variability сердечного ритма с применением функциональных проб. Одной из более информативных проб является ортостатическая, т.к. на этой пробе происходит изменение частоты сердечных сокращений, используемое в анализе как интегративный показатель. При ПА наблюдается снижение variability частоты сердечных сокращений и увеличение variability интервала QT на ЭКГ.

Как отмечалось ранее, половина дня (утро/вечер), когда было проведено исследование, влияет на результаты исследования, поскольку реактивность ВНС на физиологическую нагрузку в течение дня может отличаться. Также важно учитывать пол, род деятельности, наличие иных заболеваний, эмоционально-аффективное состояние, длительность и тяжесть ПА.

Психический стресс вызывает более выраженный вегетативный дисбаланс у пациентов с ПА, что отражает комплексное нарушение нервно-сердечной и эмоциональной целостности. По данным последних исследований, при ПА выявляется более высокое соотношение LF/HF в фазе стресса, но не в фазе покоя (Choi K. W. et al., 2019), такое соотношение связывают с симпатической модуляцией (Reyes G. A., et al., 2013). Пациенты с ПА известны своим дисбалансом ВНС с чрезмерной активностью симпатической нервной системы, в то время как парасимпатический отдел значительно угнетается. ПА чаще всего характеризуются преобладанием симпатикотонии в сочетании с высоким напряжением системы и снижением тонуса блуждающего нерва. Таким образом, у пациентов с паническими расстройствами может наблюдаться нарушение симпатовагального баланса по сравнению со здоровым контролем. (Wang S. M. et al., 2013). Как правило, женщины имеют более высокие общие HF параметры и более низкие LF и LF/HF, чем мужчины (Voss A. et al., 2015).

Дисбаланс отделов ВНС может достигать своего пика во время сна; это подтверждается тем фактом, что примерно половина пациентов с ПА сообщают, что испытывают приступы паники во сне (Krystal et al., 1991). В настоящее время только 24-часовой контроль ВРС способен обнаружить эту аномалию. Соответственно, у пациентов с ПА во время сна обнаруживается более выраженное снижение ВРС (Yeragani V. K. et al., 1998; Aikins D. E., Craske M. G., 2008).

Также сообщается об изменениях ВРС после курса фармакотерапии. Регистрируется значительное снижение на коротких записях LF/HF после лечения антидепрессантами (Choi R. W. et al., 2019). Подобное наблюдение может быть многообещающим биомаркером ответа на лечение антидепрессантами. Использование ВРС для прогнозирования реакции на лекарственную терапию обладает высокой перспективой, но требует дальнейшего изучения.

Общая картина состояния ВНС демонстрирует более высокую или нерегулируемую активацию ВРС при ПА в покое и во время ортостатической нагрузки по сравнению со здоровым контролем. Также такое состояние вегетативной системы показывает возможную связь между уровнем тяжести тревожного заболевания

и симпатическим балансом, потенциально способствуя неблагоприятному прогнозу развития сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти.

### Эпилепсия

Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией является закономерным следствием длительного течения заболевания (Рублева Ю. В. и соавт., 2018; Монахова А. В. и соавт., 2019). Отклонения состояния сердечно-сосудистой системы варьируются от отклонений в вариабельности сердечного ритма до развития изменения интервала QT (укорочение или удлинение), тахикардий, трепетания/фибрилляций предсердий, фибрилляции желудочков, брадикардий, асистолий, развивающихся в постприступном периоде, и внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (Рублева Ю. В. и соавт., 2018). Существует прямая корреляция между тяжестью и длительностью течения эпилепсии и наличием кардиальных осложнений (Монахова А. В. и соавт., 2019).

Специфические особенности вегетативного обеспечения деятельности при эпилепсии характеризуются увеличением активности симпатического отдела ВНС и уменьшения мощности регуляторных влияний (Карлов В. А., 2012, 2013; Зорин Р. А. и соавт., 2017). При длительно текущей резистентной эпилепсии формируется хроническая дисфункция ВНС и, как следствие, формируется высокая вероятность к нарушениям сердечного ритма.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что пациенты с эпилепсией могут быть предрасположены к острым эпилептогенным нарушениям вегетативной функции и последующим сердечным осложнениям (Карлов В. А., 2012, 2013; Рублева Ю. В. и соавт., 2017). Развитие вторичных расстройств может быть следствием влияния приступов в изменении сердечной микроструктуры, генетической предрасположенности, а также последствия противосудорожной терапии, оказывающих влияние на состояние ВНС (Карлов В. А., 2013; Рублева Ю. В. и соавт., 2017, 2018; Монахова А. В. и соавт., 2019). Тем не менее, степень и характер последствий эпилептогенных нарушений ритма сердца чаще бывают доброкачественными, но в некоторых случаях сердечная недостаточность может играть ведущую роль в патогенезе внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (SUDEP). Нарушения сердечного ритма и проводимости являются ведущими маркерами в возникновении SUDEP и связаны с сердечными аритмиями (Рублева Ю. В. и соавт., 2018). У пациентов с эпилепсией синдром внезапной смерти встречается в 20 раз чаще по сравнению со здоровой контрольной группой (Монахова А. В. и соавт., 2019). В момент эпилептических приступов у большей части пациентов возникают кардиореспираторные изменения сердечного ритма и угнетение дыхания. Причиной возникновения кардиореспираторной патологии считается дисрегуляция деятельности ВНС в связи с вовлечением центров системы в эпилептическую активность. Сердечно-легочные осложнения — наиболее вероятный фактор риска развития SUDEP. В патофизиологии SUDEP наиболее значимо своевременное выявление асистолии и фибрилляции желудочков, развивающиеся непосредственно после

приступа (Монахова А. В. и соавт., 2019). Прогнозирование на основании изменений сердечного ритма может изменить подходы к лечению и возможно предотвратить SUDEP.

В случае эпилепсии с частичными припадками регистрируются периоды продолжительных высокоамплитудных колебаний сердечного ритма в состоянии бодрствования, что, возможно, связано с нарушением влияний переднего мозга на сердечно-сосудистую регуляцию. У детей с эпилепсией выявленная аритмия часто является следствием дисфункции ВНС, которая развивается вследствие нарушения координации центров вегетативного контроля сердца в головном мозге (Монахова А. В. и соавт., 2019).

В своих работах Т. Tomson и соавт. выявили закономерное снижение ВРС в ночное время у больных с височной эпилепсией по сравнению со здоровым контролем (Монахова А. В. и соавт., 2019). Снижение ВРС возможно трактовать как дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, что также подтверждает дисфункцию вегетативных сердечно-сосудистых рефлексов у пациентов с эпилепсией. Недостаточность кардиорегуляторного центра приводит к увеличению желудочкового автоматизма и регистрируется как снижение variability сердечного ритма, повышая вероятность развития аритмии. Эти данные могут являться в последующем диагностическим маркером, т. к. SUDEP чаще регистрируется в ночное время (Рублева Ю. В. и соавт., 2018).

У больных с рефрактерной эпилепсией на фоне приема карбамазепина при исследовании сердечно-сосудистых рефлексов регистрируется повышение variability сердечного ритма. (Рублева Ю. В. и соавт., 2018; Монахова А. В. и соавт., 2019). При приеме карбамазепина стандартные отклонения кардиоинтервалов значительно ниже, низкий уровень энергопотребления частоты и понижен коэффициент мощности высокой частоты, чем у здоровых (Рублева Ю. В. и соавт., 2018). Evrengul H. и соавт. (2005), зарегистрировали увеличение мощности низкой частоты и симпатического тонуса у пациентов. Важно отметить что данные относительно влияния карбамазепина на variability сердечного ритма противоречивы и требуют индивидуального подхода в анализе состояния пациента.

Важно отметить, что далеко не все пациенты с генерализованными приступами предрасположены к развитию синдрома SUDEP. Понимание причин его развития крайне важно для раннего выявления групп риска, оказания своевременного углубленного кардиологического обследования и развития подходов для его предотвращения.

Примечательно то, что, как и во всех других психоневрологических заболеваниях сложного генеза, данные литературы по ВРС при эпилепсии достаточно противоречивы, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения факторов риска, патогенетических механизмов, характера изменений сердечного ритма и роли противозлептической терапии в возникновении кардиальных нарушений ритма и проводимости сердца, что в последующем позволит сформировать профилактику нарушений сердечной функции при эпилепсии.

## Нервная анорексия

Нервная анорексия (НА) является серьезным психиатрическим заболеванием с одним из самых высоких показателей смертности по сравнению с другой психической патологией — 5,1 случаев на 1000 человек в год (Arcelus J. et al., 2011; Smith A.R. et al., 2018). Большинство случаев манифестируют в подростковом возрасте и имеют тенденцию к затяжному и хроническому течению (Strober M. et al., 1997; Steinhausen H.C. et al., 2008; Peterson K., Fuller R., 2019). Пациенты с НА обычно имеют низкий вес в сочетании с самоиндуцированным голоданием и сильным страхом набрать вес. Тем не менее, диагностика НА может быть трудной, потому что пациенты могут отрицать свое заболевание и не считают свое поведение и проблемы с образом тела нездоровыми (Пичиков А. А. и соавт., 2019; Саломатина Т. А. и соавт., 2019).

По результатам единственного на данный момент проведенного пилотного исследования анализа ВРС у пациентов с нервной анорексией (НА) с применением статистических и спектральных показателей не было выявлено существенных различий вегетативной регуляции между группами НА и контроля в состоянии покоя, т. к. в состоянии покоя у них сохраняется достаточный резерв, чтобы компенсировать эти отклонения (Ахмерова Л. Р. и соавт., 2019).

Также в двух выделенных группах выявлена особенность, имеющая важное клиническое значение: при проведении ортостатической пробы активность вегетативной регуляции у пациентов с анорексией оказалась значимо ниже, это коснулось показателей, отражающих как общую регуляцию ( $p < 0,05$  SDNN; CV; TP), так и активность преимущественно парасимпатического отдела ВНС ( $p < 0,05$  RMSSD, pNN50, HF) (Ахмерова Л. Р. и соавт., 2019). Проведение ортостатической пробы является необходимым этапом обследования пациенток с НА, поскольку именно на фоне этой функциональной нагрузки удастся выявить снижение адаптационного механизма. Следует отметить, что выявленные различия активности регуляции в ортостатическом положении нельзя объяснить простой зависимостью функции разброса RR интервалов от среднего их значения, поскольку достоверные различия статистических и спектральных показателей ВРС наблюдаются при практически идентичных значениях средней ЧСС (среднего RR интервала). Полученные результаты подтверждают необходимость более глубокого понимания патогенетических механизмов НА.

## Депрессия

Установлено, что у пациентов с депрессивными расстройствами на фоне влияния стресс-фактора повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Zhang Y. et al., 2020; Tobaldini E. et al., 2020). Анализ ВРС позволяет дать количественную оценку активности, взаимодействия отделов ВНС и отразить степень дисфункции ВНС, связанной с депрессивным расстройством и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Изменения в вегетативной нервной системе часто способствуют снижению вагусного контроля (Tobaldini E. et al., 2020). Значительное количество исследований

показали снижение ВРС и парасимпатического индекса, полученные как при анализе временных, так и частотных показателей у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами (Jangpangi D. et al., 2016; Koch C. et al., 2019; Nahshoni E. et al., 2004; Sgoifo A. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2020).

Современные данные подтверждают влияние пола на взаимосвязь между депрессивными симптомами и сердечно-вегетативной дисфункцией. Депрессия среди женщин по сравнению с мужчинами в два раза чаще развивается в течение всей жизни (Seedat S. et al., 2009; Bromet E. et al., 2011). Кроме того, женщины, проявляют больше соматических симптомов депрессии, чем мужчины. Половые различия проявляются не только с точки зрения распространенности, но и с точки зрения особенностей течения заболевания. В частности, имеются данные о преобладании высокого вагусного тонуса (опосредующий кардиальный контроль) среди женщин по сравнению с мужчинами с депрессивным расстройством (Chambers A., Allen J. J. B., 2007; Tobaldini E. et al., 2020). Стоит отметить, что половые различия в ВРС также регистрируются и в нормальной популяции (Koenig J., Thayer J. F., 2016), женщины демонстрируют большую вагусную модуляцию. Однако эти различия исчезают с возрастом, особенно в возрастной группе 55–64 лет (Voss A. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2020).

Оценка вегетативного контроля с помощью пассивного тилт-теста молодых людей при первом эпизоде тяжелой депрессии без каких-либо сопутствующих психических расстройств показала значительный низкий уровень ВРС при пассивной ортостатической пробе среди молодых мужчин (Zhang Y. et al., 2020). В то время как у женщин с депрессивным расстройством не было выявлено никаких существенных изменений в вегетативной функции. Авторами сообщается более устойчивая связь депрессивных симптомов с плохим сердечным вагусным контролем и симпатическим преобладанием среди мужчин с депрессией, чем у женщин (Garcia R. G. et al., 2012; Chen et al., 2010). Подобное состояние половых различий в кардиальной дисфункции у депрессивных пациентов возможно интерпретировать исходя из нейровисцеральной интеграционной модели, исходя из которой, уменьшение объема серого вещества в вентромедиальной префронтальной коре (vmPFC) было обнаружено у пациентов мужского пола с большим депрессивным расстройством без проведения фармакотерапии, но не у женщин (Yang Z. et al., 2017; Zhang Y. et al., 2020).

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований, чтобы лучше понять половые различия в кардиальном вегетативном контроле депрессивных пациентов. Этот подход может дать новое понимание этиопатогенеза депрессии.

Все вышеописанные данные свидетельствуют о необходимости более подробного и тщательного анализа ВРС в оценке регуляции ВНС.

Как мы можем увидеть, снижение ВРС является широко признанным прогностическим фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых нарушений, а также летального исхода. Наконец, исследования влияния роли ВНС в формировании мультифункциональных расстройств имеет фундаментальное значение



не только для выяснения биологических основ связи сопутствующего заболевания и сердечно-сосудистых расстройств, но и для разработки альтернативных методов лечения, где блуждающий нерв может являться перспективной мишенью в нейромодуляции.

### Список литературы

1. *Ахмерова Л. Р., Фомин Ф. Ю., Пичиков А. А., Саломатина Т. А., Андреев Е. В.* Особенности variability сердечного ритма у пациентов с нервной анорексией. Тезисы научно-практической конференции «Функциональная Диагностика – 2019».
2. *Баевский, Р. М., Иванов, Г. Г., Чирейкин, Л. В., Гаврилушкин, А. П. и др.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). Вестник аритмологии. 2002; 24: 66.
3. *Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З.* Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М, 1984: 39–93.
4. *Воробьева О. В.* Паническое расстройство — принципы терапии. РМЖ. 2008; 16(6): 362–365.
5. *Жемайтис Д. И.* Вегетативная регуляция синусового ритма сердца у здоровых и больных. Анализ сердечного ритма. 1982: 22–32.
6. *Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М., Куликова Н. А.* Механизмы вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности у здоровых людей и больных эпилепсией. Доктор.Ру. 2017; 1(130): 35–40.
7. *Карлов В. А.* Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 5: 108–113.
8. *Карлов В. А., Гнездицкий В. В., Деряга И. Н., Глейзер М. А.* Эпилепсия и функциональная организация вегетативной нервной системы. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113(8): 4–9.
9. *Мамалыга М. Л.* Применение инновационных технологий при изучении церебральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы: Научные и учебно-методические рекомендации. 2015: 9–11.
10. *Михайлов В. М.* Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново. 2002; 183.
11. *Монахова А. В., Якшина А. Ю., Белоусова Е. Д.* Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2019; 14(2): 18–22.
12. *Пичиков А. А., Попов Ю. В., Яковлева Ю. А., Ананьева Н. И., Саломатина Т. А., Ахмерова Л. Р., Андреев Е. В.* Динамика нарушений interoception у пациенток с нервной анорексией в процессе лечения. Обзорение психиатрии и медицинской психологии. Исследования. 2019; 4–2: 68–77.
13. *Рублева Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М., Бурд С. Г.* Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9(4): 50–63. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.
14. *Рублева Ю. В., Сердюк С. Е., Терян Р. А., Давтян К. В., Бурд С. Г., Драпкина О. М.* Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией в иктальном периоде: частота возникновения, предикторы развития. Российский кардиологический журнал. 2018; 7: 26–31. URL: doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-26-31.
15. *Саломатина Т. А., Вассерман М. В., Вассерман Е. Л., Попова А. О.* Клинико-психолого-морфологическое исследование девочек-подростков с нервной анорексией: особен-

ности функциональной асимметрии и управляющих функций (предварительные результаты). XVII Мнухинские чтения. Научная конференция с международным участием «Организация детской психиатрической помощи: история и современные тенденции развития», 7 ноября 2019 года: Сборник статей. СПб: ЭкслибрисПринт, 2019: 147–153.

16. Шлык Н. И. Анализ variability сердечного ритма при ортостатической пробе у спортсменов с разными преобладающими типами вегетативной регуляции в тренировочном процессе. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. 2011: 348–369.
17. Aikins D. E., Craske M. G. Sleep-based heart period variability in panic disorder with and without nocturnal panic attacks. *Journal of anxiety disorders*. 2008; 22(3): 453–463.
18. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A., Shannon D. C., Berger A. C., Cohen R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213(4504): 220–222.
19. Arcelus J., Mitchell A. J., Wales J., Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011; 68(7): 724–731.
20. Besson C., Saubade M., Gremeaux V., Millet G. P., Schmitt L. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque: méthodes, limites et exemples cliniques. Heart rate variability: methods, limitations and clinical examples. *Rev. Med. Suisse*. 2020; 16(701): 1432–1437.
21. Bromet E., Andrade L. H., Hwang I., Sampson N. A., Alonso J., de Girolamo G., de Graaf R., Demyttenaere K., Hu C., Iwata N., Karam A. N., Kaur J., Kostyuchenko S., Lépine J., Levinson D., Matschinger H., Mora M. E. M., Browne M. O., Posada-Villa J., Viana M. C., Williams D. R., Kessler R. C. Cross-national epidemiology of DSMIV major depressive episode. *BMC Med* 9, 90. 2011. URL: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>.
22. Chalmers J. A., Quintana D. S., Abbott M. J. A., Kemp A. H. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2015; 5: 1–11.
23. Chambers A. S., Allen J. J. B. Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: implications for differential cardiovascular mortality. *Biol. Psychol.* 2007; 75: 32–36. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.11.001>.
24. Choi K. W., Jang E. H., Kim A. Y. et al. Heart rate variability for treatment response between patients with major depressive disorder versus panic disorder: a 12-week follow-up study. *J. Affect. Disord.* 2019; 246: 157–165.
25. Clamor A., Sundag J., Lincoln T. M. Specificity of resting-state heart rate variability in psychosis: a comparison with clinical high risk, anxiety, and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2019; 206: 89–95.
26. Diveky T., Prasko J., Kamaradova D. et al. Comparison of heart rate variability in patients with panic disorder during cognitive behavioral therapy program. *Psychiatr. Danub.* 2013; 25(1): 62–67.
27. Garcia R. G., Zarruk J. G., Guzman J. C., Barrera C., Pinzon A., Trillos E., Lopez-Jaramillo P., Morillo C. A., Maior R. S., Diaz-Quijano F. A., Tomaz C. Sex differences in cardiac autonomic function of depressed young adults. *Biol Psychol.* 2012; 90: 179–185. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.03.016>.
28. Hasan M. K., Mooney R. P. Panic disorder: a review. *Compr Ther.* 1986; 12(8): 3–7.
29. Jangpangi D., Mondal S., Bandhu R., Kataria D., Gandhi A. Alteration of Heart Rate Variability in Patients of Depression. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10: CM04–CM06. doi:10.7860/JCDR/2016/22882.9063/.
30. Koch C., Wilhelm M., Salzmann S., Rief W., Euteneuer F. A meta-analysis heart rate variability in major depression. *Psychol Med.* 2019; 49: 1948–1957. doi.org/10.1017/S0033291719001351.

31. Koenig J., Thayer J.F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 64: 288–310. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007>.
32. Machado S., Sancassiani F., Paes F., Rocha N., Murillo-Rodriguez E., Nardi A. E. Panic disorder and cardiovascular diseases: an overview. *Int. Rev. Psychiatry.* 2017; 29(5): 436–444. doi:1.1080/09540261.2017.135754.
33. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 1996; 1(2): 151–181.
34. Mestanikova A., Mestanik M., Ondrejka I. et al. Complex cardiac vagal regulation to mental and physiological stress in adolescent major depression. *J. Affect. Disord.* 2019; 249: 234–241.
35. Murphy C., Lazzara R. Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2016; 46(1): 9–18.
36. Nahshoni E., Aravot D., Aizenberg D., Sigler M., Zalsman G., Strasberg B., Imbar S., Adler E., Weizman A. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics.* 2004; 45: 129–134. URL: <https://doi.org/10.117>.
37. Nunan D., Sandercock G. R. H., Brodie D. A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010; 33: 1407–1417.
38. O'Neil A., Taylor C. B., Hare D. L. et al. The relationship between phobic anxiety and 2-year readmission after acute coronary syndrome: what is the role of heart rate variability. *J. Affect. Disord.* 2019; 247: 73–80.
39. Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research.* 2000; 45(1): 177–184.
40. Tully P. J. et al. Panic disorder and incident coronary heart disease: a systematic review and meta-regression in 1 131 612 persons and 58 111 cardiac events. Cambridge University Press. *Psychological Medicine.* 2015: 1–12. doi:10.1017/S0033291715000963.
41. Persson H., Ericson M., Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure.* 2007; 16: 504–508.
42. Reyes G. A., Langewitz W., Mulder L. J., van Roon A., Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013; 50(5): 477–487.
43. Seedat S., Scott K. M., Angermeyer M. C., Berglund P., Bromet E. J., Brughra T. S., Demyttenaere K., de Girolamo G., Haro J. M., Jin R., Karam E. G., Kovess-Masfety V., Levinson D., Medina Mora M. E., Ono Y., Ormel J., Pennell B.-E., Posada-Villa J., Sampson N. A., Williams D., Kessler R. C. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009; 66: 785–795. URL: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>.
44. Sgoifo A., Carnevali L., Alfonso M. de los A.P., Amore M. Autonomi dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress.* 2015; 18: 343–352. doi:10.3109/10253890.2015.1045868.
45. Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health.* 2017; 5: 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
46. Smith A. R., Zuromski K. L., Dodd D. R. Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol.* 2018; 22: 63–67.
47. Steinhausen H. C., Grigoriou-Serbanescu M., Boyadjieva S., Neumarker K. J., Winkler Metzke C. Course and predictors of rehospitalization in adolescent anorexia nervosa in a multisite study. *Int. J. Eat. Disord.* 2008; 41(1): 29–36.
48. Strober M., Freeman R., Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *Int. J. Eat. Disord.* 1997; 22(4): 339–360.

49. *Tayel M.B., AlSaba E.I.* Poincaré plot for heart rate variability. *International Journal of Biomedical and Biological Engineering.* 2015; 9(9): 708–711.
50. *Thayer J.F., Hansen A.L., Saus-Rose E., Johnsen B.H.* Heart rate variability, self-regulation and the neurovisceral model of health. *Ann. Behav. Med.* 2009; 37: 141–153.
51. *Tobaldini E., Carandina A., Toschi-Dias E. et al.* Depression and cardiovascular autonomic control: a matter of vagus and sex paradox. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 116: 154–161. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.06.029.
52. *Voss A., Schroeder R., Heitmann A., Peters A., Perz S.* Short-term heart rate variability — influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0118308. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>.
53. *Voss A., Schroeder R., Heitmann A., Peters A., Perz S.* Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0118308.
54. *Wang S. M., Yeon B., Hwang S. et al.* Threat-induced autonomic dysregulation in panic disorder evidenced by heart rate variability measures. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2013; 35(5): 497–501.
55. *Yang Z., Peng Z., Ma Xiaojuan, Meng Y., Li M., Zhang J., Song X., Liu Y., Fan H., Zhao L., Deng W., Li T., Ma Xiaohong.* Sex differences in the clinical characteristics and brain gray matter volume alterations in unmedicated patients with major depressive disorder. *Sci. Rep.* 2017; 7: 2515. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02828-4>.
56. *Yeragani V. K., Sobolewski E., Igel G., Johnson C., Jampala V. C., Kay J., Hillman N., Yeragani S., Vempat S.* Decreased heart period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry research.* 1998; 78(1–2): 88–89.
57. *Zhang Y., Zhou B., Qiu J., Zhang L., Zou Z.* Heart rate variability changes in patients with panic disorder. *J. of Affective Disorders.* 2020; 267: 297–306.

### **Список сокращений:**

ВНС — вегетативная нервная система

ВРС — вариабельность ритма сердца

ИБС — ишемическая болезнь сердца

НА — нервная анорексия

ПА — панические атаки

ПР — паническое расстройство

SUDEP — внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии