

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.12–008.46+616.127–004]:616.12–008.31–073.7:612.172.2

**ПОБИВАНЦЕВА**  
**Наталья Фадеевна**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНОТРОПНОЙ  
ФУНКЦИИ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ИХ  
ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно, 2014

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Снежицкий Виктор Александрович**,  
доктор медицинских наук, профессор; ректор  
УО «Гродненский государственный медицинский  
университет»

Официальные оппоненты: **Пристром Андрей Марьянович**,  
доктор медицинских наук, профессор; заведующий  
кафедрой кардиологии и ревматологии  
ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

**Лис Михаил Александрович**,  
доктор медицинских наук; профессор кафедры  
пропедевтики внутренних болезней  
УО «Гродненский государственный медицинский  
университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена  
дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 23 декабря 2014 года в 12.00 часов на заседании совета  
по защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный  
медицинский университет» по адресу 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80;  
тел.: (0152) 43 36 87, e-mail: mailbox@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский  
государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 19 ноября 2014 года

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



М.А.Добродей

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время наблюдается рост числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая является осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболевания, высокой частотой госпитализаций в связи с декомпенсацией течения, развитием тромбоэмболических осложнений, нарушений ритма сердца, риском внезапной сердечной смерти и увеличением общей смертности [ESC Guidelines, 2012].

Многочисленные клинические исследования демонстрируют зависимость сердечно-сосудистых событий от нарушения нейровегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности, в оценке которого ведущая роль принадлежит методу вариабельности сердечного ритма (ВСР). Нарушение ВСР предопределяет неблагоприятный прогноз для ССЗ. Однако в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС), которое связано с подстройкой к метаболическим нуждам, функциональной активности, с компенсаторными реакциями на отклонения в вегетативной регуляции, важное значение имеет циркадная организация сердечно-сосудистой деятельности [Watanabe E., Arakawa T., 2007].

В литературе широко представлены результаты хронобиологических исследований в кардиологии, но недостаточно информации об особенностях циркадных ритмов сердечной деятельности и ее нейровегетативного обеспечения у пациентов с ХСН. Нейрогуморальная активация, ремоделирование миокарда, автономная дисрегуляция работы сердца при ХСН патогенетически взаимосвязаны, что делает возможным использование ряда параметров не только для диагностики сердечной недостаточности, но и для характеристики функционального состояния и прогностической оценки. Настоящее исследование посвящено изучению циркадных ритмов показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ВСР, выявлению их прогностических возможностей в оценке риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС).

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с научными программами (проектами), темами.** Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям прикладных научных исследований в кардиологии, посвященным ранней диагностике болезней системы кровообращения и профилактике их осложнений в рамках Государственной программы «Кардиология» на 2011 – 2015 годы от 4.03.2011 № 268.

**Целью** настоящего исследования явилось выявление особенностей циркадных ритмов показателей хронотропной функции, вариабельности ритма сердца и определение их прогностического значения в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

**Задачи исследования:**

1. Изучить циркадные ритмы показателей ЧСС у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

2. Оценить циркадные ритмы временных и спектральных показателей ВСР у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

3. Определить показатели нелинейного анализа ВСР и их прогностическое значение у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

4. Выявить прогностические возможности циркадных ритмов показателей ВСР в оценке риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

**Объектом исследования** явились пациенты с ИБС стабильной стенокардией напряжения (ССН) функциональный класс (ФК) II–III преимущественно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–III степени с ХСН ФК I–III (преимущественно ХСН с сохраненной систолической функцией сердца) и без ХСН, а также практически здоровые лица.

**Предмет исследования** – показатели хронотропной функции и вариабельности ритма сердца и их циркадных ритмов.

**Научная новизна:**

1. Впервые представлено нарушение суточного ритма ЧСС у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, характеризующееся снижением циркадного индекса (ЦИ), снижением амплитуды ритма ЧСС, уменьшением количества всплесков ЧСС в период ночного сна.

2. Впервые выявлено рассогласование нейровегетативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой деятельности у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, характеризующееся нарушением хроноструктуры параметров ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния на ритм сердца.

3. Впервые определена взаимосвязь циркадных характеристик показателей ВСР с уровнем мозгового натрийуретического пептида и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

4. Предложен новый способ оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН ишемической этиологии с помощью определения циркадных параметров ЧСС и ВСР.

5. Предложен новый способ оценки риска прогрессирования ХСН с помощью нелинейного коэффициента симпато-вагусного взаимодействия.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Пациенты с ХСН, обусловленной ИБС, имеют нарушение суточного ритма ЧСС, характеризующееся снижением ЦИ, амплитуды ритма ЧСС, количества всплесков ЧСС в период ночного сна, что отражает нарушение хроноструктуры ритма сердца.

2. Сердечно-сосудистая деятельность у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, характеризуется рассогласованием нейровегетативных механизмов регуляции, что проявляется более низкими значениями мезора и амплитуды циркадного ритма параметров ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния, а также смещением акрофазы ритма SDNN и SDANN на более поздние часы, а параметров, отражающих симпатические влияния, – на ночные и ранние утренние часы.

3. Циркадные характеристики показателей ВСР ассоциированы с уровнем мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ и могут быть использованы для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

4. У пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, величина нелинейного коэффициента симпато-вагусного взаимодействия ассоциирована с ФВ ЛЖ и вероятностью их госпитализации, связанной с прогрессированием ХСН.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Клинические и диагностические исследования проводились на базе УЗ «Брестский областной кардиологический диспансер» и на клинической базе 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Непосредственно автором проведены отбор, формирование групп и обследование пациентов, включающее выполнение суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и анализа ВСР. Протокол исследования одобрен Комиссией по этике УО «Гродненский государственный медицинский университет». Все основные научные результаты диссертационного исследования получены автором лично. Статистическая обработка с помощью программы STATISTICA 8,0 и Excel 2010, анализ и интерпретация полученных результатов осуществлены автором самостоятельно. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя. По материалам диссертации опубликованы статьи в

журналах, статьи и тезисы в сборниках материалов конференций, в которых отражены особенности циркадных ритмов показателей ЧСС у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС [3] – вклад соискателя 80%; особенности циркадной динамики временных и спектральных показателей ВСР у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС [1, 6, 8, 11, 14] – вклад соискателя 75%; результаты нелинейного анализа ВСР и прогностические возможности метода у пациентов с ХСН ишемической этиологии [4, 7, 9, 12, 13] – вклад соискателя 90%; результаты корреляционного анализа циркадных характеристик показателей ВСР с другими установленными маркерами ХСН, а также прогностические возможности циркадных ритмов показателей ВСР в оценке риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС [5, 10, 15] – вклад соискателя 75%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований. Предложенный способ оценки риска прогрессирования ХСН с помощью нелинейного коэффициента симпато-вагусного взаимодействия внедрен в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении в УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», УЗ «Гродненская областная клиническая больница» и УЗ «Брестский областной кардиологический диспансер». Разработаны и утверждены 2 инструкции по применению «Метод оценки риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности» [16] (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 083–0914 от 10.09.2014) и «Метод оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии» [17] (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 084–0914 от 10.09.2014) – вклад соискателя 85%. Личный вклад соискателя в выполнении диссертации оценивается в 80%.

**Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.** Результаты научных исследований доложены на ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», Гродно (22 января 2013 г.), на Республиканской научно-практической конференции, посвященной 30-летнему юбилею УЗ «Брестский областной кардиологический диспансер», Брест (23 – 25 мая 2013 г.), на конгрессе по сердечной недостаточности, Лиссабон (25 – 28 мая 2013 г.), на XI Международном конгрессе «КАРДИОСТИМ», Санкт-Петербург (27 февраля – 1 марта 2014 г.).

**Опубликование результатов диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в числе которых 5 статей в рецензируемых научных республиканских журналах, из них 4 статьи (единолично – 1,

авторского листа – 0,65) в соответствии с п.18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом – 2,81 авторских листа; 3 статьи в сборнике материалов республиканских научно-практических конференций; 2 тезиса в республиканских сборниках; 5 тезисов в международных сборниках. Утверждены 2 инструкции по применению.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 102 страницы, из которых 61 страница печатного текста, 34 рисунка, 14 таблиц, 2 приложения с 3 актами внедрения в практическую деятельность и 2 инструкциями по применению. Библиографический список включает 151 использованный источник (на русском языке – 40, на иностранном языке – 111), 15 публикаций соискателя.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

**Клиническая характеристика пациентов.** Для выполнения поставленных задач в ходе исследования были обследованы 162 пациента, (мужчин – 86 (53,1%), среди которых пациенты со стабильной ИБС и ХСН ФК I–III или без ХСН, и практически здоровые пациенты. Формирование сравниваемых групп проводилось с учетом ФК ХСН по классификации NYHA. Для определения ФК ХСН использовались: 1) шкала оценки клинического состояния пациента (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) – обследование пациентов проводилось в соответствии с пунктами от 1 до 10 данной шкалы. По ШОКС баллы соответствуют: I ФК – <3 баллов; II ФК – 4-6 баллов, III ФК – 7-9 баллов; IV ФК – >9 баллов; 2) 6-минутный тест ходьбы. В зависимости от пройденного за 6 минут расстояния определяли ФК ХСН у каждого пациента: ФК 0 – >550 метров, ФК I – 426-550 метров, ФК II – 301-425 метров, ФК III – 150-300 метров, ФК IV – <150 метров.

Характеристика обследованных пациентов по нозологическим формам представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика пациентов по нозологическим формам

Нозологическая Форма		Пациенты с ИБС и ХСН ФК I	Пациенты с ИБС и ХСН ФК II	Пациенты с ИБС и ХСН ФК III	Пациенты с ИБС без ХСН	Здоровые пациенты
Кол-во пациентов, n		12	39	33	57	21
Мужчины, абс/%		3 (25%)	27 (69%)	15 (45,5%)	34 (59,6%)	7 (33,3%)
ИБС ССН ФК	II	8 (66,7%)	17 (43,6%)	13 (39,4%)	33 (57,9%)	0
	III	4 (33,3%)	22 (56,4%)	20 (60,6%)	24 (42,1%)	0

Продолжение таблицы 1

ИМ в анамнезе, абс/%		3 (25%)	17 (43,5%)	16 (48,5%)	13 (22,8%)	0
АГ, абс/%		12 (100%)	36 (92,3%)	31 (93,9%)	55 (96,5%)	0
Степень АГ, абс /%	I	0	4 (10,3%)	3 (9,1%)	9 (15,8%)	0
	II	10 (83%)	15 (41,7%)	15 (48,4%)	32 (58,2%)	0
	III	2 (16,7%)	17 (43,6%)	13 (39,4%)	14 (24,6%)	0
Тест 6-минутной ходьбы, метры		468,5 (437-509)	360 (313,5-394)	235 (186,5-284,5)	572 (564-583)	0
ШОКС, баллы		2 (1,5-2)	5 (4-5,5)	8 (7,5-9)	0	0

Примечание – ИМ – инфаркт миокарда

Учитывая цель и задачи исследования, были сформированы следующие группы (таблица 2).

Таблица 2. – Распределение обследуемых пациентов по группам

Группа	Нозологическая характеристика пациентов	Количество пациентов, n	Возраст, лет (Me, НК-ВК)	Мужчины, абс/%
Группа 1	Пациенты с ИБС ССН ФК II-III и ХСН ФК II-III	47	63 (56-69)	33 (70,2)
Группа 2	Пациенты с ИБС ССН ФК II-III без ХСН	46	52 (46-58)*	30 (65,2)
Группа 3	Практически здоровые пациенты	21	45 (39-53)*#	7 (33,3)*#

Примечание – \* – значимые различия по сравнению с группой 1 ( $p < 0,05$ );

# – значимые различия по сравнению с группой 2 ( $p < 0,05$ )

Как видно из данных, представленных в таблице 2, пациенты группы 2 и группы 3 были достоверно ( $p < 0,05$ ) моложе пациентов группы 1, при этом пациенты группы 2 и группы 3 также значимо ( $p < 0,05$ ) различались между собой по возрасту. В группе 3 мужчин было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем в группе 2 и группе 1, при этом группы 1 и 2 между собой не различались по соотношению полов. Возрастные и половые различия в исследуемых группах 1 – 3 учитывались в дальнейшем при выборе методов статистического анализа обработки полученных результатов. Что касается нозологической характеристики, группы 2 и 3 были сопоставимы между собой по формам ИБС – ФК ССН ( $p < 0,05$ ), перенесенному в анамнезе более 6 месяцев назад инфаркту миокарда (ИМ) ( $p < 0,05$ ), и по степени АГ ( $p < 0,05$ ). ИКМП диагностирована у 7 пациентов группы 1.

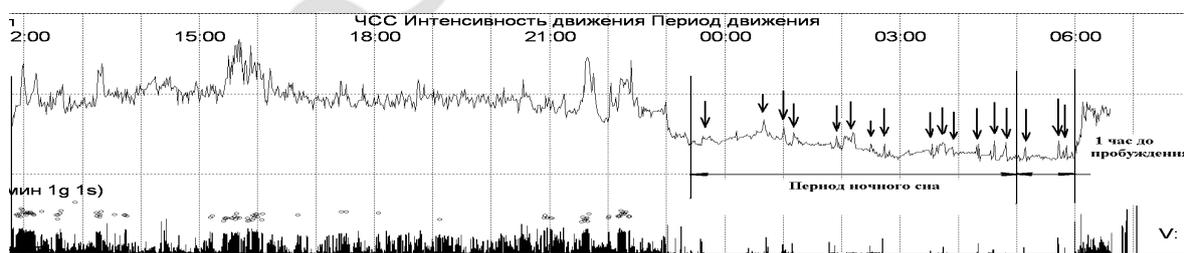
У пациентов групп 1–3, согласно поставленным задачам исследования, проводилась оценка циркадных ритмов ЧСС и ВСР.

Критериями исключения пациентов из исследования явилось наличие нарушений ритма (фибрилляция и трепетание предсердий, частая

экстрасистолия, синдром слабости синусового узла), имплантированного электрокардиостимулятора, нестабильной стенокардии, ИМ до 6 месяцев, миокардита, перикардита, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, острой цереброваскулярной патологии и ее последствий, в анамнезе кардиохирургического и интервенционного лечения, клапанных пороков сердца, эндокринных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и хронических заболеваний легких, в т. ч. сопровождающихся дыхательной недостаточностью, значимой сочетанной соматической патологии с нарушением функции внутренних органов.

**Методы исследования.** Исследования проводились на синусовом ритме, с отменой лекарственных препаратов с учетом периодов их полувыведения. Для суточного мониторирования ЭКГ использовали регистратор «Кардиотехника-04-АД-03» («Инкарт», Санкт-Петербург). Обработка данных проводилась автоматически на соответствующем программном обеспечении с врачебной корректировкой для исключения артефактов и анализом полученных результатов. Из анализа были исключены тренды ЧСС пациентов с нарушением психоэмоционального состояния в течение суток и с неудовлетворительным качеством сна. По данным суточного мониторирования ЭКГ оценивали почасовые значения ЧСС за сутки и суточные тренды ЧСС.

Анализ тренда ЧСС в период сна и в утренний период после пробуждения использовали для характеристики суточных ритмов ЧСС. На тренде ЧСС оценивали период сна, ранний предутренний период и утренний период после пробуждения, выделяемые индивидуально согласно дневнику пациента. Определяли длительность ночного сна в часах, количество внезапных подъемов ЧСС более чем на 5 ударов в минуту («всплесков») за весь период ночного сна и отдельно за 1 час до утреннего пробуждения (рисунок 1) [Пелеса Е.С., Снежицкий В.А., 2010].



Стрелками указаны «всплески» ЧСС за период ночного сна и за 1 час до утреннего пробуждения.

**Рисунок 1. - Тренд ЧСС с минутным и десятисекундным интервалом**

В результате проведения суточного мониторирования ЭКГ рассчитывались временные и спектральные параметры ВСР за сутки, за период

бодрствования и сна. Вычислялись следующие временные и спектральные параметры ВСП: SDNN, SDANN, SDNNi, pNN50, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF.

Проводился анализ ВСП на основе пятиминутной регистрации ЭКГ с расчетом геометрических, временных, спектральных и нелинейных параметров (K LF/HF – нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия, ArEn – аппроксимированная энтропия), с использованием электрокардиографического комплекса «Интекард» («Интекард», Беларусь) и программного обеспечения к нему «Бриз XP».

Для анализа волновых процессов и обработки хронобиологических данных использовался косинор-анализ. Входной информацией для анализа ритмов являлся массив хронограмм. Методом косинор-анализа определялись основные параметры ритмов: мезор – величина среднего уровня синусоиды (h), амплитуда синусоиды (A) – максимальное или минимальное отклонение от мезора и акрофаза (Phi) – время, когда исследуемая функция или процесс достигает своего максимального значения в течение полного цикла (рисунок 2) [Халберг Ф.; Емельянов И.П., Оранский И.Е.].

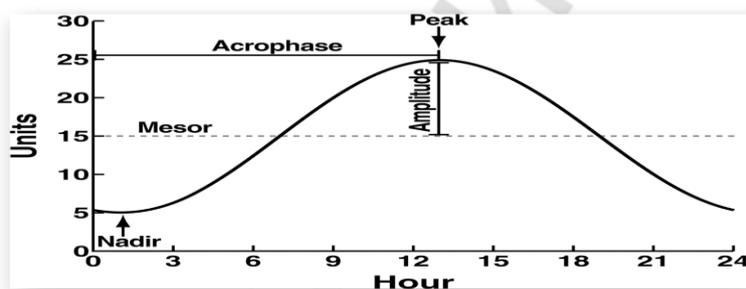


Рисунок 2 – Пример хронограммы

Параметры биоритмов рассчитывались с помощью компьютерной программы «Cosinor 2.5 for Excel 2000/XP/2003», построение эллипсов ошибок осуществлялось с помощью программы «Cosinor Ellipse 2006».

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ «Statistica 8.0» и Excel 2010. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. С учетом результатов анализа в работе использовались преимущественно непараметрические тесты проверки статистических гипотез. Количественные данные полученных результатов представлены как Me (НК-ВК), где Me – медиана, НК – нижний квартиль, ВК – верхний квартиль, качественные – в виде абсолютной и относительной частот.

Для проверки равенства медиан нескольких независимых групп использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для оценки

различий между двумя независимыми группами – U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнительной характеристики двух независимых групп по качественному признаку применен точный критерий Фишера либо  $\chi^2$  Пирсона. С целью учета внутригрупповой изменчивости, обусловленной различиями в половозрастном составе и нозологической структуре, проводили сравнение выборочных дисперсий посредством многофакторного дисперсионного анализа с анализом эффектов первого порядка. Предварительно выполняли анализ однородности дисперсий (тест Левена). Для выявления связи между параметрами применяли ранговый корреляционный анализ Спирмена.

Для оценки связи изучаемых параметров с достижением конечной точки использовали анализ выживаемости, включая одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) для него, построение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера и сравнение выживаемости в зависимости от уровня искомых параметров посредством лог-рангового теста. Поиск отрезных значений параметров, обладающий наибольшей диагностической эффективностью в прогнозировании достижения конечной точки, осуществляли с помощью ROC-анализа.

### **Основные результаты исследования**

В результате суточного мониторирования ЭКГ различия ЧСС между группами при построении групповых хронограмм выявлены для дневных и вечерних измерений (с 12 часов дня до 22 часов вечера). Они обусловлены более низкими величинами ЧСС у пациентов группы 1 по отношению к группе 3. В другие временные промежутки ЧСС в отдельных группах не различалась. Таким образом, показатели почасовых значений ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, характеризуются более низкими значениями преимущественно в дневное время по отношению к таковым у здоровых лиц.

При изучении реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период у пациентов группы 1 выявлено значимо меньшее общее количество всплесков ЧСС за период ночного сна (13 [10–16]) по сравнению с группой 2 (24,5 [15–28,5],  $p < 0,001$ ) и группой 3 (27 [15–50],  $p < 0,001$ ). У пациентов группы 1 имело место наименьшее количество всплесков ЧСС в течение одного часа до пробуждения – 2 (1–2), тогда как у пациентов группы 2 обнаружено 4 (2–6) всплеска ( $p < 0,001$ ), а у здоровых обследуемых группы 3 – 6 (5–8) всплесков ( $p = 0,0001$ ).

Таким образом, в результате изучения реактивности ЧСС в период ночного сна выявлено, что у пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, регистрируется достоверно меньшее число всплесков ЧСС более 5 уд/мин за период ночного сна и в ранний предутренний период за 1 час до пробуждения по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с ИБС без ХСН.

Для оценки циркадных параметров суточного ритма ЧСС определялся ЦИ, который значимо ниже был у пациентов группы 1 (1,12 [1,08–1,15] у.е.) по сравнению с группами 2 (1,24 [1,17–1,31] у.е.) и 3 (1,28 [1,22–1,40] у.е.) ( $p=0,0015$  и  $p=0,00005$ , соответственно). Значимые различия получены между группами по величине мезора суточного ритма ЧСС: в группе 1 – 68 (63–75) уд/мин по сравнению с обследованными в группе 3 – 77 (72–83) уд/мин ( $p=0,001$ ), что обусловлено различиями дневной ЧСС. У пациентов группы 1 амплитуда колебаний ЧСС в течение суток была наименьшей (6 [4–10] уд/мин) по сравнению с пациентами группы 2 (10 [8–13] уд/мин,  $p=0,002$ ) и группы 3 (13 [9–19] уд/мин,  $p=0,00005$ ). Важно, что акрофаза ритма ЧСС не только не различалась между группами, но и в подавляющем большинстве наблюдений соответствовала нормальному диапазону значений (14–16,5 часов).

В результате изучения циркадных параметров суточного ритма ЧСС выявлено, что пациенты с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, имеют достоверные изменения суточного ритма ЧСС, характеризующиеся снижением ЦИ и амплитуды ритма ЧСС по сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами с ИБС без ХСН.

При оценке суточной ВСР у пациентов группы 1 определены значимо более низкие величины всех временных (SDNN, pNN50, rMSSD, SDNNi, SDANN) и большинства спектральных (VLF, HF, LF, TP) показателей ВСР за сутки по сравнению с пациентами группы 2 и группы 3.

При построении хронограмм была отмечена суточная закономерность изменения параметров ВСР во всех исследуемых группах. У пациентов группы 1 отсутствовала значимая временная организация следующих спектральных параметров ВСР: низкочастотной (LF% и LFn.u.) и высокочастотной (HF% и HFn.u.) составляющих спектра, а также индекса LF/HF.

При анализе суточных ритмов параметров ВСР отмечена статистически значимая разница некоторых параметров хроноструктуры в исследуемых группах. Пациенты группы 1 характеризовались достоверно наиболее низким значением мезора для большинства параметров ВСР по сравнению с группой 2 и группой 3. У пациентов группы 1 имела место значимо более низкая амплитуда колебания ритма следующих параметров ВСР: pNN50 и RMSSD (по отношению к обеим группам 2 и 3), TP, LF и HF (по отношению к здоровым лицам группы 3). Это сопровождалось значимым смещением у пациентов

группы 1 акрофазы LF%, LFn.u. и LF/HF на ночные и ранние утренние часы по сравнению как со здоровыми лицами, так и с пациентами группы 2. Наоборот, акрофаза ритма SDNN и SDANN у пациентов группы 1 значительно смещалась на более поздние часы по сравнению с группой 2 и группой 3.

Таким образом, у пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, выявлено нарушение хроноструктуры параметров ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния, проявившееся в снижении мезора для большинства параметров ВСР и амплитуды циркадного ритма некоторых параметров ВСР, а также смещение акрофазы ритма SDNN и SDANN на более поздние часы, а параметров, отражающих симпатические влияния (LF) – на ночные и ранние утренние часы в сравнении со здоровыми обследуемыми и пациентами с ИБС без ХСН.

После первичного обследования и выписки пациентов из стационара осуществляли динамический контроль их состояния для оценки следующих исходов: смерть от болезней ССС, госпитализации, связанные с декомпенсацией ХСН, ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболические осложнения, комбинированная точка. Длительность наблюдения составила 12 (11–18) месяцев (от 6 до 24 месяцев). Среди пациентов, включенных в исследование, постоянное динамическое наблюдение осуществлялось у 52 пациентов, другие пациенты были исключены из исследования из-за отказа участвовать в нем после первичного обследования. За период наблюдения конечная точка была достигнута у 11 (21,2%) из 52 пациентов, в т.ч. 6 (11,5%) случаев госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН, 3 (5,8%) летальных исхода, 2 (3,8%) случая инсульта. Лечение пациентов соответствовало современным протоколам МЗ РБ по диагностике и лечению ХСН и ИБС. Все обследованные пациенты получали сопоставимое медикаментозное лечение по препаратам и среднесуточным дозам.

Получены значимые корреляции между уровнем мозгового натрийуретического пептида и циркадными характеристиками следующих параметров ВСР: А (ЧСС)  $R=-0,31$ , h (LFn)  $R=-0,45$ , А (LFn)  $R=0,44$ , h (HFfn)  $R=0,45$ , А (HFfn)  $R=0,44$ , А (VLF%)  $R=0,31$ , Phi (VLF%)  $R=-0,31$ , h (HF%)  $R=0,63$ , А (HF%)  $R=0,49$ , Phi (HF%)  $R=0,31$ , Phi (SDNN)  $R=-0,3$  Phi (pNN50)  $R=0,3$ , Phi (SDNNi)  $R=-0,32$ , Phi (SDANN)  $R=-0,38$ . Некоторые циркадные характеристики параметров ВСР коррелировали также с ФВ ЛЖ: А (ЧСС)  $R=0,28$ , А (VLF)  $R=-0,26$ , Phi (HF)  $R=-0,29$ , А (TP)  $R=-0,25$ , Phi (LFn)  $R=0,26$ , Phi (LF/HF)  $R=0,29$ , Phi (SDNNi)  $R=0,28$ .

Комбинированная конечная точка была ассоциирована с h (LF%) 23% и менее, ОР 6,42, 95% ДИ 2,45–16,83 ( $p=0,0001$ ); h (VLF%) 68 % и более, ОР 5,17,

95% ДИ 1,69–15,83 ( $p=0,003$ ); Phi (HF%) 15,3 ч и более, ОР 5,40, 95% ДИ 2,20–13,21 ( $p=0,0001$ ); А (ЧСС) 8,5 уд/мин и менее, ОР 20,06, 95% ДИ 2,60–54,61 ( $p=0,003$ ); Phi (SDNNi) 3,45 ч и менее, ОР 3,89, 95% ДИ 1,61–9,41 ( $p=0,002$ ); Phi (TP) 3,7 ч и менее, ОР 5,52, 95% ДИ 2,19–13,95 ( $p=0,0002$ ). При построении кривых Каплана-Мейера получены значимые различия по бессобытийной выживаемости в подгруппах пациентов в зависимости от обозначенных выше уровней.

Таким образом, параметры, характеризующие временную организацию ВСР, ассоциированы с другими установленными маркерами ХСН. Оценка циркадной динамики параметров ВСР может быть использована наряду с другими прогностическими маркерами для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

Для проведения анализа ВСР на основе 5-минутной регистрации ЭКГ с определением геометрических, временных, спектральных и нелинейных параметров были сформированы подгруппы А, Б и В из обследуемых пациентов, характеристика которых представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Характеристика пациентов подгрупп А, Б, В

Подгруппа, кол-во пациентов, n	Нозологическая характеристика	Возраст, лет	Мужчины, абс/%
Подгруппа А, n=25	Пациенты с ИБС ССН ФК II-III с ХСН ФК I-II	72 (62-77)	7 (28,0%)
Подгруппа Б, n=12	Пациенты с ИБС ССН ФК II-III с ХСН ФК III	75 (72-80)	4 (33,3%)
Подгруппа В, n=11	Пациенты с ИБС ССН ФК II-III без ХСН	59 (46-72)	4 (36,4%)

Подгруппы А, Б и В не различались между собой по полу, ФК ССН ( $p<0,05$ ), частоте встречаемости пациентов с перенесенным ИМ в анамнезе ( $p<0,05$ ) и степени АГ ( $p<0,05$ ). Пациенты подгруппы В были моложе ( $p<0,05$ ), чем в подгруппах А и Б, которые не различались между собой по возрасту.

Значимые различия получены в спектре регуляции сердечного ритма с максимальным значением относительного вклада высокочастотного компонента (HF) 50,3 (44,4–60,9)% и наименьшим – низкочастотного компонента (LF) 30,5 (27,6–36,8)% и очень низкочастотного компонента (VLF) 14,8 (10,8–17,8)% у пациентов подгруппы В. HF, LF и VLF в других подгруппах составили, соответственно: 44,1 (38,5–50,6)%, 38,4 (33,6–43,1)% и 16,1 (12,9–21,0)% в подгруппе А; 45,3 (38,8–51,0)%, 34,7 (30,7–42,4)% и 18,2 (16,1–21,7)% в подгруппе Б и не различались в этих подгруппах. Индекс симпато-вагусного взаимодействия LF/HF принимал наименьшее значение в подгруппе В (0,61 [0,46–0,83]) по сравнению с подгруппой А (0,87 [0,63–1,08]) и подгруппой Б (0,77 [0,60–1,13]). При этом общая мощность спектра во всех наблюдаемых

подгруппах была сравнима: 950 (554–1849), 1098 (774–1406) и 901 (538–1272) мс<sup>2</sup>, соответственно.

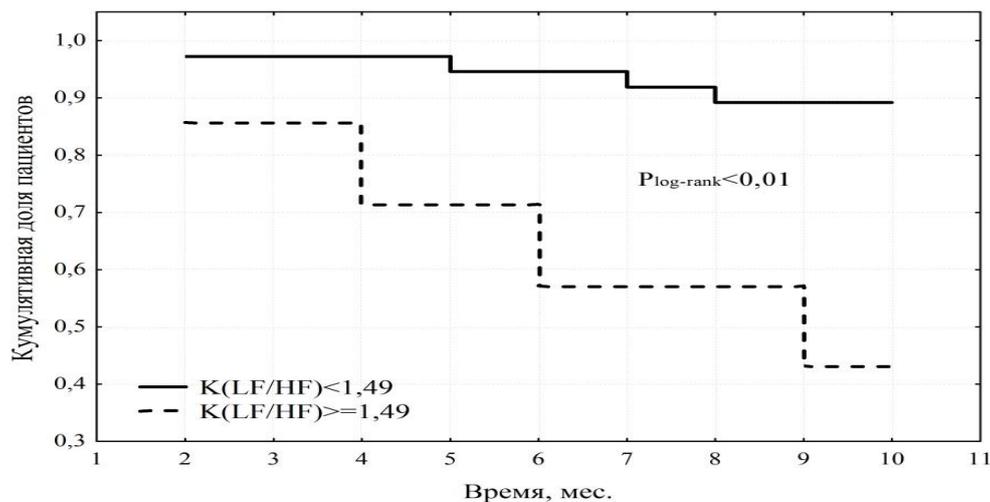
При проведении корреляционного анализа выявлены значимые корреляции между параметрами ВСР и ФВ ЛЖ: модой  $M_0$  ( $R=0,46$ ), амплитудой моды  $AM_0$  ( $R=-0,44$ ), индексом напряжения  $SI$  ( $R=-0,35$ ), квадратным корнем из средней суммы квадратов разностей последовательных RR-интервалов  $RMSSD$  ( $R=0,35$ ), общей мощностью  $TP$  ( $R=0,31$ ), относительным вкладом высокочастотной составляющей спектра  $HF$  ( $R=0,39$ ), нелинейным коэффициентом  $LF/HF$  ( $R=0,5$ ). Нелинейный  $K$   $LF/HF$  также коррелировал с конечно-систолическим размером ( $R=-0,48$ ) и объемом ( $R=0,36$ ) ЛЖ. Аппроксимированная энтропия  $ApEn$  была связана с толщиной межжелудочковой перегородки (0,42) и задней стенки ЛЖ (0,35), т.е. с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ.

Полученные результаты свидетельствуют о переключении обеспечения сердечно-сосудистой деятельности у пациентов с ХСН на медленные гуморально-метаболические механизмы регуляции, дисбаланс отделов вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического отдела, а также о взаимосвязи данных изменений с сократительной функцией миокарда ЛЖ.

После первичного обследования и выписки пациентов из стационара осуществляли динамический контроль их состояния для оценки повторной госпитализации в связи с прогрессированием ХСН. Лечение пациентов соответствовало современным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН и ИБС. За время наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 8 месяцев) госпитализация в связи с прогрессированием ХСН потребовалась 10 (20,8%) пациентам, среди них 2 (20%) пациента с ХСН ФК II, 3 (30%) пациента с ХСН ФК III и 5 (50%) пациентов с ХСН ФК IV.

При проведении регрессионного анализа Кокса установлено, что значение нелинейного  $K$   $LF/HF$  ( $OR$  1,93, 95% ДИ 1,14-3,28,  $p<0,01$ ) и величина пройденной дистанции во время выполнения теста с 6-минутной ходьбой ( $OR$  0,98, 95% ДИ 0,97-0,99,  $p <0,05$ ) являются независимыми предикторами необходимости госпитализации, связанной с прогрессированием ХСН (данные согласованы по полу и возрасту пациентов). Уровень нелинейного  $K$   $LF/HF$  среди пациентов с повторной госпитализацией за время наблюдения и без таковой значимо не различался, но имела место тенденция к его увеличению: 1,00 (0,11-2,99) и 0,36 (0,09-0,77), соответственно. На основании построения ROC-кривой найдена отрезная точка уровня вышеуказанного коэффициента 1,49, ассоциированная с наиболее высоким риском прогрессирования ХСН ( $OR$  6,51, 95% ДИ 1,71-24,76,  $p<0,01$ ). Частота госпитализаций в подгруппах

пациентов с уровнем нелинейного К LF/HF менее 1,49 и более либо равном 1,49 значительно различалась (рисунок 3).



**Рисунок 3. -- Кривые Каплана-Мейера для первичной конечной точки «госпитализация, связанная с прогрессированием ХСН» в зависимости от уровня нелинейного коэффициента LF/HF**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Пациенты с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, имеют нарушение суточного ритма ЧСС, заключающееся в снижении ЦИ (1,12 [1,08–1,15]), амплитуды ритма ЧСС (6 [4–10] уд/мин) по сравнению со здоровыми лицами (1,28 [1,22–1,40],  $p=0,00005$ , и 13 [9–19] уд/мин,  $p=0,00005$ , соответственно), а также пациентами с ИБС без ХСН (1,24 [1,17–1,31],  $p=0,0015$ , и 10 [8–13] уд/мин,  $p=0,002$ , соответственно) [3].

У пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, регистрируется достоверно меньшее количество всплесков ЧСС более 5 уд/мин за весь период ночного сна (13 [10–16]) и в ранний предутренний период за один час до пробуждения (2 [1–2]) по сравнению со здоровыми лицами (27 [15–50],  $p=0,0000$ , и 6 [5–8],  $p=0,0000$ , соответственно) и пациентами с ИБС без ХСН (24,5 [15–28,5],  $p=0,0004$  и 4 [2–6]  $p=0,0006$ , соответственно) [3].

Это отражает изменение хроноструктуры ритма сердца, характеризует нарушение функционального состояния ССС в целом у пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС.

2. У пациентов с ХСН II–III ФК, обусловленной ИБС, выявлено нарушение хроноструктуры параметров ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния, проявившееся в снижении мезора для

большинства параметров ВСР (SDNN, pNN50, SDNNi, SDANN, VLF, LF, HF, LF/HF –  $p < 0,05$ ) и амплитуды циркадного ритма pNN50, rMSSD ( $p < 0,05$ ) в сравнении со здоровыми обследуемыми и пациентами с ИБС без ХСН [1, 6, 8, 11, 14].

3. Сердечно-сосудистая деятельность у пациентов с ХСН II–III ФК ишемической этиологии характеризуется рассогласованием нейровегетативных механизмов ее регуляции, что проявляется смещением акрофазы ритма SDNN ( $p < 0,05$ ) и SDANN ( $p < 0,05$ ) на более поздние часы, а параметров, отражающих симпатические влияния (LF,  $p < 0,05$ ), – на ночные и ранние утренние часы по сравнению со здоровыми обследуемыми и пациентами с ИБС без ХСН [1, 6, 8, 11, 14].

4. Циркадные характеристики показателей ВСР ассоциированы с уровнем мозгового натрийуретического пептида ( $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ) и могут быть использованы для оценки риска развития неблагоприятных исходов (h (LF%) 23% и менее, ОР 6,42, 95% ДИ 2,45–16,83 ( $p = 0,0001$ ); h (VLF%) 68% и более, ОР 5,17, 95% ДИ 1,69–15,83 ( $p = 0,003$ ); Phi (HF%) 15,3 ч и более, ОР 5,40, 95% ДИ 2,20–13,21 ( $p = 0,0001$ ); A (ЧСС) 8,5 уд/мин и менее, ОР 20,06, 95% ДИ 2,60–54,61 ( $p = 0,003$ ); Phi (SDNNi) 3,45 ч и менее, ОР 3,89, 95% ДИ 1,61–9,41 ( $p = 0,002$ ); Phi (TP) 3,7 ч и менее, ОР 5,52, 95% ДИ 2,19–13,95 ( $p = 0,0002$ )) у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС [5, 10, 15].

5. У пациентов с ХСН ишемической этиологии выявлены значимые различия ( $p < 0,05$ ) в спектре регуляции сердечного ритма, характеризующиеся более низким значением относительного вклада высокочастотного компонента (HF) (44,1 [38,5–50,6]% и 45,3 [38,8–51,0]%) и высоким – низкочастотного компонента (LF) (38,4 [33,6–43,1]% и 34,7 [30,7–42,4]%) и очень низкочастотного компонента (VLF) (16,1 [12,9–21,0]% и 18,2 [16,1–21,7]%), а также высоким индексом симпато-вагусного взаимодействия (0,87 [0,63–1,08] и 0,77 [0,60–1,13]) с пациентами с ИБС без ХСН (50,3 [44,4–60,9]%, 30,5 [27,6–36,8]%, 14,8 [10,8–17,8]%, 0,61 [0,46–0,83], соответственно) [4, 7, 9, 12, 13].

Выявлены значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции между ФВ ЛЖ и параметрами ВСР: модой  $M_o$  ( $R = 0,46$ ), амплитудой моды  $AM_o$  ( $R = -0,44$ ), индексом напряжения  $SI$  ( $R = -0,35$ ), квадратным корнем из средней суммы квадратов разностей последовательных RR-интервалов  $RMSSD$  ( $R = 0,35$ ), общей мощностью  $TP$  ( $R = 0,31$ ), относительным вкладом высокочастотной составляющей спектра HF ( $R = 0,39$ ), нелинейным коэффициентом LF/HF ( $R = 0,5$ ) [4, 7, 9, 12, 13].

Полученные результаты свидетельствуют о переключении обеспечения сердечно-сосудистой деятельности у пациентов с ХСН на медленные гуморально-метаболические механизмы регуляции, дисбаланс отделов

вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического отдела, а также о взаимосвязи данных изменений с сократительной функцией миокарда ЛЖ.

6. Нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия ( $K_{LF/HF}$ ) ассоциирован с вероятностью госпитализации пациентов с ХСН, связанной с ее прогрессированием (ОР 6,51, 95% ДИ 1,71–24,76,  $p < 0,01$ ). Высокий риск прогрессирования ХСН ишемической этиологии установлен при уровне нелинейного коэффициента  $LF/HF$  более или равном 1,49 [4].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для оценки функционального состояния ССС и хроноструктуры ее нейро-вегетативного обеспечения у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, рекомендуется определение ЦИ, амплитуды суточного ритма ЧСС, количества ночных всплесков ЧСС, мезора и амплитуды суточного ритма параметров ВСР, отражающих симпатические и парасимпатические влияния, при проведении суточного мониторирования ЭКГ [1, 3, 6, 8].

2. С целью оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, рекомендуется определение ряда циркадных характеристик показателей ВСР: мезора относительного вклада низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) компонентов спектра, амплитуды суточного ритма ЧСС, акрофазы  $SDNN_i$ , общей мощности (TP) и относительного вклада высокочастотного компонента (HF) спектра с помощью метода косинор-анализа [5, 17].

3. Пациентам с ХСН, обусловленной ИБС, для оценки риска вероятности госпитализации, связанной с прогрессированием ХСН, рекомендуется определение нелинейного коэффициента симпато-вагусного взаимодействия ( $K_{LF/HF}$ ) с помощью метода нелинейного анализа ВСР [4, 16].

# СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

## Статьи в научных журналах

1. Особенности циркадной организации нейро-вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева, М. С. Дешко, Е. С. Пелеса, Н. В. Шпак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (40). – С. 42–45.

2. Снежицкий, В. А. Циркадианные ритмы в кардиологической практике / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1 (41). – С. 9–13.

3. Циркадный ритм частоты сердечных сокращений при хронической сердечной недостаточности / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева, Е. С. Пелеса, М. С. Дешко, Н. В. Шпак // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 4 (44). – С. 3–12.

4. Побиванцева, Н. Ф. Нелинейный анализ variability сердечного ритма: прогностические возможности метода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н. Ф. Побиванцева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (44). – С. 37–41.

5. Диагностические возможности и прогностическое значение циркадных параметров variability сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева, М. С. Дешко, Н. В. Шпак, Е. С. Пелеса, Т. М. Янович, Н. В. Потребва // Кардиология в Беларуси. – 2014. – №3 (34). – С. 5–16.

## Статьи в сборниках материалов конференций

6. Циркадные ритмы variability сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Ф. Побиванцева, В. А. Снежицкий, М. С. Дешко, Е. С. Пелеса, Н. В. Шпак // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, в 2-х частях. Гродно, 22 января 2013 г. / ГрГМУ ; отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 118–121.

7. Параметры variability сердечного ритма как суррогатные маркеры систолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Ф. Побиванцева, Т. М. Янович, Н. В. Потребва, Н. В. Шпак, М. С. Дешко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апреля 2013 г. / ВГМУ ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 329–331.

8. Побиванцева, Н. Ф. Вариабельность ритма и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Ф. Побиванцева // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сборник научных трудов / БГМУ ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 227–229.

9. Возможности нелинейного анализа variability сердечного ритма в оценке функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. Ф. Побиванцева, В. А. Снежицкий, Н. В. Шпак, М. С. Дешко, Т. М. Янович, Н. В. Потреба // Актуальные проблемы медицины : материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», в 2-х частях, Гродно, 3–4 октября 2013 г. / ГрГМУ ; отв. редактор В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 148–150.

10. Циркадные параметры автономной регуляции сердечно-сосудистой системы как суррогатные маркеры систолической дисфункции и неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н. Ф. Побиванцева, М. С. Дешко, Е. С. Пелеса, Н. В. Шпак // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Барнаул, 20 марта 2014г. / Изд-во ООО «Пять плюс» ; под ред. И. В. Осиповой – Барнаул, 2014. – С. 45–47.

#### **Тезисы докладов**

11. Нарушение циркадного ритма параметров variability сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью : материалы I Съезда кардиологов-аритмологов и рентген-эндоваскулярных хирургов Республики Беларусь / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева, Е. С. Пелеса, М. С. Дешко, Н. В. Шпак // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5 (24). – С. 170–171.

12. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology / N. Pabivantsava, T. Janovich, P. Lemianouskaya, N. Patreba // Book of Abstracts. 8'th Bialystok international medical congress for young scientists, Bialystok, 12–13 April 2013 / Medical University of Bialystok ; ed. P. Muszynski, M. Ducher. – Bialystok, 2013. – P. 241.

13. Janovich, T. Relation of heart rate variability to structural and functional parameters of the left ventricle in patients with heart failure / T. Janovich, N. Pabivantsava, N. Patreba // Abstract book 51st Polish and 9th International Training & Scientific Conference of Students' Scientific Societies and Junior Doctors

“Juvenes Pro Medicina”, Medical University of Lodz, 25–27 April 2013 / Medical University of Lodz ; ed. E. Sewerynek [et al.]. – Lodz, 2013. – P. 19.

14. Impairment of heart rate variability circadian profile in patients with heart failure / M. S. Deshko, N. F. Pobivantseva, V. A. Snezhitskiy, E. S. Pelesa, N. V. Shpak // Heart Failure 2013 Congress : Abstracts publication, Lisbon, 25–28 May 2013 / Eur. J. Heart Fail. Suppl. – Lisbon, 2013. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 1089, S194.

15. Прогностическое значение нарушения циркадной организации variability сердечного ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Снежицкий, М. С. Дешко, Е. С. Пелеса, Н. В. Шпак, Н. Ф. Побиванцева // Сборник тезисов XI Международного конгресса «Кардиостим», Санкт-Петербург, 27 февраля – 1 марта 2014г. / Санкт-Петербург, 2014. – С. 173.

### **Инструкции по применению**

16. Метод оценки риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности : Утв. МЗ Респ. Беларусь № 083–0914 от 10.09.2014 / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 3 с.

17. Метод оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии : Утв. МЗ Респ. Беларусь № 084–0914 от 10.09.2014 / В. А. Снежицкий, Н. Ф. Побиванцева. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 3 с.

## РЕЗЮМЕ

Побиванцева Наталья Фадеевна

### **Характеристика показателей хронотропной функции и variability ритма сердца и их циркадных ритмов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью**

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нелинейный анализ и циркадные ритмы variability сердечного ритма.

**Цель работы:** выявление особенностей циркадных ритмов показателей хронотропной функции, variability ритма сердца и определение их прогностического значения в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Объект исследования:** 162 пациента, среди которых 57 – с ИБС без ХСН, 84 – с ИБС и ХСН I–III функционального класса (ФК) и 21 здоровый обследуемый.

**Методы исследования:** клинические, биохимические, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, косинор-анализ, нелинейный анализ variability сердечного ритма (VCP).

**Полученные результаты и их новизна.** У пациентов с ХСН ФК II–III, обусловленной ИБС, выявлено нарушение суточного ритма частоты сердечных сокращений, нарушение хроноструктуры параметров VCP, отражающих симпатические и парасимпатические влияния на ритм сердца. Установлено, что циркадные характеристики показателей VCP ассоциированы с уровнем мозгового натрийуретического пептида, фракцией выброса левого желудочка и могут быть использованы для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС. Предложен новый способ оценки риска прогрессирования ХСН с помощью нелинейного коэффициента симпато-вагусного взаимодействия.

**Степень использования:** результаты внедрены в клиническую практику УЗ «Брестский областной кардиологический диспансер», УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и УЗ «Гродненская областная клиническая больница».

**Область применения:** кардиология, функциональная диагностика.

## РЭЗІЮМЭ

Пабіванцава Наталля Фадзееўна

**Характарыстыка паказчыкаў хранатропнай функцыі і варыябельнасці рытму сэрца і іх цыркадных рытмаў у пацыентаў з хранічнай сардэчнай недастатковасцю, абумоўленай ішэмічнай хваробай**

**Ключавыя словы:** хранічная сардэчная недастатковасць, ішэмічная хвароба сэрца, нелінейны аналіз і цыркадныя рытмы варыябельнасці сардэчнага рытму.

**Мэта даследавання:** выяўленне асаблівасцяў цыркадных рытмаў паказчыкаў хранатропнай функцыі, варыябельнасці рытму сэрца і вызначэнне іх прагнастычнай ролі ў развіцці неспрыяльных сыходаў у пацыентаў з хранічнай сардэчнай недастатковасцю (ХСН), абумоўленай ішэмічнай хваробай сэрца (ІХС).

**Аб'ект даследавання:** 162 хворых, сярод якіх 57 – з ІХС без ХСН, 84 – з ІХС і ХСН I–III функцыянальнага класа (ФК) і 21 здаровая асоба.

**Метады даследавання:** клінічны, біяхімічны, рэхакардыяграфія, сутачнае манітарыраванне электракардыяграмы, касіно-аналіз, нелінейны аналіз варыябельнасці сардэчнага рытму (ВСР).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** У пацыентаў з ХСН ФК II-III, абумоўленай ІХС, выяўлена парушэнне сутачнага рытму частаты сардэчных скарачэнняў, парушэнне хронаструктуры параметраў ВСР, якія адлюстроўваюць сімпатычныя і парасімпатычныя ўплывы на рытм сэрца. Устаноўлена, што цыркадныя характарыстыкі паказчыкаў ВСР асацыяваныя з узроўнем мазгавога натрыўрэттычнага пептыду, фракцыяй выкіду левага жалудачка і могуць быць выкарыстаны для ацэнкі рызыкі развіцця неспрыяльных сыходаў у пацыентаў з ХСН, абумоўленай ІХС. Прапанаваны новы спосаб ацэнкі рызыкі прагрэсавання ХСН з дапамогай нелінейнага каэфіцыента сімпата-вагуснага ўзаемадзеяння.

**Ступень выкарыстання:** вынікі ўкаранены ў клінічную практыку УЗ «Брэсцкі абласны кардыялагічны дыспансер», УЗ «Гродзенскі абласны клінічны кардыялагічны цэнтр» і УЗ «Гродзенская абласная клінічная бальніца».

**Галіна выкарыстання:** кардыялогія, функцыянальная дыягностыка.

## RESUME

**Pabivantsava Natallia Fadzeeuna**

### **Description of values chronotropic function and heart rate variability and their circadian rhythms in patients with chronic heart failure due to ischemic heart disease**

**Key words:** chronic heart failure, coronary artery disease, nonlinear analysis and circadian rhythms of heart rate variability.

**Aim of the research:** identify features of circadian rhythms indicators chronotropic function, heart rate variability (HRV) and determine their prognostic significance in the development of adverse outcomes in patients with chronic heart failure (CHF) due to ischemic heart disease (IHD).

**Object of the research:** 162 patients, 57 of them with IHD without CHF, 84 with IHD and I-III functional class (FC) of CHF and 21 healthy subjects.

**Methods of the research:** clinical, biochemical, echocardiography, daily monitoring of ECG, cosinor-analysis, nonlinear analysis of HRV.

**Obtained results and their novelty.** Disturbance of the circadian rhythm heart rate and disorder of chronostructure parameters of HRV, reflecting sympathetic and parasympathetic influence on heart rhythm, was identified in patients with CHF II-III FC due to IHD. It has been established that the circadian characteristics of the parameters of HRV is associated with the level of brain natriuretic peptide, and ejection fraction of the left ventricle and can be used to assess the risk of adverse outcomes in patients with CHF due to IHD. A new method for assessing the risk of progression of CHF using the nonlinear coefficient sympatho-wagusnye ratio has been suggested.

**Degree of application:** results were applied in clinical practice in health care institution «Brest Regional Cardiologic Dispensary», «Grodno Regional Clinical Cardiologic Centre» and «Grodno Regional Clinical Hospital».

**Field of application:** cardiology, functional diagnostics.

Научное издание

**Побиванцева Наталья Фадеевна**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНОТРОПНОЙ  
ФУНКЦИИ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ИХ  
ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Компьютерная верстка С.В. Петрушина

Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 19.11.2014.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 80 экз. Заказ 195.

Издатель и полиграфическое исполнение

учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.