

УДК 616.12-008.46:616.13-004.6:616.12-008.3-073.96

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-28-38>

## Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма

Гракова Е.В.<sup>1</sup>, Копьева К.В.<sup>1</sup>, Гусакова А.М.<sup>1</sup>, Сморгон А.В.<sup>1</sup>, Ахмедов Ш.Д.<sup>1</sup>,  
Калюжин В.В.<sup>2</sup>, Тепляков А.Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить роль вегетативной дисрегуляции ритма сердца в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у больных с необструктивным поражением коронарных артерий (КА).

**Материалы и методы.** В одномоментное исследование включено 65 пациентов (55,4% мужского пола) с впервые диагностированным необструктивным поражением КА. Необструктивное поражение КА (стеноз менее 50%) подтверждено данными компьютерной коронарной ангиографии. Вариабельность сердечного ритма исследовали посредством суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), рассматривая показатели временного и спектрального анализа.

**Результаты.** В зависимости от наличия СНсФВ пациенты были разделены на две группы: в первую ( $n = 48$ ) вошли больные с СНсФВ, во вторую ( $n = 17$ ) – пациенты без ХСН. У пациентов с СНсФВ на фоне неокклюзирующего атеросклероза коронарного русла обнаружено статистически значимое снижение общей вариабельности сердечного ритма и парасимпатических влияний на сердце преимущественно в ночное время, а также повышенная активность церебральных эрготропных систем. Установлено, что у пациентов первой группы значения показателей временного анализа дисперсии ритма сердца, основанных на исследовании продолжительности интервалов R-R ЭКГ (SDANN и SDNNidx), имели прямую статистически значимую связь с уровнем миокардиального стресса в диастолу, величиной сердечно-сосудистого сопротивления, а также соотношением скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения боковой части фиброзного кольца митрального клапана. Определены пороговые значения SDNNidx и pNN50, которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркера для ранней диагностики СНсФВ.

**Заключение.** У пациентов с необструктивным поражением КА и СНсФВ при выполнении суточного мониторирования ЭКГ целесообразна оценка параметров дисперсии ритма сердца, анализируемых временными методами, которые по сравнению с показателями спектрального анализа имеют более тесную связь с характеристиками диастолической функции и постнагрузки левого желудочка.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, неокклюзирующий коронарный атеросклероз, вариабельность ритма сердца, биомаркеры

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Копьева Кристина Васильевна, kristin-kop@inbox.ru

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20019 «Изучение роли гуморальных маркеров и вегетативной регуляции сердечной деятельности в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка» (<https://rscf.ru/project/22-25-20019/>) и средств Администрации Томской области.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018).

**Для цитирования:** Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Ахмедов Ш.Д., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):28–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-28-38>.

## Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in non-obstructive coronary artery disease: clinical utility of heart rate variability

Grakova E.V.<sup>1</sup>, Kopeva K.V.<sup>1</sup>, Gusakova A.M.<sup>1</sup>, Smorgon A.V.<sup>1</sup>, Akhmedov Sh.D.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>2</sup>, Teplyakov A.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup>Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the role of heart rate variability in the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD).

**Materials and methods.** The cross-sectional study included 65 patients (55.4% were males) with non-obstructive CAD. Non-obstructive CAD (stenosis < 50%) was confirmed by coronary computed tomography angiography. Heart rate variability (HRV) was evaluated by 24-hour Holter monitoring; parameters of time series and spectral analysis were analyzed.

**Results.** Depending on the presence of HFpEF, the patients were divided into 2 groups: group 1 ( $n = 48$ ) included patients with HFpEF, and group 2 ( $n = 17$ ) encompassed patients without it. In patients with HFpEF, a statistically significant decrease in the total HRV and parasympathetic effects on the heart rate, mainly at night, as well as increased activity of cerebral ergotropic systems were revealed. In group 1, the values of the time series analysis of HRV and QT dispersion based on the study of RR interval duration (SDANN and SDNNidx) had a significant direct relationship with the level of myocardial stress in diastole, the value of vascular resistance, and the  $E / e'$  ratio. The cut-off values of SDNNidx and pNN50 were identified, that may be used as markers for early diagnosis of HFpEF.

**Conclusion.** In patients with non-obstructive CAD and HFpEF, it is advisable to perform 24-hour Holter monitoring and assess HRV parameters by the time series analysis, which, compared with the spectral analysis, has a closer relationship with the characteristics of left ventricular diastolic function and afterload.

**Keywords:** heart failure, preserved ejection fraction, non-obstructive coronary artery disease, heart rate variability, biomarkers

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20019 “Studying the role of humoral markers and autonomic regulation of the cardiac system in the pathogenesis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction” (<https://rscf.ru/project/22-25-20019/>) and the Administration of the Tomsk Region.

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

**For citation:** Grakova E.V., Kopeva K.V., Gusakova A.M., Smorgon A.V., Akhmedov Sh.D., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in non-obstructive coronary artery disease: clinical utility of heart rate variability. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):28–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-28-38>.

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие получено множество данных, указывающих на большое разнообразие этиологических факторов и описывающих особенности их влияния на патогенез синдрома сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). У одного и того же пациента часто сосуществуют несколько механизмов, инициирующих симптоматическую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), но степень активации каждого из них у пациентов с СНсФВ может сильно различаться [1, 2].

Известно, что дисбаланс вегетативной нервной системы является одним из возможных механизмов развития ХСН и ее декомпенсации [3–5]. В частности, результаты когортного исследования Women’s Health Initiative, в которое вошло 28 603 женщины в постменопаузе (средний возрасте 62,6 года) без ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, продемонстрировали, что низкая общая вариабельность ритма сердца (ВРС) связана с повышенным риском госпитализации по причине СНсФВ (отношение шансов 1,22; 95%-й доверительный интервал 1,02–1,47) [5].

Ряд исследователей обнаружили взаимосвязь между ВРС и экспрессией маркеров воспалительного профиля и коагулянтного ответа у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у больных с ХСН и с острым коронарным синдромом [6–9]. В частности, установлено, что активация холинергического противовоспалительного пути, при котором происходит эфферентное ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов блуждающим нервом, приводит к уменьшению содержания белков системного воспаления [10], а неинвазивная стимуляция блуждающего нерва через активацию никотинового ацетилхолинового рецеп-

тора  $\alpha 7$  способна обеспечить противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические эффекты [11].

Имеются единичные исследования, в которых установлена взаимосвязь изменений ВРС с развитием ИБС и ХСН, а также с увеличением смертности от всех причин [3, 9, 12]. Анализ ВРС у пациентов с ИБС показал, что вегетативная дисрегуляция связана с многососудистым поражением коронарного русла, наличием окклюзий венечных артерий и поражением левой коронарной артерии, а также играет важную роль как инструмент скрининга групп высокого риска [13]. Установлено, что депрессия ВРС у больных ИБС связана с возрастом, поздним постинфарктным ремоделированием сердца, развитием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, а также клинической выраженностью сердечной недостаточности [14] и играет роль в развитии электрической нестабильности сердца [15]. Вместе с тем работ, посвященных оценке ВРС у больных СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза, в доступной научной литературе нам обнаружить не удалось.

Цель работы – оценить роль вегетативной дисрегуляции ритма сердца в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у больных с неструктурным поражением коронарных артерий (КА).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 48 пациентов (60,4% мужчин) в возрасте 61,5 (55; 60) года с впервые диагностированной СНсФВ на фоне неструктив-

ного поражения коронарного русла (1-я группа). Контрольную группу составили больные без симптомов и признаков ХСН сопоставимого возраста (2-я группа).

Критерии включения: необструктивный (менее 50%) атеросклероз коронарных артерий; диастолическая дисфункция левого желудочка/повышенное давление наполнения левого желудочка (ЛЖ) и сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ; уровень N-терминального промозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP)  $\geq \leq 125$  пг/мл; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе; планируемая коронарная реваскуляризация или реваскуляризация в анамнезе; высокая систолическая или диастолическая артериальная гипертензия (более 180 или более 110 мм рт. ст. соответственно); систолическая артериальная гипотензия менее 80 мм рт. ст.; атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла; высокая эктопическая активность предсердий и (или) желудочков (более 10 экстрасистол/ч); гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов  $\geq 2$ -й степени); тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии  $\geq 45$  мм рт. ст.); хроническая форма фибрилляции предсердий; тяжелое течение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ менее 30 мл/мин/м<sup>2</sup>) и печеночная недостаточность; воспалительные заболевания миокарда и перикарда; уровень гемоглобина менее 100 г/л.

На момент включения в исследование пациенты не получали оптимальную медикаментозную терапию, учитывая то факт, что диагноз ХСН был установлен впервые. Частота назначения  $\beta$ -блокаторов колебалась в пределах 17,6–19,4%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 11,8–19,4%, блокаторов АТ<sub>1</sub> рецепторов к ангиотензину II – 17,6–29,4%, статинов – 35,3–41,2% и диуретиков – 5,9–29,4%. За сутки до проведения суточного мониторирования (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) у тех пациентов, которые получали  $\beta$ -блокаторы, их отменяли.

Определение содержания растворимой формы белка ST2 (sST2) и NT-proBNP в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводили методом иммунофер-

ментного анализа (ELISA). Фотометрическую детекцию прохождения иммунохимической реакции выполняли на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan, Австралия). Забор крови осуществляли утром натощак после 16-часового голодания в вакутайнеры из вены локтевого сгиба. Были использованы наборы фирм Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США) и Biomedica (Канада).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США). Структуры сердца визуализировали при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Обязательным критерием диагностики СНсФВ было значение ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . Все исследования проводились одним высококвалифицированным специалистом. Оценка диастолической функции ЛЖ основывалась на четырех показателях: ранняя диастолическая скорость движения боковой части фиброзного кольца митрального клапана (lateral e'), среднее отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e'), индексированный объем левого предсердия и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностировалась, если значения по меньшей мере трех из четырех обсуждаемых показателей выходили за пределы референтного диапазона. Систолическая глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) оценивалась с помощью 2D-speckle tracking. Часть показателей рассчитывали по формулам:

– конечная систолическая эластичность ЛЖ ( $E_s$ ) =  $\text{КСД}/\text{КСО}$ , где КСД – конечное систолическое давление в ЛЖ, КСО – конечный систолический объем ЛЖ;

– сердечно-сосудистое сопротивление ( $E_a$ ) =  $\text{КСД}/\text{УО}$ , где УО – ударный объем;

– миокардиальный стресс (МС) ЛЖ в систолу =  $\text{САД} \times \text{КСР}/\text{ТЗС ЛЖ в систолу} \times (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в систолу}/\text{КСР}))$ , где САД – систолическое артериальное давление, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, ТЗС – толщина задней стенки;

– МС ЛЖ в диастолу =  $\text{ДАД} \times \text{КДР}/\text{ТЗС ЛЖ в диастолу} \times (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в диастолу}/\text{КДР}))$ , где ДАД – диастолическое артериальное давление, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗС – толщина задней стенки.

МС ЛЖ является показателем, характеризующим силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, и количественно отражает величины пред- и постнагрузки ЛЖ. В конце диастолы он выражает преднагрузку, в конце систолы – постнагрузку (дин/см<sup>2</sup>).

Вариабельность ритма сердца оценивалась посредством СМ ЭКГ. Не менее чем за 12 ч до и в ходе СМ ЭКГ испытуемым запрещалось пить кофе, чай, колу и курить. Во время записи ЭКГ разрешалась нормальная повседневная деятельность. Проанализированы параметры количественной оценки ВРС: SDNN – стандартное отклонение от среднего значения продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма (NN-интервалы); SDANN – стандартное отклонение величин усредненных NN-интервалов, зарегистрированных за все 5-минутные фрагменты, на которые поделен период СМ; SDNNidx – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам за весь период записи; RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; NN50 (100, 200) – количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% – значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода СМ.

При этом параметры временного анализа ВРС интерпретировали следующим образом: показатели, полученные при обработке прямых измерений R-R интервалов (в частности, SDNN, SDANN, SDNNidx), в целом отражают степень эфферентных симпатических влияний на сердце (при нарастании симпатической эфферентации наблюдается снижение значений показателей), тогда как вычисленные на основе разницы между R-R интервалами (например, RMSSD, NN50, pNN50) – напряжение парасимпатической нервной системы (при усилении эфферентной активности *nervus vagus* наблюдается повышение значений показателей). С помощью спектрального анализа оценивали мощность спектра в диапазоне очень низких ( $\leq 0,04$  Гц) частот (VLF – индикатор, значение которого связывают с активностью церебральных эрготропных систем и ренин-ангиотензиновой системы), в диапазоне низких (0,04–0,15 Гц) частот (LF – маркер симпатической модуляции) и в диапазоне высоких (0,15–0,4 Гц) частот (HF – маркер активности парасимпатического отдела автономной нервной системы), а также определяли отношение LF/HF (так называемый индекс вагосимпатического взаимодействия).

Всем пациентам была выполнена коронарная компьютерная томографическая ангиография. Для сканирования с контрастным усилением 70–90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия) вводили внутривенно через кубитальный катетер 18G со скоростью потока 5–5,5 мл/с.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Количественные данные представляли в виде медианы интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали  $U$ -критерий Манна – Уитни. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 10. Для оценки чувствительности и специфичности моделей, подбора порога отсечения использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Значимым считали значение AUC, превышающее 0,70. Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа равен 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения в исследование по большинству клинико-демографических характеристик группы были сопоставимы (табл. 1). Пациенты 1-й группы чаще курили и имели нарушение обмена углеводов, при этом по уровню гликированного гемоглобина статистически значимые различия отсутствовали.

У пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом и СНсФВ, по сравнению с пациентами группы контроля, отмечены ранние признаки депрессии сократимости ЛЖ, ассоциированные с изменением характеристик пред- и постнагрузки (табл. 2), в частности нарушение механики движения ЛЖ (снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении:  $-14,4\%$  ( $-13,1; -17,6$ ) vs  $-18,9\%$  ( $-14,4; -21,4$ ),  $p = 0,003$ ), повышение миокардиального стресса в диастолу, отражающего истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу ( $157,48$  ( $142,06; 164,70$ ) дин/см<sup>2</sup> vs  $142,15$  ( $133,31; 149,97$ ) дин/см<sup>2</sup>,  $p = 0,028$ ) и сердечно-сосудистого сопротивления ( $0,60$  ( $0,55; 0,92$ ) мм рт. ст./мл vs  $0,56$  ( $0,53; 0,61$ ) мм рт. ст./мл,  $p = 0,021$ ) на фоне уменьшения показателя конечной систолической эластичности ( $2,30$  ( $1,64; 3,0$ ) мм рт. ст./мл vs  $0,56$  ( $2,75; 3,16$ ) мм рт. ст./мл,  $p = 0,018$ ).

Таблица 1

Исходная клиничко-демографическая характеристика			
Показатель	1-я группа, n = 48, (+) СНсФВ	2-я группа, n = 17, (-) СНсФВ	p
Возраст, годы, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	61,5 (55; 66)	62 (58; 63)	0,124
Мужчины, n (%)	29 (60,4)	7 (41,2)	0,059
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	29,7 (27,6; 32,0)	30,8 (28,35; 33,95)	0,254
Гипертоническая болезнь, n (%)	39 (81,2)	13 (76,5)	0,161
СД 2-го типа, n (%)	11 (22,9)	2 (11,8)	0,013
НbA1c, %, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	6,3 (5,8; 7,5)	6,1 (6,0; 7,6)	0,068
ХОБЛ, n (%)	5 (10,4)	1 (5,9)	0,718
Курение, n (%)	15 (31,25)	3 (17,6)	0,011
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	82,8 (67,3; 82,7)	85 (71; 89)	0,476
Общий холестерол, ммоль/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	4,98 (3,67; 5,25)	5,09 (3,76; 6,5)	0,532
ХС-ЛПНП, ммоль/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	3,13 (2,15; 3,51)	2,33 (1,24; 3,37)	0,856
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	1,07 (0,85; 1,31)	1,52 (1,25; 1,79)	0,889
Триацилглицеролы, ммоль/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	1,78 (1,23; 1,97)	1,26 (1,17; 1,36)	0,870
Гемоглобин, г/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	134 (121; 143)	145 (140; 157)	0,464
Калий, ммоль/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	4,67 (4,12; 5,01)	4,47 (4,43; 5,01)	0,517
Фибриноген, г/л, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	3,27 (3,14; 3,14)	3,16 (2,86; 3,36)	0,767
NT-проBNP, пг/мл, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	404,2 (249,5; 1533,4)	58 (43,65; 74,35)	0,004
sST2, нг/мл, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	29,18 (23,17; 31,09)	19,42 (18,24; 22,29)	0,012

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХС-ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; НbA1c – гликированный гемоглобин; NT-проBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; sST2 – растворимая формы белка ST2.

Таблица 2

Результаты эхокардиографии у пациентов 1-й и 2-й групп, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )			
Показатель	1-я группа, n = 48, (+) СНсФВ	2-я группа, n = 17, (-) СНсФВ	p
ФВ ЛЖ, %	62 (58,5; 65)	65 (64; 66)	0,392
ЛП, мм	42 (39; 46)	40 (38; 43)	0,734
КДО ЛЖ, мл	111 (100; 125)	108 (97,5; 116)	0,306
КСО ЛЖ, мл	37,5 (32; 43)	34,5 (33,5; 39,5)	0,205
МЖП, мм	10,5 (10,5; 11,1)	9,75 (9,0; 10)	0,065
ЗС ЛЖ, мм	10 (9; 10)	9,5 (9,0; 10,0)	0,329
Пик E, см/с	77 (69; 94)	63 (56; 72)	0,032
Пик A, см/с	65 (63; 88)	69 (66; 76,5)	0,053
E/A, отн. ед.	1,29 (1; 1,36)	0,9 (0,74; 1,0)	0,024
E/e', отн. ед.	13,5 (13; 13,6)	12 (11; 13)	0,019
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	2,8 (2,78; 2,87)	2,6 (2,3; 2,76)	0,021
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87 (80; 97)	82 (75,5; 86,5)	0,283
МС в диастолу, дин/см <sup>2</sup>	157,48 (142,06; 164,70)	142,15 (133,31; 149,97)	0,028
Ea, мм рт. ст./мл	0,60 (0,55; 0,92)	0,56 (0,53; 0,61)	0,021
Es, мм рт. ст./мл	2,30 (1,64; 3,0)	2,75 (2,55; 3,16)	0,018

Примечание. LAVI – индексированный объем левого предсердия; ЛЖ – левый желудочек; ЗС – задняя стенка, ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; Пик E – максимальная скорость раннего диастолического потока; Пик A – максимальная скорость потока, обусловленная систолой предсердий; E/A – отношение максимальной скорости раннего диастолического потока (E) к потоку, обусловленному систолой предсердий (A); E/e' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца; Ea – сердечно-сосудистое сопротивление; Es – конечная систолическая эластичность ЛЖ.

При анализе результатов исследования ВРС выявлено, что у пациентов с СНсФВ, по сравнению с лицами без ХСН, имеет место нарушение состояния кардиоинотропной регуляции на протяжении всего периода СМ, проявившееся снижением ( $p < 0,01$ ) значений временных параметров: SDNNidx (ночь) на

29,9% (47 (44; 65) и 67 (52; 208) мс соответственно) и SDNNidx (сут) на 14,3% (56 (52; 71) и 64 (55; 183) мс соответственно), а также снижение значений большинства показателей, характеризующих активность парасимпатического звена автономной нервной системы ( $p < 0,01$ ) преимущественно в ночное

время – RMSSD на 73,9% (23 (12; 31) и 40 (32; 328) мс соответственно), NN50, NN100, NN200 – в 5–8 раз, pNN50 (100, 200)% – в 2,5–6 раз.

У пациентов с СНсФВ в сравнении с пациентами без ХСН выявлено значимое изменение частотных характеристик ВРС, свидетельствующее о росте влияния церебральных эрготропных структур при одновременном угнетении активности парасимпатического отдела автономной нервной системы: увеличение VLF ( $p = 0,004$ ) и снижение HF ( $p = 0,016$ ). В

таблице 3 представлены параметры ВРС, по которым выявлены статистически значимые различия, остальные показатели между группами не различались.

В итоге ROC-анализа уровни таких показателей дисперсии ритма сердца, как SDNNidx  $\leq 49$  мс (AUS = 0,768;  $p = 0,012$ ) и pNN50  $\leq 5$  мс (AUS = 0,777;  $p = 0,007$ ), были определены как пороговые значения, которые у пациентов с необструктивным поражением КА связаны с наличием СНсФВ (рисунок).

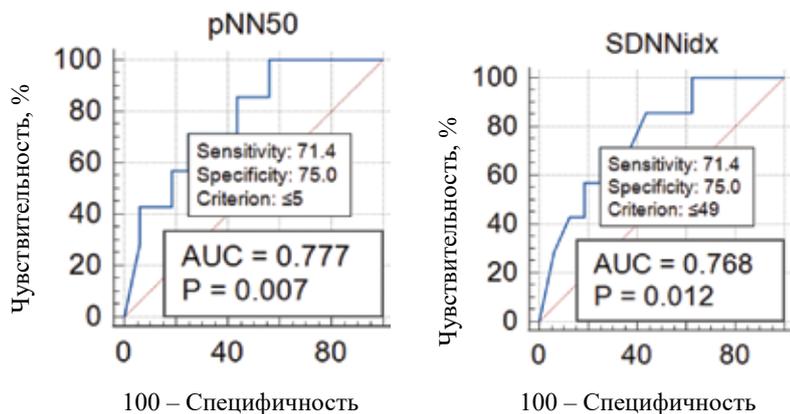


Рисунок. Пороговые значения SDNNidx (сут) и pNN50 (ночь) для оптимальной бинарной классификации пациентов с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия или отсутствия СНсФВ (ROC-анализ): ось ординат – чувствительность (%), ось абсцисс – 100 минус специфичность (%). В прямоугольниках представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для соответствующего порога решающего правила (Criterion), а также значения площади под кривой (AUC) вместе с оценками уровня значимости ( $p$ )

Таблица 3

Показатели ВРС у пациентов 1-й и 2-й групп, Me ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ )			
Показатель	1-я группа, $n = 48$ , (+) СНсФВ	2-я группа, $n = 17$ , (-) СНсФВ	$p$
Сред NN день, мс	978 (897; 993)	835 (732; 959)	0,003
SDNNidx ночь, мс	47 (44; 65)	67 (52; 208)	0,003
SDNNidx сут, мс	56 (52; 71)	64 (55; 183)	0,039
RMSSD ночь, мс	23 (12; 31)	40 (32; 328)	0,001
NN50 ночь, $n$ (%)	494 (352; 1671)	2681 (627; 18 518)	0,002
pNN50 ночь, %	2,8 (1,2; 9,50)	13,9 (5,1; 61,5)	0,002
NN100 ночь, $n$ (%)	47 (24; 164)	368 (135; 8 485)	0,001
pNN100 ночь, %	0,2 (0; 0,9)	1,4 (0,5; 33,5)	0,001
NN200 ночь, $n$ (%)	28 (9; 34,00)	191 (31; 2 037)	0,003
NN200 сут, $n$ (%)	289 (43; 534)	400 (141; 12 571)	0,029
pNN200 день, %	0,4 (0; 0,9)	1 (0,2; 16,1)	0,010
pNN200 ночь, %	0,1 (0; 0,1)	0,6 (0,2; 31,4)	0,001
pNN200 сут, %	0,3 (0,1; 0,9)	0,9 (0,2; 21,3)	0,016
VLF, $mc^2$	2570 (1992; 3016)	2 341 (1 634; 2 731)	0,004
HF, $mc^2$	347 (214; 509)	514 (371; 627)	0,016

Примечание. Сред NN – среднее значение продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма (NN-интервалов); SDNNidx – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в указанный период записи; RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; NN50 (100, 200) – количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс; pNN50 (100, 200)% – значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN-интервалов анализируемого периода мониторинга; VLF – мощность спектра в диапазоне очень низких ( $\leq 0,04$  Гц) частот; HF – мощность спектра в диапазоне высоких (0,15–0,4 Гц) частот.

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали взаимосвязь между дисперсией ритма сердца, изучаемой по показателям временного домена (в частности, SDANN), и уровнем в сыворотке крови sST2 ( $r = 0,354$ ;  $p = 0,018$ ), но не «классическо-

го биомаркера» ХСН – NT-proBNP. Также впервые установлено, что значение SDANN коррелировало с миокардиальным стрессом в диастолу ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,006$ ), а SDNNidx – с сердечно-сосудистым сопротивлением ( $r = 0,301$ ;  $r = 0,045$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что вегетативная дисрегуляция является одним из механизмов развития ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и характеризуется устойчивым усилением симпатического возбуждения и снижением парасимпатической активности [4, 16]. Результаты анализа показателей турбулентности и дисперсии (в частности, SDNN) ритма сердца позволяют идентифицировать среди пациентов с СНсФВ лиц, подверженных наибольшему риску неблагоприятных исходов [17]. Вариабельность ритма сердца также нарушается при симптоматической ИБС, особенно после инфаркта миокарда, и обратно связана с прогрессированием коронарного атеросклероза [12, 18, 19]. В частности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без признаков ишемии миокарда установлена обратная ассоциация ( $p < 0,05$ ) между наличием неокклюзирующих (менее 50%) стенозов одной или нескольких КА, с одной стороны, и значением рNN50 (для передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии –  $r = -0,387$  и  $r = -0,365$  соответственно, а для передней межжелудочковой ветви еще и с RMSSD –  $r = -0,404$ ), а также мощностью в диапазоне высоких частот ( $r = -0,393$ ;  $p < 0,05$ ) – с другой.

Это позволило авторам сделать вывод о том, что тяжесть и степень коронарного атеросклероза связаны со сдвигом вегетативной регуляции сердца в сторону симпатического преобладания [18]. Опубликованы также данные, свидетельствующие о том, что показатели ВРС связаны с тяжестью окклюзии, многососудистым поражением и поражением левой КА [19]. В то же время, по данным других авторов [20], после внесения поправки на возраст, пол, индекс массы тела и частоту сердечных сокращений статистически значимые различия между пациентами с ИБС и с неизменными КА по ряду логарифмированных показателей ВРС (рNN10%, рNN20%, LF и HF) исчезали.

В нашем исследовании обнаружено, что у пациентов с СНсФВ на фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза имеет место подавление активности большинства показателей парасимпатического звена вегетативной регуляции ( $p < 0,01$ ) преимущественно в ночное время, а также значимое изменение частотных характеристик ВРС на протяжении всего 24-часового периода мониторинга, свидетельствующее о примате симпатических влияний на сердце над парасимпатическими. Это подтверждается данными и других исследователей [12, 16, 17]. О первичности подавления парасимпатической активности в механизме снижения ВРС при сердечно-сосудистых заболеваниях и последующем компенсаторном доминировании симпатического

отдела вегетативное нервной системы свидетельствуют и результаты метаанализа когортных исследований, проведенных S.C. Fang и соавт. [12].

Патофизиология симпатовагального дисбаланса при сердечно-сосудистых заболеваниях может быть связана с влиянием факторов риска, включая ожирение, сахарный диабет и ИБС [4, 12, 21, 22]. В нашем исследовании у пациентов 1-й группы чаще выявлялся сахарный диабет, что, по данным ряда исследователей [4, 12, 22], также могло вносить определенный вклад в развитие и прогрессирование вегетативной дисфункции. Однако учитывая непродолжительный стаж заболевания, отсутствие значимых различий в уровне гликемического контроля по данным оценки HbA1c и небольшой размер выборки, вклад данного фактора риска в механизм развития, а также прогноз СНсФВ станет предметом дальнейших исследований.

Лидирующий механизм того, как ИБС приводит к нарушению вегетативной регуляции сердца, до настоящего времени неизвестен. Большинство исследователей склоняются к мнению, что баланс между краткосрочными и долгосрочными компонентами ВРС даже у бессимптомных субъектов без признаков ишемии миокарда при прогрессировании коронарного атеросклероза изменяется в сторону парасимпатической абстиненции с приматом симпатической регуляции [4, 9, 12, 17, 18, 23]. Это подтверждает гипотезу о том, что коронарный атеросклероз является одной из детерминант ВРС [20]. Высказывается гипотеза о том, что причиной данных изменений у пациентов с типичным сердечно-болевом синдромом и отсутствием атеросклеротического поражения коронарного русла может быть и дисфункция микроциркуляции миокарда [20, 22], которая, в свою очередь, обладает триггерным потенциалом в отношении изменения метаболизма миокарда, активации нейрогуморальной системы и развития СНсФВ [24]. В свою очередь, не следует забывать, что регуляция контроля функции микроциркуляторного русла значительно различается в разных тканях в зависимости от их функции и потребностей в питании. В частности, доказано, что, например, микрососуды сетчатки не имеют симпатической иннервации, а вариабельность заполнения микроциркуляторного русла миокарда функционально напрямую связана с ВРС [25].

На фоне неокклюзирующего коронарного атеросклероза СНсФВ «запускается» фактически за счет прогрессирующего нарушения эндотелиальной функции, влияющей на снижение коронарного и миокардиального резервов, инициацию диастолической дисфункции, гиперпродукцию гуморальных факторов, приводящих к периваскулярному фиброзу и апоптозу кардиомиоцитов [26]. Однако нейрогор-

мональная активация, проявляющаяся гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и С-реактивный белок) [1, 8, 27], нарушением регуляции тонуса сосудистой стенки на фоне снижения выработки оксида азота и избыточной активности биомаркеров (ренин, альдостерон, норадреналин), по данным D. Agonson и соавт. [6], приводит к депрессии ВРС. Авторы показали, что некоторые показатели ВРС во временной области были обратно взаимосвязаны с уровнем эндотелина-1 (SDNN,  $r = -0,38$ ;  $p = 0,002$ ; SDANN5,  $r = -0,48$ ;  $p < 0,0001$ ), при этом гиперэкспрессия эндотелина-1 ассоциировалась и с некоторыми частотными показателями ВРС – с полной мощностью ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,01$ ) и мощностью сверхнизких частот ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,0004$ ), но не с индексами парасимпатической (HF) или симпатовагальной (LF) модуляции. По результатам корреляционного анализа данных, полученных в нашем исследовании, выявлены ассоциации не только между показателями суммарной ВРС и уровнем sST2 ( $r = 0,354$ ;  $p = 0,018$ ), но и традиционного биомаркера ХСН – NT-proBNP. В исследовании CATSTAT-HF, независимо от уровня NT-proBNP, sST2 был точным предиктором внутрибольничной смерти и декомпенсации сердечной недостаточности у 90 пациентов с ХСН ишемической и неишемической (ФВ ЛЖ  $43,4 \pm 16,4\%$ ) этиологии [9].

Ранее мы показали, что у больных СНсФВ, соответствующей I–II и III функциональным классам по NYHA, уровень sST2 превышал показатель группы контроля на 28,8 и 46,3% соответственно [26]. Учитывая тот факт, что явных различий по ангиографическим характеристикам не было получено, логично предположить, что экспрессия одного из изученных на данном этапе биомаркеров, приближающаяся к верхней границе «нормы», патогенетически связана с инициацией эндотелиальной дисфункции и, возможно, развитием периваскулярного фиброза, чему имеются единичные подтверждения в исследованиях других ученых.

По мнению В. Arshi и соавт. [4], роль симпатической нервной системы в развитии или прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ и впервые возникшей сердечной недостаточности широко не изучалась, что подчеркивает необходимость получения новых знаний о патофизиологии вегетативной регуляции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводящими к развитию СНсФВ. У пациентов СНсФВ на фоне неокклюзирующего атеросклероза КА мы обнаружили увеличение ранней скорости трансмитрального потока (E) и существенное повышение значения показателя, характеризующего давление наполнения ЛЖ (E/e'), что связываем

с повышением активности симпатического отдела автономной нервной системы. При этом у пациентов 1-й группы значения показателей временного анализа дисперсии ритма сердца, основанных на исследовании продолжительности интервалов R-R ЭКГ (SDANN и SDNNidx), имели прямую статистически значимую связь с уровнем миокардиального стресса в диастолу, величиной сердечно-сосудистого сопротивления, а также соотношения скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения боковой части фиброзного кольца митрального клапана.

Сопоставление этих результатов с данными других авторов оказалось затруднительным, поскольку они в научной литературе представлены в единичных исследованиях. В частности, А.-М. Vintila и соавт. [28] ссылаются на результаты ретроспективного исследования А. Jian и соавт. (2019), в котором было установлено, что из всех проанализированных показателей ВРС только SDANNi связан с дилатацией левого предсердия. В исследовании А. Tanindi и соавт. (2012) показано, что у больных с СНсФВ, по сравнению со здоровыми добровольцами, выявлялись более низкие значения ВРС, а депрессия ВРС была напрямую связана с прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ. Наконец, анализ результатов обследования пациентов, ретроспективно включенных в популяционное Роттердамское исследование, позволил установить значительные ассоциации показателей ВРС (RMSSD и SDNN с поправкой на частоту сердечных сокращений) с параметрами трансмитрального потока и тканевой доплерографии в диастолу, а также диаметром левого предсердия [4].

Наличие таких ассоциаций между показателями вегетативной регуляции ритма сердца, диастолической дисфункции и содержанием гуморального биомаркера, не связанного напрямую с гемодинамической перегрузкой, но влияющего на развитие и прогрессирование гипертрофии сердца, миокардиального фиброза и дисфункции миокарда, как нам представляется, является отражением компенсаторно-негативной активации нейрогормональных путей, «запускающих» развитие и прогрессирование СНсФВ. Эти данные позволяют предполагать, что комплексная оценка параметров ВРС, содержания sST2, миокардиального стресса в диастолу и сердечно-сосудистого сопротивления может быть полезной для ранней диагностики СНсФВ.

Не вызывает сомнений, что интерпретация и корректное сравнение результатов исследования ВРС в определенных группах больных с учетом нередко разной продолжительности записи ЭКГ, гендерных и фенотипических (значение ФВ ЛЖ) различий мо-

гут быть непростыми, что делает востребованным продолжение исследований в данном направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с необструктивным поражением КА и СНсФВ при выполнении суточного мониторирования ЭКГ целесообразна оценка параметров дисперсии ритма сердца, анализируемых временными методами, которые по сравнению с показателями спектрального анализа имеют более тесную связь с характеристиками диастолической функции и постнагрузки ЛЖ. Определены пороговые значения SDNNidx ( $\leq 49$  мс; AUS = 0,768;  $p = 0,012$ ) и pNN50 ( $\leq 5$  мс; AUS = 0,777;  $p = 0,007$ ), которые у таких пациентов могут использоваться в качестве маркера для ранней диагностики СНсФВ.

Ограничением настоящего исследования явились: 1) небольшой объем выборки пациентов; в этой связи на данном этапе исследования мы не проводили анализ ВРС в подгруппах больных, сформированных в зависимости от тяжести СНсФВ и наличия/отсутствия сахарного диабета; 2) отсутствие оценки прогностического значения депрессии ВРС (оценка клинических исходов и прогностического значения показателей дисперсии ритма сердца будет получена в выполняемом в настоящее время 12-месячном когортном исследовании).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Adamczak D.M., Oduah M.T., Kiebalo T., Nartowicz S., Bęben M., Pochylski M. et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction—a Concise Review. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020July9;22(9):82. DOI: 10.1007/s11886-020-01349-3.
- Bosanac J., Straus L., Novaković M., Košuta D., Božić Mijovski M., Tasić J. et al. HFpEF and atrial fibrillation: the enigmatic interplay of dysmetabolism, biomarkers, and vascular endothelial dysfunction. *Dis. Markers.* 2022Oct.25;2022:9539676. DOI: 10.1155/2022/9539676.
- Patel V.N., Pierce B.R., Bodapati R.K., Brown D.L., Ives D.G., Stein P.K. Association of Holter-Derived Heart Rate Variability Parameters With the Development of Congestive Heart Failure in the Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):423–431. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.015.
- Arshi B., Geurts S., Tilly M.J., van den Berg M., Kors J.A., Rizopoulos D. et al. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. *BMC Med.* 2022Feb.21;20(1):91. DOI: 10.1186/s12916-022-02273-9.
- Baig M., Moafi-Madani M., Qureshi R., Roberts M.B., Allison M., Manson J.E. et al. Heart rate variability and the risk of heart failure and its subtypes in post-menopausal women: The Women's Health Initiative study. *PLoS One.* 2022Oct.25;17(10):e0276585. DOI: 10.1371/journal.pone.0276585.
- Aronson D., Mittleman M.A., Burger A.J. Role of endothelin in modulation of heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001Nov.;24(11):1607–1615. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01607.x.
- Lanza G.A., Sgueglia G.A., Cianflone D., Rebuzzi A.G., Angeloni G., Sestito A. et al. SPAI (Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile) Investigators. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2006;97(12):1702–1706. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.029.
- Carney R.M., Freedland K.E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve. Clin. J. Med.* 2009;76Suppl.2(Suppl.2):S13–17. DOI: 10.3949/ccjm.76.s2.03.
- Borovac J.A., Glavas D., Susilovic Grabovac Z., Supe Domic D., Stanisic L., D'Amario D. et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2818–2828. DOI: 10.1002/ehf2.12882.
- Pavlov V.A., Tracey K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* 2005;19(6):493–499. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.03.015.
- Carandina A., Lazzeri G., Villa D., Di Fonzo A., Bonato S., Montano N. et al. Targeting the autonomic nervous system for risk stratification, outcome prediction and neuromodulation in ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021Feb.26;22(5):2357. DOI: 10.3390/ijms22052357.
- Fang S.C., Wu Y.L., Tsai P.S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol. Res. Nurs.* 2020;22(1):45–56. DOI: 10.1177/1099800419877442.
- Goessl V.C., Curtiss J.E., Hofmann S.G. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2017;47(15):2578–2586. DOI: 10.1017/S0033291717001003.
- Калюжин В.В., Бардак А.Л., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Комплекс факторов, влияющих на дисперсию ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2002;42(8):8–10.
- Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Кратнов А.Е. Роль вегетативной нервной системы в развитии фатальных нарушений ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Пу.* 2016;11(128):33–35.
- 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.
- Ksela J., Rupert L., Djordjevic A., Antonic M., Avbelj V., Jug B. Altered heart rate turbulence and variability parameters predict 1-year mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(7):213. DOI: 10.3390/jcdd9070213.
- Simula S., Vanninen E., Lehto S., Hedman A., Pajunen P., Syväne M. et al. Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin. Auton. Res.* 2014;24(1):31–37. DOI: 10.1007/s10286-013-0220-z.
- Feng J., Wang A., Gao C., Zhang J., Chen Z., Hou L. et al. Altered heart rate variability depend on the characteristics of coronary lesions in stable angina pectoris. *Anatol. J. Cardiol.* 2015;15(6):496–501. DOI: 10.5152/akd.2014.5642.

20. Elhakeem R.F., Lutfi M.F., Ali A.B.M., Sukkar M.Y. Can short-term heart rate variability predict coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography due to typical chest pain? *J. Clin. Transl. Res.* 2020;6(2):66–70.
21. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Арчаков Е.А., Ахмедов Ш.Д., Будникова О.В., Баталов Р.Е. и др. Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикула в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):48–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-48-52.
22. Shah S.J., Lam C.S.P., Svedlund S., Saraste A., Hage C., Tan R.S. et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFrEF. *Eur. Heart J.* 2018;39(37):3439–3450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531.
23. Mizobuchi A., Osawa K., Tanaka M., Yumoto A., Saito H., Fuke S. Detrended fluctuation analysis can detect the impairment of heart rate regulation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J. Cardiol.* 2021;77(1):72–78. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.07.027.
24. Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Казанский медицинский журнал.* 2022;103(6):918–927. DOI: 10.17816/KMJ109034.
25. Киселев А.П., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011;7(1):34–39.
26. Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М., Сморгон А.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В. и др. Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(10):51–62. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5162.
27. Straburzyńska-Migaj E., Ochotny R., Wachowiak-Baszyńska A., Straburzyńska-Lupa A., Leśniewska K., Wiktorowicz K. et al. Cytokines and heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Kardiol. Pol.* 2005;63(5):478–485.
28. Vintila A.-M., Horumba M., Vintila V.D. Arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction – associations between echocardiography and heart rate variability. *J. Hypertens. Res.* 2019;5(3):119–125.

## Вклад авторов

Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Копьева К.В. – получение и интерпретация клинических данных и показателей ВРС, составление базы данных, статистическая обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Гусакова А.М. – определение уровней биомаркеров в сыворотке крови, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Сморгон А.В. – проведение эхокардиографических исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Ахмедов Ш.Д., Калюжин В.В. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Тепляков А.Т. – координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Гракова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [gev@cardio-tomsk.ru](mailto:gev@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

**Копьева Кристина Васильевна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [kristin-kop@inbox.ru](mailto:kristin-kop@inbox.ru), <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

**Гусакова Анна Михайловна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [anna@cardio-tomsk.ru](mailto:anna@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

**Сморгон Андрей Викторович** – мл. науч. сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [sav@cardio-tomsk.ru](mailto:sav@cardio-tomsk.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6531-7223>

**Ахмедов Шамиль Джаманович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [shamil@cardio-tomsk.ru](mailto:shamil@cardio-tomsk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2758-7107>

**Калюжин Вадим Витальевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, [kalyuzhinvv@mail.ru](mailto:kalyuzhinvv@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

**Тепляков Александр Трофимович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, [Vgelen1970@gmail.com](mailto:Vgelen1970@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

(✉) Копьева Кристина Васильевна, [kristin-kop@inbox.ru](mailto:kristin-kop@inbox.ru)

Поступила в редакцию 11.02.2023;  
одобрена после рецензирования 17.02.2023;  
принята к публикации 27.02.2022