

ЭНТРОПИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРОГНОЗИРУЕТ ИСХОД ИНФАРКТА МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Гончар И.А.¹, Фролов А.В.², Нечипуренко Н.И.¹, Бельская М.И.²,
Прудывус И.С.³, Недзьведь Г.К.¹, Гуль Л.М.²*

¹ *Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии*

² *Республиканский научно-практический центр «Кардиология»*

³ *Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова Министерства здравоохранения
Республики Беларусь*

Резюме

Исследуется прогностическая значимость энтропии сердечного ритма в отношении функционального исхода острого ишемического частичного инсульта в каротидном бассейне с фибрилляцией предсердий. Обследовано 99 пациентов, ср. возраст - $71,7 \pm 9,3$ лет. Оценка не более 3 баллов по Модифицированной шкале Рэнкина соответствовала удовлетворительному функциональному исходу, более 3 баллов - неудовлетворительному. Изучались ВСР и энтропия сердечного ритма. У пациентов с неудовлетворительным функциональным исходом наблюдались достоверно высокие значения энтропии ($p=0,021$) и ЧСС ($p=0,037$) в сравнении с пациентами с удовлетворительным исходом. Вывод: повышение степени хаотичности сердечного ритма в условиях дисрегуляции церебрального кровотока при фибрилляции предсердий ассоциирует с сохранением тяжелых инвалидизирующих нарушений.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, инфаркт мозга, ишемический инсульт, нелинейный анализ, фибрилляция предсердий, энтропия

HEART RATE ENTROPY PREDICTS CEREBRAL INFARCTION OUTCOME IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*Gonchar I.A.¹, Frolov A.V.², Nechipurenko N.I.¹, Belskya M.I.²,
Prudyvus I.S.³, Nedzved G.K.¹, Guel L.M.²*

¹ *Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery*

² *Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»*

³ *Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical radiology
Minsk. Republic of Belarus*

Summary

We investigated the predictive value of the heart rate entropy in relation functional outcome in patients with acute ischemic stroke in the carotid partial-rated pool and atrial fibrillation. Under investigation were 99 patients, middle age - $71,7 \pm 9,3$ years. Assessment of not more than 3 points on the modified Rankin scale correlated with satisfactory functional outcome, more than 3 points – unsatisfactory outcome. We have studied HRV and entropy of heart rate. In patients with unsatisfactory functional outcome were significantly higher values, the entropy of the heart rate ($p = 0,021$) and heart rate ($p = 0,037$) compared with patients with a satisfactory outcome. Conclusion: The increase in the degree of randomness in heart rate in a dysregulation of cerebral blood flow during atrial fibrillation is associated with preservation of severe disabling disorders.

Key words: atrial fibrillation, cerebral infarction, entropy, heart rate variability, ischemic stroke, nonlinear analysis

Введение. Медленные колебания параметров гемодинамики служат индикаторами состояния сложнейшего ансамбля регуляторных систем организма, назначение которых – поддержание гомеостаза организма. Симпатические, парасимпатические, нейрогормональные и метаболические каналы регуляции охватывают практически все органы и системы организма. Сердечно-сосудистая система в наибольшей степени аккумулирует влияние всего арсенала регуляторных механизмов, поэтому находится в фокусе внимания не только кардиологов, неврологов, но и специалистов по проблемам управления и нелинейной динамики. Широкую известность получил метод variability сердечного ритма, по данным которого эффективно прогнозируются исходы инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, сахарного диабета и других заболеваний. В многочисленных работах Р.М.Баевского с соавт. (1979), Г.В.Рябкиной и А.В.Соболева (1998), А.Н.Флейшмана (1999, 2011) А.В.Фролова с соавт. (2005, 2011), Н.И.Яблучанского с соавт. (1997, 2010), М.Malik et al (1996) и др. убедительно показано, как при разных типах патологии снижение общей мощности регуляторных систем, сопровождаемое доминантой симпатической компоненты регуляции, служит предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий и исходов заболеваний [1,2,3,4,5,6,7,8].

Тем не менее все исследователи, активно использующие информацию о нейровегетативных регуляторных системах, прекрасно осознают методические ограничения метода ВСР, связанные с применением линейного анализа к нелинейному объекту, каковым является живой организм. Истоки нелинейного подхода к живому организму принадлежат И.Пригожину (1986), А.Goldberger (1990) и А.Ю.Лоскутову (1998, 1999) [9,10,11,12]. На основе их идей классический метод ВСР начал дополняться нелинейными характеристиками, к каковым относятся энтропия, фазовые портреты, фрактальная размерность и ряд других [13,14,15]. Нелинейные методы отражают принципы самоорганизации системы, соотношение между порядком и хаосом, живучесть биологической системы в целом. В потенциале нелинейные методы помогут раскрыть новые аспекты регуляции и найти новые клинические приложения.

Так в монографии В.Б.Симоненко с соавт. (2013) нарушения сердечного ритма рассмотрены с позиции теории катастроф [16]. Авторы предполагают, что при кардионеврологической патологии в сердечно-сосудистой системе ослабевают иерархия ритмов и возможны скачкообразные переходы с развитием неравновесных резонансных состояний типа фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. До сих пор метод ВСР у пациентам с ФП применялся крайне редко [17]. Нарушения по типу постоянной или пароксизмальной ФП признаны одной из основных причин возникновения острого ишемического нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [18]. ФП увеличивает риск смерти от системных и церебральных эмболических осложнений в 1,5-1,9 раза по сравнению со здоровыми лицами сопоставимого возраста [19]. Поэтому исследование регуляторных механизмов у пациентов с инфарктом головного мозга, осложненного проявлением ФП, весьма актуально. В частности, неизвестно, существует ли клинически значимая взаимосвязь между хаотичностью сердечного ритма при ФП и функциональным исходом инсульта? Решение этой задачи легло в основу настоящего исследования.

Целью исследования является определение прогностической значимости variability и энтропии сердечного ритма в отношении функционального исхода у пациентов с инсультом головного мозга (ИГМ).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 99 пациентов с частичным инсультом в каротидном бассейне ишемической этиологии, развившимся на фоне постоянной либо пароксизмальной ФП. Когорта обследованных пациентов включала 35 (35,4%) мужчин и 64 (64,5%) женщины. Средний возраст

обследованных - $71,7 \pm 9,3$ лет. У всех пациентов с ИГМ при ФП для верификации диагноза проведено клиническое, электрокардиографическое и нейровизуализационное обследование (КТ или МРТ головного мозга). Диагностику постоянной либо пароксизмальной ФП осуществляли на основании Национальных рекомендаций [20]. В регистрационной форме указывали демографические данные, факторы риска инсульта, результаты клинического обследования. Клинический вариант ИГМ, соответствующий частичному инульту в каротидном бассейне, выделяли в соответствии с критериями Оксфордского объединенного регистра инсульта. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) [21] на момент поступления в инсультное отделение и через 10-12 суток. Выраженность вызванных инсультном функциональных нарушений оценивали с помощью Модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) [21]. Функциональный исход острого периода ИГМ считали удовлетворительным (благоприятным) при полном или частичном восстановлении способностей пациентов к передвижению и самообслуживанию, соответствующих оценке 0-3 балла по МШР. Неудовлетворительный исход лечения - сохранение выраженных инвалидизирующих нарушений, потребность в постороннем уходе или смерть пациента, соответствовал диапазону 4-6 баллов МШР. Пациентам с ИГМ при ФП назначали унифицированную антитромботическую, антиаритмическую, гипотензивную, нейропротективную, симптоматическую терапию. Клинические характеристики пациентов, разделенных на группы с удовлетворительным и неудовлетворительным исходами ИГМ, представлены в таблице 1.

У всех пациентов регистрировали 5-мин. кардиоинтервалограмму с помощью 12-канального цифрового электрокардиографа «Интекард» и программы для оценки линейных и нелинейных параметров ВСР «Бриз М» (Беларусь). Программа и аппаратура сертифицированы Белстандартом и Минздравом РБ. Программа автоматически отбраковывает экстрасистолы и артефакты, подавляются сетевые, мышечные, дыхательные помехи и артефакты выбирается отведение ЭКГ с наиболее мощным R-зубцом. Далее с помощью адаптивного порога измеряется последовательность RR-интервалов. Зарегистрированная последовательность RR-интервалов включала не менее 300 сердечных циклов.

Первое исследование ВСР выполняли в максимально короткие сроки после развития ИГМ (в среднем на 3 {1; 4} сутки от начала инсульта), повторное – перед выпиской из стационара (10 {8; 14} сутки). Ввиду острого периода заболевания, не удалось дифференцировать записи ЭКГ на участки приступа и вне приступа ФП. Определяли классические временные параметры ВСР SDNN (мс), RMSSD (мс), NN50, pNN50 (%), MaxRR (мс), MinRR (мс), dMxMn (мс), ЧСС (удар/мин). Частотные параметры не анализировали. Для анализа изменчивости сердечного ритма при ФП применяли нелинейный показатель аппроксимированной (приближенной) энтропии ArEn.

Клинические характеристики пациентов в зависимости от функционального исхода инфаркта головного мозга при фибрилляции предсердий на момент выписки (n = 99)

Характеристики	Неудовлетворительный функциональный исход, 4-6 баллов МШР (n = 31)	Удовлетворительный функциональный исход, 0-3 балла МШР (n = 68)	P
Возраст, годы	75,6 ± 8,8	69,9 ± 9,1	0,009
Мужской пол, чел.	13 (41,9%)	22 (32,4%)	НЗ
ИГМ в правом каротидном бассейне	11 (35,5%)	19 (27,9%)	НЗ
Оценка ≤ 14 баллов NIHSS при поступлении, чел.	24 (77,4%)	66 (97,1%)	0,004
Оценка ≤ 14 баллов NIHSS при выписке, чел.	24 (77,4%)	68 (100,0%)	<0,001
Прогрессирующий инсульт	10 (32,3%)	6 (8,6%)	0,003
Постинфарктный кардиосклероз	6 (19,4%)	14 (20,6%)	НЗ
Хроническая фибрилляция предсердий	22 (71,0%)	40 (58,8%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	29 (93,5%)	50 (73,5%)	0,021
Артериальная гипертензия 3 ст.	9 (29,0%)	20 (29,4%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде: n (%), среднее значение ± стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ИГМ – инфаркт головного мозга; МШР – модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS – Шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; p – уровень достоверности, НЗ – различия статистически незначимы

ApEn отражает отношение порядка и хаоса в сложных саморегулирующихся системах или меру упорядоченности нестационарного временного ряда [22]. Математические алгоритмы расчета аппроксимированной энтропии были опубликованы нами ранее [23, 24]. В ходе работы использованы три варианта расчетов аппроксимированной энтропии:

- ApEn15 (m=2, r=0,15 SDNN) – где m – размерность вектора, реконструированного из входной последовательности RR, r – порог сравнения, зависимый от SDNN;
- ApEn20 (m=1, r=0,2 SDNN);
- mApEn20 (m=2, r=0,15(RR_i - RR_{i-1})) – модифицированная приближительная энтропия, r - порог сравнения зависит от разности текущего и предыдущего кардиоинтервала.

При соответствии параметров распределению Гаусса результаты представляли в виде ср. арифметического значения и стандартного отклонения; в противном случае - в виде медианы и квартилей. Для установления предикторов развития варианта функционального исхода применяли: для качественных данных - точный критерий Фишера, для количественных - тест Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Прогрессирующее течение инсульта, сопровождающееся нарастанием в течение первой недели лечения очаговой и общемозговой неврологической

симптоматики на 2 и более балла шкалы NIHSS, зафиксировано у 16 (16,2%) пациентов, регрессирующее – у 83 (83,8%) пациентов. За время пребывания в инсультном стационаре скончались 8 из 99 пациентов (8,1%). Группы обследованных с различными вариантами клинического исхода ИГМ не имели статистически значимых различий по количеству лиц с пароксизмальной и хронической формами ФП (табл.1). Среди пациентов с неблагоприятным функциональным исходом ОНМК (n=31) пароксизмальная ФП диагностирована в 9 (29,0%) случаях, постоянная - в 22 (71,0%). При благоприятном исходе инсульта (n=68) пароксизмальная форма ФП зарегистрирована в 28 (41,2%) наблюдениях, хроническая – в 40 (58,8%); $p=0,27$.

Неблагоприятный функциональный исход ассоциировался с такими клиническими характеристиками, как выраженный неврологический дефицит при поступлении в стационар ($p=0,004$), прогрессирующее течение инсульта с нарастанием очаговых и общемозговых нарушений ($p = 0,003$), застойная сердечная недостаточность ($p=0,021$). Возраст пациентов с 4-6 баллами МШР также достоверно превышал аналогичный показатель лиц с удовлетворительным исходом лечения (0-3 балла МШР): $75,6 \pm 8,8$ и $69,9 \pm 9,1$ лет соответственно; $p = 0,009$ (табл. 1).

В табл. 2 отражены линейные и нелинейные показатели ВСР, зарегистрированные в острейшем периоде ИГМ у пациентов с неудовлетворительным и удовлетворительным функциональным исходом инсульта. Неудовлетворительный функциональный исход острого периода инсульта, соответствующий тяжелой инвалидизации, характеризовался высокими значениями аппроксимированной энтропии сердечного ритма $ApEn15$ по сравнению с группой лиц с благоприятным исходом заболевания: $1,13 \{1,03; 1,16\}$ и $1,06 \{0,93; 1,13\}$ соответственно; $p = 0,021$. Отметим, что в группе пациентов с неудовлетворительным исходом значения энтропии $ApEn20$ и $mApEn$ также превышали соответствующие показатели у пациентов с хорошим функциональным восстановлением, однако указанные различия не достигали степени статистической значимости (табл. 2).

Таблица 2

Временные и нелинейные показатели variability сердечного ритма у пациентов с инфарктом головного мозга при фибрилляции предсердий в острейшем периоде инсульта

Показатели ВСР	Группы наблюдения		P
	Неудовлетворительный функциональный исход 4-6 баллов МШР (n=31)	Удовлетворительный функциональный исход 0-3 балла МШР (n=68)	
Нелинейные показатели ВСР			
$mApEn$	0,67 {0,18; 0,79}	0,64 {0,02; 0,90}	НЗ
$ApEn15$ (m=2, r=0,15 SDNN)	1,13 {1,03; 1,16}	1,06 {0,93; 1,13}	0,021
$ApEn20$ (m=1, r=0,20 SDNN)	1,96 {1,80; 2,05}	1,86 {1,41; 2,04}	НЗ
Временные показатели ВСР			
Min RR, мс	390 {372; 480}	489 {390; 671}	0,014
Max RR, мс	1184 {942; 1422}	1178 {934; 1396}	НЗ
Moda RR, мс	640 {510; 730}	760 {583; 900}	0,040
ЧСС, удар/мин.	87 {77; 103}	75 {63; 96}	0,037
SDNN, мс	123 {84; 171}	105 {68; 164}	НЗ
RMSSD, мс	165 {114; 200}	136 {52; 227}	НЗ
NN50	144 {110; 179}	125 {10; 170}	НЗ
pNN50, %	37 {26; 38}	29 {3; 39}	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде: медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. НЗ — различия статистически незначимы

Частота сердечных сокращений при МШР 4-6 баллов достигала 87 {77; 103} удар/мин., в то время как при МШР 0-3 балла - лишь 75 {63; 96}; $p = 0,037$.

Сопоставлены значения квартилей энтропии $ApEn15$ с функциональным исходом инсульта. У 3 (10,0%) из 30 пациентов, имеющих оценку 4-6 баллов МШР на момент выписки, значения $ApEn15$ соответствовали первому квартилю $Q1$, а у 27 (90,0%) чел. – диапазону $Q2-Q4$. В случае благоприятного клинического исхода лечения распределение энтропии $ApEn15$ выглядело иначе. У 21 (31,8%) пациентов значения энтропии соответствовали квартилю $Q1$, у 45 (68,2%) – диапазону $Q2-Q4$, то есть демонстрировали статистически значимые различия в сравнении с пациентами с прогрессирующим течением инсульта: $ОШ = 4,20$; 95% ДИ: {1,14-15,42}; $p = 0,022$. Здесь $ОШ$ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал.

Проведен анализ вероятности сохранения грубых инвалидизирующих нарушений для пациентов, значения аппроксимированной энтропии у которых были разделены дихотомически с использованием медианы ($Q2$) значений $ApEn15$. Методом оценки общего отношения шансов Манталя-Хенцеля установлено, что у лиц с высоким значением аппроксимированной энтропии ($Q3-Q4$) вероятность неудовлетворительного функционального исхода лечения возрастает более, чем в два раза по сравнению с пациентами, имеющими низкие значения энтропии ($Q1-Q2$): $ОШ = 2,26$; 95% ДИ: {1,05-6,60}; $p = 0,036$. Наоборот, у пациентов с ИГМ и ФП низкое значение $ApEn15$, не превышающее $Q1$, снижало вероятность тяжелой функциональной недостаточности в 5 раз по сравнению с высоким значением $ApEn15$, соответствующим квартилю $Q4$: $ОШ = 0,22$; 95% ДИ: {0,05-0,97}; $p = 0,036$.

Различия по классическим параметрам ВСР между группами обнаружены только по ЧСС ($p=0,037$) и функционально связанной с ней модой RR.

Обсуждение. Фибрилляция предсердий проявляется хаотичным возбуждением отдельных групп мышечных волокон одного или обоих предсердий, что вызывает полный асинхронизм желудочковых сокращений [25]. В результате исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с инфарктом мозга и ФП, застойной сердечной недостаточности показано функционирование каскада сложных тромбоэмболических механизмов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, застоем крови в левом предсердии и гиперкоагуляцией [20]. Ожидается, что внедрение в клиническую работу новых оральных антикоагулянтов из групп прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан) для предотвращения первичных и повторных тромбоэмболических цереброваскулярных осложнений принципиально улучшит результаты лечения пациентов, вынужденных по тем или иным причинам воздержаться от приема варфарина [26, 27].

Наряду с расширением фармакологических возможностей для улучшения результатов лечения следует контролировать состояние нейровегетативной регуляции. Снижение показателя суммарной вегетативной активности SDNN по данным холтеровского мониторирования ЭКГ ниже 70 мс является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, увеличивая вероятность их развития в 2,6 раза в постинсультном периоде [28]. Наоборот, легкая неврологическая симптоматика острого ишемического инсульта, благоприятный функциональный исход заболевания, в свою очередь, сопровождаются снижением активности симпатической нервной системы с одновременным усилением вагусных парасимпатических влияний [29]. Следовательно, диагностика автономного дисбаланса у пациентов с фибрилляцией предсердий обладает клиническим и прогностическим значением как в остром, так и в восстановительном периодах ИГМ.

Ранее нами были опубликованы результаты анализа ВСР у 318 пациентов с ИГМ на фоне синусового ритма сердца ($n = 204$), пароксизмальной ($n = 43$) и постоянной ФП ($n = 71$). Впервые были рассчитаны значения нелинейных показателей $ApEn15$, $ApEn20$ и $mApEn$, имевших достоверные различия у обследованных из вышеперечисленных групп.

Так, значение $ApEn_{15}$ у пациентов с некардиогенным ИГМ составило $0,008 \{0,001; 0,028\}$, с ИГМ при пароксизмальной ФП - $0,017 \{0,004; 0,230\}$ и в случае ИГМ на фоне хронической ФП - $0,830 \{0,728; 0,940\}$; $p < 0,001$ [30]. Выполненное нами исследование подтвердило, что при ФП степень хаотичности ритма возрастает, что фиксируется по возрастанию энтропии $ApEn$. При этом вероятность неблагоприятного исхода ИГМ ассоциируется с ростом энтропии.

Противоположная тенденция наблюдается у больных с сохраненным синусовым ритмом сердца. Впервые алгоритм расчета и анализа $ApEn$ реализован в 1996 г. в исследовании S.Oppenheimer с соавт. [31], сопоставивших показатели энтропии у 6 пациентов с инсультом с аналогичными показателями 17 здоровых добровольцев. Было обнаружено снижение энтропии $ApEn$ сердечного ритма при локализации очага ишемического инсульта в коре левого островка мозга - высшего вегетативного центра автономной нервной системы человека. Ими впервые показано смещение вегетативного управления кардиоритма в зону симпатической модуляции в остром периоде инфаркта мозга. При сохраненном синусовом ритме снижение энтропии сопровождается повышением вероятности неблагоприятного исхода.

В исследовании В. Graff с соавт. [32], также продемонстрировавшее прогностическую роль показателей простой ($SampEn$) и аппроксимированной ($ApEn$) энтропии при инсульте. Данная работа была выполнена на анализе линейных и нелинейных показателей ВСП, полученных путем краткосрочных записей ЭКГ у 75 пациентов с ИГМ на фоне синусового ритма. Снижение энтропии обнаружено также у больных с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также при трансплантации сердца, когда сердечная мышца находится в условиях хирургической денервации [33].

Значительно меньше исследований выполнено в условиях ФП. В клинике профессора Н.И.Яблчанского выполнен ряд исследований ВСП при ФП [7,17]. Получен вывод о частичном сохранении вегетативной регуляции при ФП и целесообразности применения ВСП для оценки динамики лечения.

В 2015 г. тайваньские исследователи S.Tang с соавт. [34] представили результаты холтеровского анализа ВСП у 77 пациентов с ИГМ при постоянной ФП и 150 лиц с ИГМ без ФП. В условиях палаты интенсивной терапии регистрировали 1 часовую ЭКГ.

Для оценки сложности кардиоритма применяли показатель мультишкальной энтропии (MSE), величина которого составила у пациентов с ИГМ и синусовым ритмом - $25,8 \pm 3,0$ а у здоровых лиц - $32,3 \pm 4,3$; $p < 0,001$. Удовлетворительным исходом считали 0-2 балла по МШР через 3 месяца после ИГМ. Выявили, что повышение сложности кардиоритма ассоциируется с благоприятным исходом у пациентов с ИГМ, но без ФП ОШ=1,15 95% ДИ {1,08-1,28}, $p < 0,001$. Выводов о прогностической значимости энтропии у пациентов с ФП авторы не получили по техническим причинам.

Подобная проблема возникла у авторов данного исследования. В реанимационном периоде у пациентов с острым ИГМ по данным 5 мин. записей ЭКГ нам не удалось дифференцировать записи на приступы и межприступный период ФП. При этом в обследованной группе частота постоянной формы ФП составила 2/3, а пароксизмальной - 1/3. Кроме того, при пароксизмальной ФП существует большая вероятность «попадания» на период приступа. Поэтому можно утверждать, что наши исследования энтропии выполнялись преимущественно в условиях приступов ФП.

С позиции теории катастроф ФП представляет фазу потери связи с основным водителем ритма [16]. Поэтому в сложной системе регуляции сердечного ритма начинает доминировать хаос. Чем выше степень хаоса, тем выше вероятность кардиоваскулярной катастрофы. Эту тенденцию продемонстрировало наше исследование энтропии у пациентов с ИГМ и ФП. Тем не менее, нами сделан только первый шаг в оценке клинической значимости энтропии в кардионеврологии.

Заключение. Полученные в настоящем исследовании данные подтвердили предположение профессора А.Н.Флейшмана - первого российского ученого, который

начал применять методы варибельности ритма и нелинейной динамики в клинике, - о том, что оценка нелинейных изменений варибельности кардиоритма открывает скрытые динамические паттерны, соответствующие конкретным физиологическим или патофизиологическим процессам.

Таким образом, изучив нелинейные характеристики сердечного ритма у пациентов с ИГМ и ФП, мы пришли к следующим выводам:

1. Установлена прогностическая значимость аппроксимированной энтропии кардиоритма $ApEn$ в отношении клинического исхода парциального инсульта в бассейне сонных артерий при фибрилляции предсердий в остром периоде заболевания.

2. Неудовлетворительный функциональный исход острого периода каротидного инсульта, соответствующий тяжелой инвалидизации, характеризуется высокими значениями как аппроксимированной энтропии $ApEn$ ($p = 0,021$), так и частоты сердечных сокращений ($p = 0,037$).

3. При анализе показателей ВСР у 99 пациентов с инфарктом головного мозга при фибрилляции предсердий впервые показано, что повышение хаотичности кардиоритма в условиях дизрегуляции церебрального кровотока ассоциируется с сохранением тяжелых инвалидизирующих нарушений на момент выписки из стационара.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979.
2. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Варибельность сердечного ритма. М.: Старко. 2000.
3. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине. Новосибирск: Наука, 1999.
4. Фролов А.В. Контроль механизмов адаптации сердечной деятельности в клинике и спорте. Мн.: Полипринт, 2011.
5. Шугай И.Д., Фролов А.В., Цапаева Н.Л. Варибельность сердечного ритма у больных с острым коронарным синдромом // Медицинские новости. 2005. №1. С.77-80.
6. Яблучанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. Варибельность сердечного ритма в современной клинике. Донецк: Будень, 1997.
7. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Варибельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу. Харьков, 2010.
8. Malik M. Et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use //Europ. Heart J. 1996. Vol.17. P.354-381.
9. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. М.: Прогресс, 1986.
10. Goldberger A. Nonlinear dynamics for clinicians: chaos theory, fractal and complexity at bedside //Lancet. 1996. Vol.347. P.1312-14
11. Лоскутов А.Ю. Нелинейная динамика, теория динамического хаоса и синергетика (перспективы и приложения) // Компьютерра. 1998. 47.
12. Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.
13. Francis D., Willson K., Georgiou P. et al. Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability// J.Physiol.,2002. Vol.542. P.619-629.
14. Флейшман А.Н. Варибельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: СО РАН,2009. 194 с.
15. Фролов А.В., Радчук В.Я., Гончар И.А. и др. Нелинейный анализ сердечного ритма // Сб. тр. VII науч.практ.конф. «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», 28 марта 2007.- Москва,2007. С.218-222.
16. Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии. Руководство для врачей. М.: Кворум, 2013.

17. Мартимьянова Л.А. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с персистирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий//авт.дисс.канд.мед.наук. Харьков, 2003.
18. Alan S., Mozaffarian D., Roger V. et al. // *Circulation*. 2013. Vol.127. P. 6-245.
19. Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // [Lancet](#). 1991. Vol. 337. P.1521-1526.
20. Мрочек А.Г. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Национальные рекомендации. Минск, 2010.
21. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии // М.: Самарский дом печати, 2004. С. 224-225.
22. Pincus S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. № 88. P. 2297-2301.
23. Гончар И.А., Фролов А.В., Гуль Л.М. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 14 / Под ред. С.А. Лихачева. Минск, 2011. С. 43-54.
24. Гончар И.А., Недзьведь Г.К., Фролов А.В. и др. Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга. Инструкция по применению №150-1110 от 17.02.2011 г. / И.А. Гончар [и др.] // Минск: Росна, 2011.
25. Снежицкий В.А. и др. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии: монография/под общ. ред. В.А. Снежицкого. Гродно: ГрГМУ, 2010.
26. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 2160-2236.
27. Korperlain J., Sotaniemi K., Mäkikallio A. et al.//*Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 1008-1013.
28. Шандалин В.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта. Автореф. дис. к.м.н.. – Москва, 2013.
29. Суслина З.А., Фонякин А.В. и др. Кардионеврология: Справочное руководство с обзором клинических исследований / Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фонякина. М.: ИМА ПРЕСС, 2011.
30. Гончар И.А., Нечипуренко Н.И., Фролов А.В. и др.//Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 16 / Под ред. С.А. Лихачева. Минск: Профессиональные издания, 2013. С. 68-78.
31. Oppenheimer S., Kedem G., Martin W.//*Clinical Autonomic Research*. 1996. Vol. 6. P. 131-140.
32. Graff B., Gasecki D., Rojek A. // [J. Hypertens](#). 2013. Vol. 31 (8). P. 1629-1636.
33. Островский Ю.П., Вайханская Т.Г., Фролов А.В. и др. Реиннервация трансплантированного сердца по данным вариабельности сердечного ритма// Сб. тезисов XI межд. конгр. «Кардиостим-2014», 27 февр.-1 марта 2014 г., СПб.-СПб.: изд.«Человек», 2014. С.169.
34. Tang S., Jen H., Lin Y. et al. Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke// *J. Neurosurg, Psychiatry*. 2015. Vol.86. P.95-100.