

УДК 612.146.3

НАРУШЕНИЕ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОРТОСТАЗЕ ПРЕДШЕСТВУЕТ РАЗВИТИЮ ВАЗОГАЛЬНОГО ОБМОРОКА

© 2019 г. А. С. Боровик^{1, *}, В. О. Негуляев^{1, 2}, О. С. Тарасова^{1, 2}, Г. И. Хеймец³, А. В. Певзнер³,
В. В. Ермишкин³, Н. Е. Зюзина³, А. Н. Рогоза³, О. Л. Виноградова^{1, 2}

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

*E-mail: asbor@mail.ru

Поступила в редакцию 25.12.2018 г.

После доработки 08.03.2019 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

Цель работы – выявление возможных нарушений синхронизации спонтанных колебаний артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в области барорефлекторных волн (~0.1 Гц) у пациентов, склонных к вазовагальным обморокам. У здоровых добровольцев и пациентов с диагнозом вазовагальные обмороки непрерывно неинвазивно регистрировали АД (фотокомпенсационный метод) и ЭКГ сначала при горизонтальном положении тела, а затем во время проведения пассивной ортостатической пробы (60°) длительностью 40 мин. По результатам проведенной пробы все пациенты были распределены в две группы: с положительным (развитие предобморочного или обморочного состояния) и отрицательным результатом ортопробы. Эти группы пациентов не отличались друг от друга и от контрольной группы по исходному уровню АД и ЧСС. Значения индекса фазовой синхронизации (ИФС) АД и ЧСС вычисляли в частотном диапазоне от 0.02 до 0.8 Гц для 10-минутных интервалов записи в горизонтальном положении и на начальном этапе ортостаза (начиная со второй минуты после перехода в вертикальное положение). Исходно на спектрах ИФС у всех трех групп имелся четко выраженный пик на частоте ~0.1 Гц. В контрольной группе и у пациентов с отрицательным результатом ортопробы переход в состояние ортостаза сопровождался повышением ИФС в этой частотной области, в отличие от пациентов с положительным результатом ортопробы, у которых ИФС не увеличивался. Таким образом, отсутствие усиления фазовой синхронизации АД и ЧСС на раннем этапе ортопробы сопряжено с последующей декомпенсацией гемодинамики и развитием обморока.

Ключевые слова: барорефлекс, ортостаз, артериальное давление, частота сердечных сокращений, фазовая синхронизация.

DOI: 10.1134/S0131164619040027

Сердечно-сосудистая система человека эволюционно приспособлена к длительному функционированию при вертикальном положении тела в условиях гравитационного поля Земли. Переход из горизонтального положения тела в вертикальное (ортостаз) сопровождается изменением активности регуляторных механизмов, которые препятствуют падению артериального давления (АД), несмотря на обусловленное влиянием гравитации перераспределение жидкости в организме, снижение эффективного объема циркулирующей крови, венозного возврата и сердечного выброса [1]. Важнейшим из таких механизмов является барорефлекс, регуляторная роль которого при ортостазе заключается в повышении

частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократимости миокарда и периферического сосудистого сопротивления, т.е. поддержании необходимого уровня АД по принципу отрицательной обратной связи. Показано, что нарушение иннервации синокаротидных барорецепторов (например, при удалении близлежащих опухолей), сопровождается ортостатической гипотензией [2].

Патологическое снижение АД при ортостазе ведет к нарушению кровоснабжения головного мозга и, как следствие, – к потере сознания (обмороку). Вазовагальные обмороки, характеризующиеся гипотензией и брадикардией, являются самой частой причиной приступов потери сознания – более половины всех случаев [3–5]. Хотя

этот тип обмороков в прогностическом плане не является опасным для жизни, его проявления могут приводить к травмам и существенно снижать общее качество жизни человека, а также повышают риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых патологий [6]. Общепризнанным методом выявления предрасположенности к вазовагальным обморокам является проведение длительной пассивной ортопробы [3, 6, 7]. Результат ортопробы трактуется как положительный, если во время ее проведения (в течение 40 мин) наблюдается обморок или предобморочное состояние, что, очевидно, неприятно для пациента и опасно для его здоровья. Для сокращения времени проведения, уменьшения сопутствующих рисков и улучшения переносимости такого теста, неоднократно предпринимались попытки выявления на раннем этапе ортопробы диагностических признаков обморока, предшествующих его проявлению [8–10].

В настоящее время четко установлена связь развития вазовагальных обмороков с нарушением барорефлекторной регуляции гемодинамики [5, 6, 11–13]. У человека активность барорефлекса проявляется в виде синхронных колебаний АД, активности в эфферентных симпатических нервных волокнах и сердечного ритма с частотой около 0.1 Гц [14, 15]. Ранее было показано, что у здоровых людей переход в состояние ортостаза сопровождается усилением фазовой синхронизации колебаний АД и сердечного ритма в барорефлекторном диапазоне частот [16], в то время как у пациентов с вазовагальными обмороками во время ортопробы за несколько минут до падения АД исчезает фазовая синхронизация колебаний АД и вазомоторной нервной активности [17].

Данная работа была направлена на изучение барорефлекторной регуляции у людей с диагнозом вазовагальные обмороки с использованием анализа фазовой синхронизации спонтанных колебаний АД и ЧСС. Согласно нашей гипотезе, нарушение этой синхронизации в области 0.1 Гц может служить маркером нарушения кардиохронотропного компонента барорефлекса и предиктором развития вазовагального обморока при проведении длительной ортостатической пробы.

МЕТОДИКА

Характеристика испытуемых. В исследовании принимали участие 13 здоровых испытуемых-добровольцев и 24 пациента с диагнозом вазовагальные обмороки. Протокол исследований с участием добровольцев и пациентов разработали для выполнения научной темы ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ “Комплексное применение фармакотерапии и нелекарственных методов лечения у больных с нарушениями ритма, прово-

димости сердца и синкопальными состояниями” (№ гос. регистрации 01200953739). Вазовагальный генез обмороков у пациентов был подтвержден на основе комплексного обследования. Другие причины возникновения синкопального состояния исключили после предварительного обследования, которое включало опрос, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, мониторингирование ЭКГ по Холтеру и ЭКГ в 12 отведениях, электрофизиологическое исследование проводящей системы сердца, эхокардиографию в *M*- и *B*-режимах, ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных сосудов, осмотр невролога и регистрацию ЭЭГ с провокационными пробами. Пациенты не имели каких-либо значимых заболеваний соматической, эндокринной, нервно-психической природы и не принимали лекарственных препаратов.

Проведение пассивной ортопробы. Длительную пассивную ортопробу проводили на поворотном столе с регулируемым углом наклона. Стол оборудовали упором для ног и ремнями безопасности. После 20-минутной регистрации гемодинамических показателей в положении лежа, в течение 10–15 с ортостол поворачивали на угол 60° (ортостаз). Регистрацию гемодинамических показателей в ортостатическом положении продолжали в течение 40 мин (при стабильном состоянии испытуемого) или же до развития обморочного (предобморочного) состояния.

Во время ортопробы у испытуемых непрерывно регистрировали системное АД и ЭКГ с использованием специализированного комплекса “*Task Force Monitor*” (*CNSystems Medizintechnik GmbH*, Австрия). АД регистрировали в артериях пальца руки фотокомпенсационным методом, расположение ЭКГ-электродов соответствовало II стандартному отведению.

Обработка экспериментальных данных. Анализ показателей гемодинамики проводили для двух 10-минутных интервалов записи: в горизонтальном положении и начиная со второй минуты ортостаза (рис. 1). Обработку данных проводили с помощью специально разработанных программ, работающих в среде программирования *MATLAB* (*MathWorks Inc.*, США). По экспериментальным данным в режиме *off-line* вычисляли ЧСС и среднее за каждый кардиоцикл артериальное давление (AD_{cp}). Поцикловые значения AD_{cp} и ЧСС с помощью линейной интерполяции приводили к равномерно стоящим по шкале времени временным рядам (частота ресэмплирования 4 Гц), из которых затем путем цифровой фильтрации выделяли узкополосные сигналы с частотами F_0 , лежащими в диапазоне от 0.02 до 0.8 Гц, ширина фильтров составляла $F_0/2$. Полученные узкополосные сигналы затем с помощью преобразования Гильберта

представляли в форме аналитического сигнала S_{HR} и S_{MAP} :

$$\begin{aligned} S_{MAP} &= Y_{MAP}^{\text{exp}} + iY_{MAP}^{\text{hilbert}} = A_{MAP} \exp(i\phi_{MAP}), \\ S_{HR} &= Y_{HR}^{\text{exp}} + iY_{HR}^{\text{hilbert}} = A_{HR} \exp(i\phi_{HR}), \end{aligned} \quad (1)$$

где Y_{MAP}^{exp} и Y_{HR}^{exp} временные ряды отфильтрованных АД_{ср} и ЧСС, а Y_{MAP}^{hilbert} и Y_{HR}^{hilbert} – преобразования Гильберта этих показателей. Для каждой частоты затем вычисляли нормированную разность фаз $\Delta\phi$ между S_{HR} и S_{MAP} :

$$\Delta\phi = (\phi_{HR} - \phi_{MAP})/2\pi \bmod 1. \quad (2)$$

После этого строили гистограмму распределения $\Delta\phi$, положение максимума на гистограмме соответствовало величине разности фаз колебаний АД_{ср} и ЧСС на данной частоте. Для количественной оценки степени фазовой синхронизации АД_{ср} и ЧСС использовали индекс фазовой синхронизации (ИФС) ρ , который был предложен в работе [18]: $\rho = (E_{\text{max}} - E)/E_{\text{max}}$, где

$E = \sum_{i=0}^N p_i \ln p_i$ – энтропия Шеннона распределения $\Delta\phi$, а $E_{\text{max}} = \ln N$, где N – число ячеек гистограммы ($N = 40$). Определенный таким образом ИФС ρ равен 1 при “идеальной” синхронизации АД_{ср} и ЧСС и равен нулю при полном ее отсутствии.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку проводили в программе *GraphPad Prism 7.0* (*GraphPad Software*, США). В случае нормального распределения значений, которое было подтверждено с использованием критерия Шапиро–Уилка, данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения, их анализ проводили с использованием дисперсионного анализа и непарного t -критерия Стьюдента. Если же распределение значений отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха и использовали критерий Краскела–Уоллиса и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контрольной группе ($n = 13$) ни у одного из испытуемых не было выявлено признаков предобморочного состояния во время 40-минутной ортостатической пробы. Пациенты, участвовавшие в исследовании, по результатам проведения ортопробы были разделены на две группы. В первую группу ($n = 13$) были включены пациенты, у которых в течение 40 мин ортопробы, как и у испытуемых контрольной группы, не было зарегистрировано признаков предобморочного состояния (отрицательная ортопроба, ОП (–)). Во вторую группу ($n = 11$, положительная ортопроба, ОП (+)) вошли пациенты, у которых во

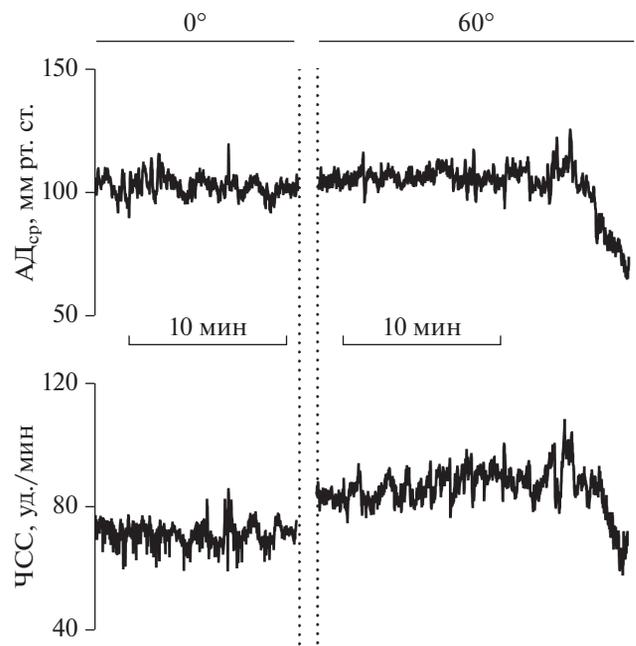


Рис. 1. Оригинальная запись показателей гемодинамики во время пассивной ортопробы у испытуемого из группы “ОП (+)”.

Резкое снижение АД и ЧСС отражает развитие обморока. Горизонтальными стрелками обозначены интервалы, для которых проводили вычисления ИФС АД и ЧСС при двух положениях тела.

время ортопробы выявлялось синкопальное (предсинкопальное) состояние с изменениями гемодинамики, характерными для их вазовагального генеза. На рис. 1 приведены записи показателей системной гемодинамики во время ортопробы у одного из таких пациентов: примерно через 15 мин после поворота в положение ортостаза (60°) наблюдается резкое падение АД и ЧСС, что соответствует предобморочному состоянию. Следует отметить, что три группы испытуемых не различались по половому составу, возрасту, росту и массе тела (табл. 1).

Для 10-минутных интервалов записи в горизонтальном положении и на начальном этапе ортостаза (с началом интервала через 1–2 мин после перехода в вертикальное положение, рис. 1) были вычислены средние значения показателей гемодинамики. Во всех группах испытуемых значения среднего АД_{ср} и ЧСС при ортостазе (60°) были выше, чем в горизонтальном положении (0°) (табл. 2). При этом различий в значениях АД_{ср} и ЧСС между группами при одинаковом значении угла наклона не наблюдалось (табл. 2).

Для тех же интервалов времени при проведении ортопробы (рис. 1) были построены спектры ИФС и вычислены его средние значения в частотном диапазоне барорефлекторных волн (от 0.08 до 0.12 Гц) (рис. 2) ($A, G, Ж$),

Таблица 1. Распределение испытуемых по полу, возрасту, росту и массе тела

Показатели	Контроль	Пациенты ОП (–)	Пациенты ОП (+)
Количество испытуемых	13	13	11
Пол, М/Ж	9/4	6/7	9/5
Возраст, лет	29 (21–40)	32 (20–38)	29 (21–54)
Рост, см	177 (171–186.5)	175 (165–179)	173 (166–180)
Масса тела, кг	78 (67.5–96.5)	70 (63.5–76)	70 (60–75)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; статистически значимых различий между группами не выявлено (критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Тьюки).

Таблица 2. Значения показателей гемодинамики и спектральных характеристик ИФС у трех групп испытуемых при горизонтальном положении тела (0°) и при ортостазе (60°)

Показатели	Контроль (n = 13)		Пациенты ОП (–) (n = 13)		Пациенты ОП (+) (n = 11)	
	0°	60°	0°	60°	0°	60°
ЧСС, уд./мин	63.5 ± 6.4	81.9 ± 10.5*	61.9 ± 10.6	83.1 ± 14.9*	66.3 ± 7.6	88.6 ± 13.6*
Среднее АД, мм рт. ст.	91.9 ± 9.2	99.9 ± 12.5*	84.1 ± 8.1	95.6 ± 8.1*	91.3 ± 11.1	98.5 ± 11.2*
Максимальное значение ИФС	0.18 ± 0.05	0.28 ± 0.09*	0.19 ± 0.06	0.28 ± 0.06*	0.22 ± 0.06	0.22 ± 0.07
Положение низкочастотного пика на спектре ИФС, Гц	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Статистически значимых различий между тремя группами не выявлено (дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки). * – $p < 0.05$ по сравнению со значением для 0° (парный t -тест Стьюдента).

на спектрах ИФС всех трех групп имеется четко выраженный пик на частоте барорефлекторных волн (около 0.1 Гц) и пик в высокочастотной области, отражающий фазовую синхронизацию АД и ЧСС на частоте дыхания. В контрольной группе (рис. 2, А) при ортостазе барорефлекторный пик гораздо более выражен – увеличивается его максимальное значение (табл. 2) и среднее значение в частотном диапазоне барорефлекторных волн (рис. 2, Б, В). Положение пика, т.е. средняя частота барорефлекторных волн, не зависит от положения тела (табл. 2). Сходный характер изменения спектров ИФС при изменении положения тела наблюдается и у пациентов группы ОП (–) (рис. 2, Г–Е и табл. 2). Однако в группе пациентов ОП (+) спектры ИФС при 0° и при 60° не различались (рис. 2, Ж). Соответственно, средние значения ИФС в частотном диапазоне 0.08–0.12 Гц также не имели различий (рис. 2, З, И). Таким образом, две группы пациентов демонстрировали качественно различные изменения спектров ИФС при проведении ортопробы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Длительная пассивная ортопроба является признанным методом диагностики вазовагального синдрома [3, 6, 7]. Во время проведения теста у

испытуемых-добровольцев из контрольной группы не наблюдалось развития предобморочного состояния, что говорит о специфичности этого метода обследования. Приблизительно у половины пациентов ортостатическая проба также была отрицательной, т.е. отсутствовали признаки проявления ортостатической неустойчивости. У таких пациентов, как и у испытуемых контрольной группы, на начальном этапе ортопробы наблюдалось повышение фазовой синхронизации АД и ЧСС в частотном диапазоне барорефлекторных волн. У остальных пациентов в ходе ортопробы такого увеличения ИФС не наблюдалось, именно такие люди были склонными к развитию вазовагального обморока. Следует отметить, что развитие обморока наблюдалось, как минимум, через 15 мин от начала ортопробы. Это позволило нам выявить предвещающие обморок регуляторные нарушения гемодинамики, проявляющиеся при анализе первых 10 мин пробы. Такой подход невозможен для пациентов с более ранним развитием синкопального состояния, у которых обморок может наблюдаться уже через 3 мин от начала ортопробы [19].

Регуляторные влияния барорефлекса необходимы для поддержания адекватного уровня АД и кровоснабжения мозга при ортостазе [1]. Так, при исследовании реакций АД и ЧСС, вызванных

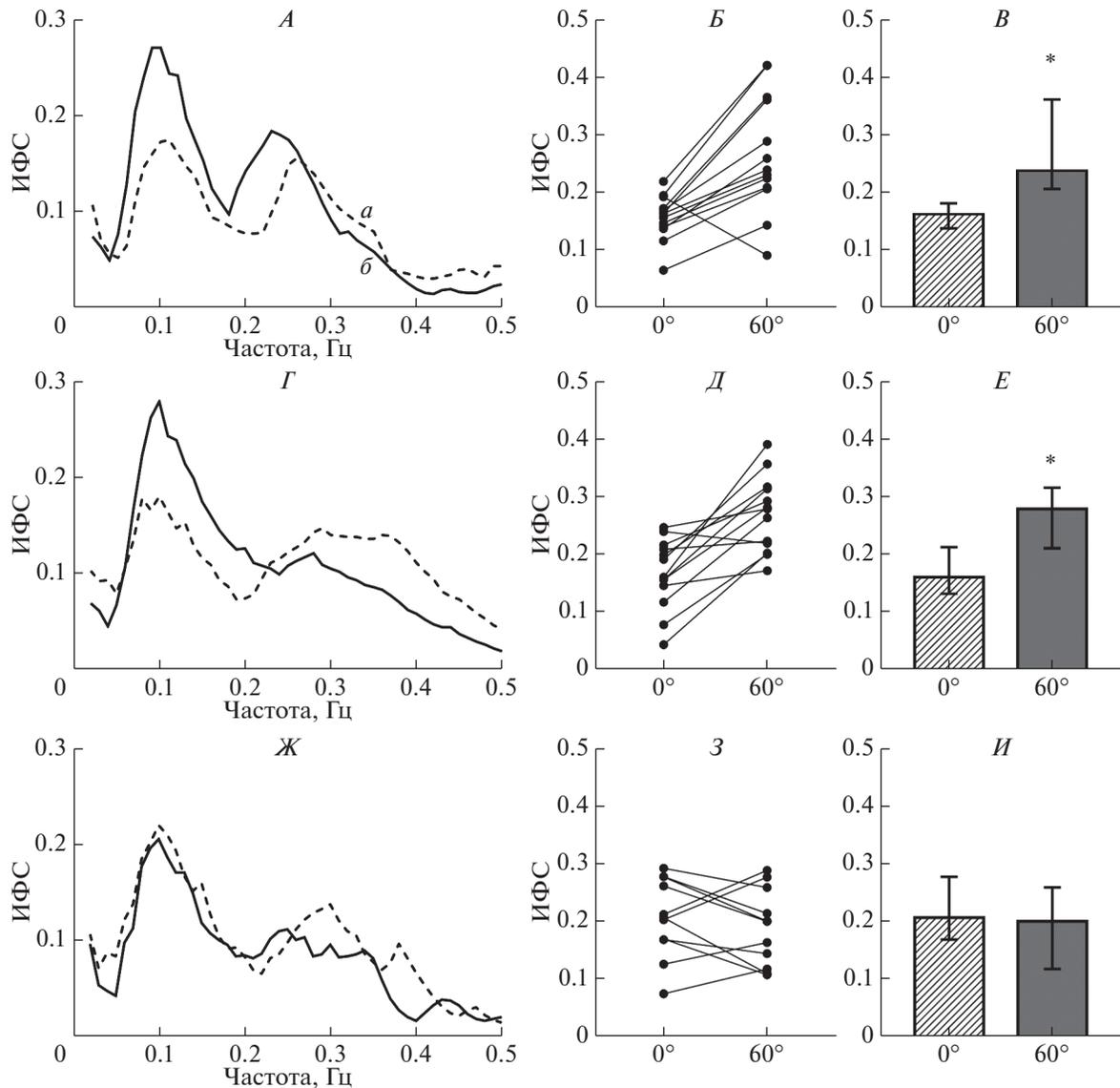


Рис. 2. Изменения индекса фазовой синхронизации (ИФС) среднего АД и ЧСС у здоровых добровольцев (А–В), у пациентов с отрицательной ортопробой (не наблюдалось предобморочного или обморочного состояния, ОП (–)) (Г–Е) и пациентов с положительной ортопробой, ОП (+) (Ж–И) при переходе из горизонтального положения (0°) в положение ортостаза (60°). А, Г, Ж – спектры ИФС при двух положениях тела: а – 0°, б – 60°. Б, Д, З – индивидуальные изменения ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн (0.09–0.12 Гц). В, Е, И – изменения ИФС (в диапазоне 0.09–0.12 Гц); данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * – $p < 0.05$ по сравнению со значением для 0° (критерий Вилкоксона).

изменением давления в области каротидных синусов (методика “шейной камеры” – “neck suction”), было показано увеличение чувствительности барорефлекса при переходе в ортостатическое положение [20, 21]. Вместе с тем при оценке функционирования барорефлекса путем анализа амплитудных характеристик спонтанных колебаний показателей гемодинамики были получены иные результаты. Например, с применением кросс-спектрального анализа при ортостазе было

выявлено снижение чувствительности барорефлекса, судя по уменьшению амплитуды передаточной функции между АД и ЧСС в диапазоне барорефлекторных волн [21, 22]. Сходное уменьшение чувствительности барорефлекса было показано при исследовании взаимосвязи последовательностей значений длительности сердечного цикла и поцикловых значений давления [21, 23]. Авторы описанных выше работ объясняют такое парадоксальное влияние ортостаза на чувстви-

тельность “спонтанного” барорефлекса различной зависимостью амплитуды спонтанных вариаций АД и ЧСС от текущего уровня активности автономной нервной системы. Например, вызванное ортостазом подавление вагусного тонуса сопровождается выраженным снижением вариабельности кардиоциклов, но мало влияет на вариабельность АД [23].

Исследование фазовой синхронизации АД и сердечного ритма является альтернативным подходом к оценке функционирования барорефлекса. Показано, что переход в положение ортостаза сопровождается повышением когерентности волн АД и RR-интервала в области барорефлекторных волн [24]. Согласно нашим данным, у здоровых людей в этом частотном диапазоне также наблюдается значительное увеличение фазовой синхронизации АД и ЧСС в вертикальном положении тела по сравнению с горизонтальным [16]. На основании этих наблюдений мы полагаем, что повышение ИФС АД и ЧСС в контрольной группе испытуемых и у пациентов с отрицательным результатом ортопробы отражает повышение эффективности барорефлекторной регуляции сердечного ритма в условиях ортостаза. Можно предположить, что опосредованная барорефлексом фазовая взаимосвязь АД и сердечного ритма, по сравнению с взаимосвязью амплитудных характеристик, менее чувствительна к изменениям среднего уровня кардиотропных влияний вегетативной нервной системы.

В группе пациентов с положительным результатом ортопробы не наблюдалось усиления фазовой синхронизации АД и ЧСС. По нашему мнению, это наблюдение отражает нарушение работы барорефлекса, что согласуется с ранее опубликованными данными об отсутствии синхронизации волн АД и сердечного ритма у пациенток с барорефлекторной недостаточностью в результате опухолевого поражения черепно-мозговых нервов в области ствола мозга [13]. Особенностью вегетативной регуляции у больных с вазовагальными обмороками является отсутствие усиления синхронизации барорефлекторных волн АД и ЧСС при ортостатическом воздействии. Важно отметить, что спектры ИФС вычисляли именно на начальном этапе ортостатической пробы, т.е. в период, предшествующий развитию предобморочного состояния. Это обстоятельство указывает на возможность использования такого показателя как ИФС АД и ЧСС для прогноза обморока при проведении ортопробы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у здоровых людей переход в состояние ортостаза сопровождается повышением индекса фазовой синхронизации АД и ЧСС в области барорефлек-

торных волн. Сходное повышение синхронизации этих показателей гемодинамики наблюдается у пациентов, текущее функциональное состояние которых не предполагает развития ортостатической неустойчивости с исходом в виде вазовагального обморока. Вместе с тем отсутствие усиления фазовой синхронизации АД и ЧСС на раннем этапе ортопробы сопряжено с последующим развитием обморока. Одной из причин развития обморока у таких пациентов служит нарушение функционирования барорефлекса и, как следствие, невозможность поддержания АД на уровне, необходимом для обеспечения минимально допустимого уровня церебральной перфузии. Таким образом, сравнение значений ИФС в горизонтальном положении тела и при ортостазе может служить диагностическим критерием для предсказания развития вазовагального обморока задолго до проявления субъективных признаков предобморочного состояния.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлений, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Национального медицинского исследовательского центра кардиологии МЗ РФ (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена по Плану фундаментальных исследований Института медико-биологических проблем РАН (Москва) и при поддержке РФФИ (грант № 17-04-01943).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Convertino V.A.* Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response // *Front. Physiol.* 2014. V. 5. P. 236.
2. *Smit A.A.J., Timmers H.J.L.M., Wieling W. et al.* Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans // *Circulation.* 2002. V. 105. № 11. P. 1329.
3. *Kenny R.A., O'Shea D., Parry S.W.* The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders // *Heart.* 2000. V. 83. № 5. P. 564.
4. *Певзнер А.В., Голицын С.П., Рогоза А.Н., Хеймец Г.И.* Синкопальные состояния. Вопросы дифференциального диагноза // *Сибирское медицинское обозрение.* 2006. № 6(43). С. 75.

5. Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Ле Т.Г. Вазовагальные синкопальные состояния: современные методы диагностики и лечения. Модели организации отделений по ведению пациентов с синкопальными состояниями // *Анналы аритмологии*. 2008. № 3. С. 25.
6. Аксенова А.В., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. и др. Современные представления о диагностике и лечении ортостатической гипотензии // *Системные гипертензии*. 2018. № 2. С. 32.
7. Moa A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Task force for the diagnosis and management of syncope // *Eur. Heart J.* 2009. V. 30. № 21. P. 2631.
8. Хеймец Г.И., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Голицын С.П. Пятиминутная пассивная ортостатическая проба в алгоритме обследования больных с обмороками // *Кардиологический вестник*. 2017. № 3. С. 70.
9. Virag N., Sutton R., Vetter R. et al. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1155 patients // *Hear. Rhythm*. 2007. V. 4. № 11. P. 1375.
10. Mereu R., De Barbieri G., Perrone T. et al. Heart rate/blood pressure ratio as predictor of neuromediated syncope // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 167. № 4. P. 1170.
11. Schwartz C.E., Lambert E., Medow M.S. et al. Spontaneous fluctuation indices of the cardiovagal baroreflex accurately measure the baroreflex sensitivity at the operating point during upright tilt // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2013. V. 304. № 12. P. R1107.
12. Ogoh S., Volianitis S., Raven P.B. et al. Carotid baroreflex function ceases during vasovagal syncope // *Clin. Auton. Res.* 2004. V. 14. № 1. P. 30.
13. Guasti L., Mainardi L.T., Baselli G. et al. Components of arterial systolic pressure and RR-interval oscillation spectra in a case of baroreflex failure, a human open-loop model of vascular control // *J. Hum. Hypertens.* 2010. V. 24. № 6. P. 417.
14. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models // *Cardiovasc. Res.* 2006. V. 70. № 1. P. 12.
15. Stauss H.M. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. V. 34. № 4. P. 362.
16. Borovik A.S., Kuznetsov S.Y., Vinogradova O.L. Phase synchronization of arterial pressure and heart rate as a measure of baroreflex activity // *IEEE Xplore*. 2014. P. 217.
17. Schwartz C.E., Lambert E., Medow M.S., Stewart J.M. Disruption of phase synchronization between blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in postural vasovagal syncope // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2013. V. 305. № 8. P. H1238.
18. Tass P., Rosenblum, M.G., Weule J. et al. Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography // *Phys. Rev. Lett.* 1998. V. 81. P. 3291.
19. Ocon A.J., Medow M.S., Taneja I., Stewart J.M. Respiration drives phase synchronization between blood pressure and RR interval following loss of cardiovagal baroreflex during vasovagal syncope // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2011. V. 300. № 2. P. H527.
20. Ogoh S., Volianitis S., Nissen P. et al. Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia: effect of aerobic fitness // *J. Physiol.* 2003. V. 551. Pt 2. P. 601.
21. Akimoto T., Sugawara J., Ichikawa D. et al. Enhanced open-loop but not closed-loop cardiac baroreflex sensitivity during orthostatic stress in humans // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. № 5. P. R1591.
22. Cooke W.H., Hoag J.B., Crossman A.A. et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration // *J. Physiol.* 1999. V. 517 (Pt 2). P. 617.
23. Silvani A., Calandra-Buonaura G., Johnson B.D. et al. Physiological mechanisms mediating the coupling between heart period and arterial pressure in response to postural changes in humans // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 163.
24. Orini M., Bailon R., Mainardi L.T. et al. Characterization of dynamic interactions between cardiovascular signals by time-frequency coherence // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2012. V. 59. № 3. P. 663.

Disordered Baroreflex Synchronization of Arterial Pressure and Heart Rate Precedes the Development of Vasovagal Syncope during Orthostasis

A. S. Borovik^{a,*}, V. O. Negulyaev^{a,b}, O. S. Tarasova^{a,b}, G. I. Kheymets^c, A. V. Pevzner^c, V. V. Ermishkin^c, N. E. Zyuzina^c, A. N. Rogoza^c, O. L. Vinogradova^{a,b}

^a*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

^c*National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

*E-mail: asbor@mail.ru

The work was aimed at identifying possible disturbances in the synchronization of spontaneous fluctuations in blood pressure (BP) and heart rate (HR) at the frequency of baroreflex waves (~0.1 Hz) in patients prone to vasovagal fainting. In healthy volunteers and patients with diagnosed vasovagal syncope, BP (photo-compensation method) and ECG were continuously recorded, first with the body in a horizontal position, and then during a passive orthostatic test (60°) lasting 40 minutes. According to the results of the test, all patients were distributed into two groups: with a positive (development of presyncope or syncope state) and a negative result of the orthostatic test. These groups of patients did not differ from each other and from the control

group in terms of baseline BP and HR. The values of the phase synchronization index (PSI) of BP and HR were calculated in the frequency range from 0.02 to 0.8 Hz for 10-minute recording intervals in the horizontal position and at the initial stage of orthostasis (starting from the second minute after the transition to the vertical position). Initially, all three groups had a distinct peak at the frequency of 0.1 Hz in the spectra of the PSI. In the control group and in patients with a negative orthostatic result, a transition to the state of orthostasis was accompanied by an increase in the PSI in this frequency domain, in contrast to patients with a positive orthostatic test, in which the PSI did not increase. Thus, the lack of amplification of phase synchronization of BP and HR at the early stage of orthostatic test is associated with the subsequent decompensation of hemodynamics and the development of syncope.

Keywords: baroreflex, orthostasis, arterial pressure, heart rate, phase synchronization.