

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

Катедра по Патологична физиология

Д-р Здравко Здравков Тарълов

**ОЦЕНКА НА СЪСТОЯНИЕТО НА ВЕГЕТАТИВНАТА
НЕРВНА СИСТЕМА ПРИ РАЗЛИЧНИ ФУНКЦИОНАЛНИ
СЪСТОЯНИЯ ЧРЕЗ ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНАТА
ЧЕСТОТА.**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен

ДОКТОР

по научна специалност 03.05.01. патофизиология

Научен ръководител:

Чл.-Кор. Проф. Д-р Стефан Костянев, дмн

Пловдив, 2015 г.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВНС – Вегетативна нервна система

ВСЧ – Вариабилност на сърдечната честота

ЕКГ – Електрокардиография

ИХТ – Интермитентна хипоксична тренировка

КПТН – Кардио-пулмонален тест с натоварване

ОСА – Обструктивна сънна апнея

ПНС – Парасимпатикова нервна система

СНС – Симпатикова нервна система

ХСН-ЦСА – Хронична сърдечна недостатъчност с централна сънна апнея

ЦСА – Централна сънна апнея

ΔHRR2 – Разлика между максималната сърдечна честота и измерена на 2-ра минута от възстановителния период

ADS – Средна степен на десатурация

АHI – Апнеично-хипопнеичен индекс

AT – Анаеробен праг

BMI – Индекс на телесна маса

BTPS - Body temperature pressure saturated

САHI – Апнеично-хипопнеичен индекс на централни апнеи

CPAP – Апарат, подаващ положително налягане в дихателните пътища

dBp – Диастолно артериално налягане

FiO₂ – Фракция на кислорода във вдишвания въздух

HF – Високи честоти

HR-AT – Сърдечна честота на анаеробния праг

HRmax – Максимална сърдечна честота

HRR – Възстановяване на пулсовата честота

LF – Ниски честоти

LF/HF – Индекс ниска/висока честота

MeanHR – Средна сърдечна честота

pO₂ – Парциално налягане на кислорода

PTT – Пулсово транзитно време

REM – REM-фаза на съня (с бързи очни движения)

RER – Респираторен квотиент

RespR – Дихателна честота

RMSSD - Средно квадратично отклонение на интервалите между последователните сърдечни удари

SampEn – Семплирана ентропия

sBP – Систолно артериално налягане

SD1 - стандартна девиация от Poincaré plot-1

SD1/SD2 – Съотношение между стандартните девиации от Poincaré plot

SD2 - Стандартна девиация от Poincaré plot-2

SDNN - Стандартната девиация на сърдечните интервали (NN)

SpO₂ – Кислородна сатурация

STPD – Standard temperature pressure desaturated

TP – Тотална мощ

ULF – Ултра ниски честоти

VE_{BPTS} – Минутна вентилация

VEGF – Съдово-ендотелен растежен фактор

VLF – Много ниски честоти

VO₂/kg-AT – Кислородна консумация на килограм телесна маса, измерена на анаеробния праг

VO₂max – Максимална кислородна консумация

Д-р Здравко Здравков Тарълов е роден на 29.07.1985 в гр. Пловдив. Средното си образование завършва през 2004г с отличие в СОУ „Св. Климент Охридски“ - Пловдив. Завършва медицина с отличен успех през 2010г., а от 2011г. е член на колектива на катедра Патопфизиология към МУ-Пловдив. Обича спорта и е многократен държавен и балкански шампион по спортно ориентиране.

Дисертационният труд съдържа 127 страници и е онагледен с 21 таблици и 29 фигури.

Библиографският списък включва 179 литературни източника, от които 11 български и 184 чуждестранни.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедрата по патологична физиология при Медицински университет – Пловдив.

I. ВЪВЕДЕНИЕ

В съвременната спортна и алпийска практика интермитентната хипоксична тренировка се използва все по-често за подобряване работата на кислород-транспортните системи, пре-аклиматизация и дори с цел подобряване на постиженията на атлетите, чрез периодично стимулиране активността на СНС. Въпреки това липсват достатъчно данни за промяната в активността на ВНС в хода една такава хипоксична визита. Малко са и изследванията в лабораторни условия, които могат да разграничат непосредственото влияние на хипоксията, абстрахирайки се от допълнителни фактори като температура, умора, емоции и разсейващи фактори.

Въпреки доказанния ефект на ИХТ, все още няма единно становище за протокола на провеждане на такава тренировка- времетраенето на единичната визита, степента на намаляване на pO_2 и продължителността на целия протокол. Доказано е, че едночасова визита не би могла да доведе до дългосрочни адаптации, като повишаване на хемоглобина и VEGF, но няма данни за промените в автономната регулация след такъв протокол, а намаляването на първоначалната симпатикова активация от излагането на остра хипоксия би била с благоприятен ефект при предстоящо пребиваване на голяма надморска височина.

С навлизането на науката в съвременния спорт, все повече стават приложенията на вариабилността на сърдечната честота в него. Кардио-пулмоналният тест с натоварване е един от най-често използваните и най-информативни тестове за оценка на функционалните възможности на спортиста, а ВСЧ – силен индикатор за наличието на умора. Въпреки това, в литературата липсват достатъчно данни за връзка между параметрите на тези два теста, измерващи двете страни на тренировъчния процес- натоварване и възстановяване.

Автономната дисфункция е добре известна последица от тютюнопушенето, която би могла да бъде оценена с ВСЧ, макар да липсват достатъчно данни за това при млади „здрави“ пушачи, които все още нямат субективни клинични признаци и симптоми от тютюнопушенето си. В ежедневието често се спекулира, че хроничната хипоксична „тренировка“, която пушачите изпитват ежедневно, би била „благоприятна“ за по-доброто адаптиране на тези лица при посещение на места с голяма надморска височина. В литературата няма единно становище относно нивото на кислородното насищане и развитието на височинна болест при сравняване на непущачи с пушачи, изложени на екзогенна хипоксична хипоксия.

ВСЧ се използва и в медицината на съня. С нейна помощ са изградени модели за разграничаване на различните нарушения в дишането по време на сън, както и ефекта от терапия с CPAP при пациенти с ОСА. Въпреки това са малко данните за вариабилността при лица с ЦСА и Чейн-Стоуксово дишане, както и липсват такива за промените при лечение с CPAP на тази група пациенти.

ВСЧ е чувствителен и изключително информативен метод за оценка на различни физиологични и патологични състояния, свързани с промяна в активността на ВНС. С него би могло да се оцени ефекта от остри стресираци за организма въздействия като излагане на екзогенна хипоксия, физическо натоварване и др, както и дългорочни промени във ВНС, свързани с функционалното състояние на индивидите, адаптациите към екзогенна хипоксия или последици от патологични влияния като например тютюнопушене и различни модели на нарушения в дишането по време на сън. С ВСЧ би могъл да се оцени и терапевтичният ефект при лечение на заболявания, целящо подобряване на автономната регулация.

II. Цел и задачи

Цел: Да се създаде методологичен подход за оценка на вегетативната нервна система при различни функционални състояния – екзогенна хипоксия, физическо натоварване и сън, посредством мониторинг и характеристики на вариабилността на сърдечата честота.

Задачи:

1. Да се изгради оценка за състоянието на ВНС, посредством изследване показателите на ВСЧ при здрави субекти, изложени еднократно на екзогенна хипоксична хипоксия в рамките на един час и веднага след премахване на хипоксичния стимул.
2. Да се изгради оценка за състоянието на ВНС, посредством изследване на промените в показателите на ВСЧ при здрави субекти, изложени на едночасова екзогенна хипоксична хипоксия в рамките на 10 поредни дни.
3. Да се установи има ли връзка между показателите от ВСЧ и КПТН, посредством изследване на промените в активността на ВНС след максимално физическо натоварване.
4. Да се сравни активността на ВНС при пушачи и непушачи преди, по време и след едночасова екзогенна хипоксична хипоксия, посредством изследване на показателите на ВСЧ.
5. Да се оцени ефекта от лечението с CPAP върху вегетативната нервна система при пациенти с централна сънна апнея, посредством изследване на промените в показателите на ВСЧ.

III. Материал и методи

1. Изследван контингент

За изпълнение на задача 1 бяха изследвани 26 лица от мъжки пол. Основните им антропометрични показатели са представени в таблица 1

Таблица 1. Основни антропометрични показатели на изследваните лица от група 1

Показател	Стойност
Възраст (години)	28.2±7.3
Ръст (cm)	179.6±6.2
Тегло (kg)	78.0±6.6
Индекс на телесна маса (BMI) (kg.m ⁻²)	24.2±2.4

Включващи критерии: мъжки пол, непущачи, на възраст между 18 и 45 години, в добро общо състояние и добре кондиционирани, без каквито и да било придружаващи заболявания.

Исключващи критерии: Всякакви патологични състояния, водещи до промяна в активността на ВНС; тютюнопушене, системен прием на алкохол или медикаменти, прием на кафе или други тонизиращи напитки до 6 часа преди изследването. Наличие на ектопични сърдечни съкращения повече от 15% от целия запис.

Две от изследваните лица отпаднаха в хода на проучването поради наличие на изключващи критерии и така крайната бройка на изследваните лица остана 24.

За изпълнение на задача 2 бяха изследвани 16 лица от мъжки пол при същите условия, включващи и изключващи критерии както при задача 1. Основните антропометрични показатели са представени в таблица 2. Четири

субекта прекратиха участието си в протокола преди завършване на 10-те дена по собствено желание и така крайната бройка на изследваните лица остана 12.

Таблица 2. Основни антропометрични показатели на изследваните лица от група 2

Показател	Стойност
Възраст (години)	28.6±6.1
Ръст (cm)	178.2±7.4
Тегло (kg)	77.1±7.4
Индекс на телесна маса (BMI) (kg.m ⁻²)	24.3±2.5

За изпълнение на задача 3 бяха изследвани 23 спортиста от мъжки пол. Основните им антропометрични показатели са представени в таблица 3.

Таблица 3. Основни антропометрични показатели на изследваните лица от група 3

Показател	Стойност
Възраст (години)	22.8±8.2
Ръст (cm)	180.2±3.9
Тегло (kg)	70.5±7.5
Индекс на телесна маса (BMI) (kg.m ⁻²)	22.1±2.1

Включващи критерии: спортист от мъжки пол, активно състезаващ се в спортовете лека атлетика (средни и дълги бягания), ориентиране и планинско бягане; непушачи, на възраст между 16 и 35 години, в добро общо състояние, без каквито и да било придружаващи заболявания или ритъмно-проводни нарушения.

Пет от изследваните лица отпаднаха от анализа на резултатите поради наличие на ектопични съкращения повече от 15% от общия запис или наличие на множество артефакти в записа и така крайната бройка на изследваните лица остана 17.

За изпълнение на задача 4 бяха изследвани 21 здрави непушачи и 16 „зdravi“ пушачи със средно 9.2 ± 5.6 пакетогодини. Антропометричните показатели на двете групи са представени в таблица 4.

Таблица 4. Основни антропометрични показатели на изследваните лица от група 4

Показател	Непушачи	Пушачи	p
Възраст (години)	28.0 ± 7.4	28.1 ± 4.3	$p=0.949$
Ръст (cm)	179.9 ± 6.2	179.7 ± 4.3	$p=0.941$
Тегло (kg)	78.3 ± 6.6	77.4 ± 10.0	$p=0.762$
Индекс на телесна маса (BMI) ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.3 ± 2.4	24.0 ± 3.2	$p=0.796$

Включващи критерии: мъжки пол, пушачи (за основната група) и непушачи (за контролната групата), на възраст между 18 и 45 години, в добро общо състояние и добре кондиционирани, без каквито и да било придружаващи заболявания.

Изключващите критерии за първите 4 групи изследвания бяха следните:: Всякакви патологични състояния, водещи до промяна в активността на ВНС; тютюнопушене (за групата на непушачите), системен прием на алкохол или медикаменти, прием на кафе или други тонизиращи напитки до 6 часа преди изследването. Наличие на ектопични сърдечни съкращения повече от 15% от целия запис.

Две от изследваните лица от групата на пушачите отпаднаха от анализа на резултатите поради наличие на ектопични съкращения повече от 15% от общия запис или наличие на множество артефакти в записа и така крайната бройка на изследваните лица остана 14.

За изпълнение на задача 5 бяха изследвани 25 лица като 15 от бяха диагностицирани с ЦСА, но 5 от тях отпаднаха поради наличие на ритъмно-проводни нарушения. Така 10 пациента завършиха целия протокол на изследването и бяха включени в последващия анализ. Основните им антропометрични показатели са представени в таблица 5.

Таблица 5. Основни антропометрични показатели на изследваните лица от група 5

Показател	Стойност
Възраст (години)	66.1±8.5
Ръст (cm)	169.3±13.3
Тегло (kg)	93.5±22.9
Индекс на телесна маса (BMI) (kg.m ⁻²)	32.9±8.4

Включващи критерии: Пациенти със сърдечна недостатъчност и наличие на ЦСА.

Изключващи критерии: Отсъствие на ритмична сърдечна дейност (предсърдно мъждене, предсърдно трептене) или наличие на ектопични сърдечни съкращения повече от 15% от целия запис. Обструктивна сънна апнея.

След анализиране на цялата група тя бе разделена на такива с отговор към терапията (7 души) и такива без ефект (3 души) и резултатите им илюстрирани на графика (Фиг.14).

2. Използвани апарати и методики

Преди тестовете, на всички участници беше направен обстоен клиничен преглед от специалист кардиолог и им беше направена стандартна 12 канална ЕКГ, за изключване на ритъмно-проводни нарушения. Подробно бяха разяснявани процедурите и евентуалните рискове на всяко едно лице. Тестовете бяха провеждани след получаването на писмено информирано съгласие от съответния участник.

Хипоксичните визити на изследваните лица от задачи 1, 2 и 4 бяха проведени по следния протокол: Лицата бяха поставени в легнало положение в удобно легло, разположено в добре проветрена стая с постоянна светлина, температура, влажност и атмосферно налягане без присъствието на всякакви разсейващи фактори, които биха могли да отнемат вниманието на субектите, като музика, шумове и др. С цел максимално постигане на steady-state, те бяха инструктирани да лежат в покой, без излишни движения, без разговори, да дишат равномерно и да избягват дълбоки вдишвания или прозявки.

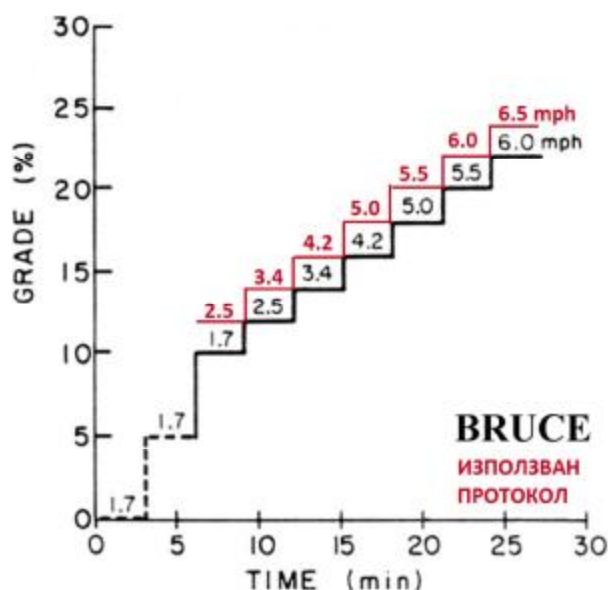
По време на първите 10 минути изследваните лица дишаха атмосферен въздух (надморското равнище на град Пловдив - 130м). След това им се поставяше full-face маска, която доставя въздух с намалена концентрация на кислород ($FiO_2-12.3\pm 1.5\%$), кореспондиращ с надморска височина от приблизително 4200м в рамките на 1 час, посредством хипоксикатор – устройство, която има възможност да намаля концентрацията на кислород във въздуха (AltiPro 8850 Summit+, AltitudeTech, Canada). Този протокол не включва никакви промени в барометричното налягане – нормобарна хипоксия. След приключване на хипоксичната сесия, маската се премахваше и субектите дишаха атмосферен въздух от стаята за нови 10 минути.

По време на изследването им се поставяше 4-канален ЕКГ-Холтер (Н3+, Mortara Instruments, Milwaukee, USA) и пулсоксиметър (CMS50F, Contec Medical Systems, Qinhuangdao, China), които записваха сърдечната дейност и кислородната сатурация на субектите през цялата визита. Кръвното налягане се измерваше с ръчен сфигмоманометър (Boso, Bosch and Sohn, Germany) преди и на всеки 10 минути по време на целия протокол. При наличието на каквато и да е субективна симптоматика по време на протокола, той се преустановяваше.

След приключване на изследването, записът от ЕКГ-Холтерът беше прегледан за наличие на артефакти или нарушения в ритъма. След това разстоянието в милисекунди между отделните сърдечни удари (RR-интервалите) се изваждаше автоматично с помощта на софтуер H-Scribe 5 software (Mortara Instruments, Milwaukee, USA). След това интервалите бяха автоматично въвеждани в софтуерна програма за анализ на ВСЧ (Kubios HRV software, Finland), която автоматично пресмята времевите, честотни и нелинейни показатели. За оценка на честотните параметри се използва спектрален анализ чрез бързи трансформации на Фурие. За оценка на краткотрайните адаптации към хипоксия посредством ВСЧ (задача 1) се използваха 5-минутни интервали – един преди хипоксия, един в началото на хипоксичната провокация, един в края и един след премахване на хипоксията. За оценката на дългосрочните адаптации към хипоксия (задача 2) се сравняваха резултатите от ВСЧ за целия едночасов хипоксичен период. Сравняването на двете групи от (задача 4) се осъществи в 3 момента: 5 минутен интервал преди хипоксията, цялата едночасова хипоксия и 5 минутен интервал след премахване на хипоксичния стимул.

За изпълнение на задача 3 се използваше следният протокол. Изследваните лица бяха поставени в легнало положение за 20 мин. на удобно легло,

разположено в добре проветрена стая с постоянна светлина за постигане на steady-state. Сърдечната честота се записваше с 4-канален ЕКГ-Холтер (Н3+, Mortara Instruments, Milwaukee, USA). Кардиопулмоналният тест с натоварване се провеждаше на моторно задвижван, компютърно-контролиран тредмил TrackMaster™, (Jass Fitness Systems, USA), най-малко 2 часа след последния прием на храна, преди обяд, в специално оборудвана за целта лаборатория, отговаряща на съвременните изисквания, при стандартизирани условия на средата – влажност, температура и нормално атмосферно налягане.



Фигура 4. Схематично представяне на използвания от нас протокол, спрямо стандартен Bruce.

Физическото натоварване беше осъществено според модифициран от нашия колектив протокол на Bruce, адаптиран за спортисти със 7 три-минутни стъпала (Фиг.4). КПТН започва с 2 минути покой с цел стабилизиране на основните показатели и отчитане на базисни стойности. Първото стъпало на протокола е при скорост 2.5 mph (4.02 km.h⁻¹) и наклон 12%, като на всяко следващо стъпало скоростта се увеличава с 0.8 mph (1.28 km.h⁻¹), а след

достигане на скорост от 5 mph (8 km.h⁻¹) - с 0.5 mph (0.8 km.h⁻¹) на стъпало. Наклонът се увеличава с 2% на стъпало. Възстановителният период бе с продължителност 4 минути при наклон от 0% и скорост 1.7 mph (2.74 km.h⁻¹).

Издишваните газове се събираха и се анализираха за всеки цикъл (breath-by-breath) с помощта на компютърно базирана система за изследване на газовата обмяна Ultima PFX (MedGraphics, StPaul, MN, USA). За измерване на параметрите на въздушния поток се използваше пневмотахометър за еднократна употреба PnemoTach™(MedGraphics, StPaul, MN, USA) и трансдюсер за променливо налягане.

След приключване на КПТН, изследваните лица бяха отново поставени за 20 мин. в легнало положение в състояние на steady-state с последващ нов запис с ЕКГ-Холтера. Анализът на ВСЧ бе извършен по горе-описания метод. Бяха избрани 5-минутни интервали за оценка на вариабилността преди и между 5-10 минута и 10-15 минута след физическото натоварване.

Изпълнението на задача 5 протече в две визити. Първата е диагностична нощ по време на която се извърши стандартно полисомнографско изследване с цел диагностика на нарушенията.

Полисомнографското изследване бе проведено с компютъризирана система (EmblaTitanium, Embla, Ottawa, Ontario, Canada) със запис и последваща „ръчна“ обработка на анализа (стадии на съня и класификация в нарушенията на дишането) в съответствие с последните критерии на Американската Академия по Медицина на Съня (AASM). Ороназалният поток бе регистриран през цялото време посредством термистор и назална канюла. РТТ и SpO₂ бяха записвани едновременно чрез пулсоксиметър (Nonin 3012, Plymouth, Minnesota, USA).

Централната сънна апнея бе определена като липса на ороназален въздушен поток за ≥ 10 sec при липса на инспираторно усилие по същото време (определени на основата на торакално и абдоминално движение и PPT). Хипопнеите бяха скорирани при наличие на $\geq 30\%$ редукция в ороназалния въздушен поток за ≥ 10 sec с последващо понижение на $SpO_2 \geq 3\%$. Разликите между централни и обструктивни хипопнеи е на базата на PPT данните. Апнео-хипопнеичният индекс (AHI) беше калкулиран като средния брой на апнеи и хипопнеи за 1 час сън.

Втората визита пациентите с ЦСА след писмено съгласия бе осъществено лечение с CPAP (ResMedS9, San Diego, USA) в режим с фиксирано налягане, което бе титрирано мануално под полисомнографски контрол.

За анализ на ВСЧ бяха използвани 6 часови записи от цялата нощ. Те бяха щателно прегледани за екстрасистоли, а при наличие на такива бяха премахвани ектопичния интервал, този преди него и последващия. След това разстоянието между отделните сърдечни съкращения беше автоматично вкарвано в KubiosHRV.

За оценка на активността на ВНС използвахме следните показатели от ВСЧ: тоталната мощ (TP) и стандартната девиация на сърдечните интервали (NN)

(SDNN) за оценка на общата вариабилност; високите (HF; 0.15-0.40 Hz), ниски (LF; 0.04-0.15 Hz), много ниски (VLF; <0.04 Hz) честотни ленти като абсолютна мощ (ms^2) и като нормализирани единици (nu) за оценка на ПСНС и СНС. Тъй като за изпълнението на задача 5 бе използван дългосрочен запис на ВСЧ, с цел отдиференциране на много ниските от ултра ниските честоти, те бяха разделени по следния начин: много ниски честоти (VLF; 0.003-0.04 Hz) и ултра ниски честоти (ULF; <0.003 Hz). Отношението между ниски и високи честоти (LF/HF) се пресмяташе като индекс на симпато-вагален баланс. Времеви

показател RMSSD също корелира много добре с активността на парасимпатикуса. От геометричния анализ на Poincaré plot се извеждаха стандартните девиации SD1 и SD2, като SD1 е свързан с бързата RR вариабилност, а SD2 – с дългосрочната. Като интегрален индекс за отражение на тоталната комплексност и предвидимост на ВСЧ, използвахме семплирана ентропия (Sample Entropy).

3. **Статистическа обработка:** Резултатите са обработени с методите на вариационния, корелационния, непараметричния (при неравномерно разпределение на данните) и графичен анализ. При сравняване на две средни са използвани в зависимост от случая independent samples T-test или paired samples T-test. При сравняването на повече от 2 времеви момента в един и същ протокол се използваше repeated measures one-way ANOVA с корекция на Bonferroni. Нормалното разпределение се проверяваше с теста на Kolmogorov-Smirnov. С цел намаляване на неравномерното разпределение на данните и за линеаризиране на честотните показатели, те бяха логаритмувани с натурален логаритъм. Резултатите се изобразявани като средна аритметична \pm стандартно отклонение (mean \pm SD). Разликите са приемани за достоверни при ниво на значимост $p < 0.05$. При част от диаграмите, стойностите са показани като 95% интервал на доверителност (95% CI = mean \pm 1.96 SEE, errorbars) или 5^{ти}-95^{ти} перцентил (boxplot). Използван е статистическия пакет SPSSv.17.0 за Windows (SPSS, Chicago, I11, USA).

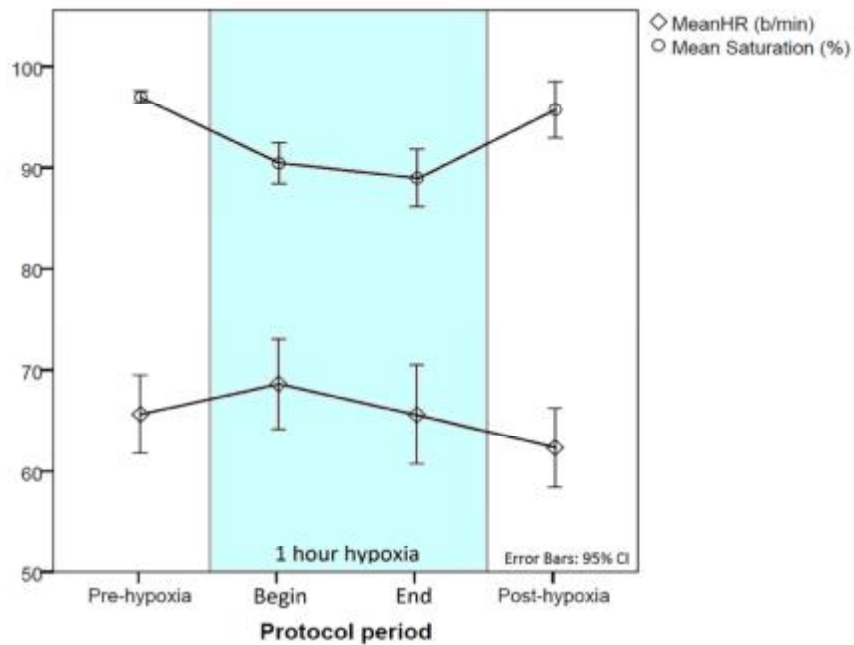
IV. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Задача 1: Анализ на измененията на показателите на ВСЧ при здрави субекти изложени еднократно за един час и веднага след премахване на хипоксичния стимул. Основни жизнени показатели на изследваната група преди, в началото, в края и след хипоксичното излагане са представени в Таблица 5.

Таблица 5. Сравнение на основни жизнени показатели на изследваните лица от група 1 в 4 момента: преди, в началото, в края и след хипоксия.

Показател	Предихипоксията (1)	Начало на хипоксията (2)	Край на хипоксията (3)	След хипоксията (4)	1vs2 p	1vs3 p	1vs4 p	2vs3 P	3v4 p
MeanHR (beat.min ⁻¹)	65.9±8.7	68.9±10.0	65.8±11.0	62.5±8.8	0.033	1.000	0.016	0.026	0.004
SpO ₂ (%)	97.0±1.3	91.2±4.3	88.9±6.0	95.9±6.0	<0.001	<0.001	1.000	0.073	0.004
sBP (mmHg)	120.5±6.0	117.7±9.4	117.3±6.9	116.4±19.0	0.662	0.094	1.000	1.000	1.000
dBP (mmHg)	77.8±5.5	75.9±7.2	77.5±5.7	74.5±7.7	0.712	1.000	0.214	1.000	0.649

По време на хипоксично излагане се наблюдава спад в кислородната сатурация, с покачване на сърдечната честота. Веднага след премахване на хипоксичния стимул пулсът се понижи, а сатурацията възвърна изходните си стойности (Фиг. 1). Не се откри промяна в артериалното кръвно налягане.



Фиг. 1 Динамика в кислородната сатурация (Mean Saturation) и средната сърдечна честота (MeanHR) преди, по време и след еднoчасовo излагане на екзогенна нормобарна хипоксия.

В таблица 6 и таблица 7 са представени резултатите от времевия и нелинеен; и параметричен анализ на ВСЧ.

Табл. 6. Сравнение на времевите и нелинейни показатели на ВСЧ на изследваните лица от група 1 в 4 момента: преди, в началото, в края и след хипоксия

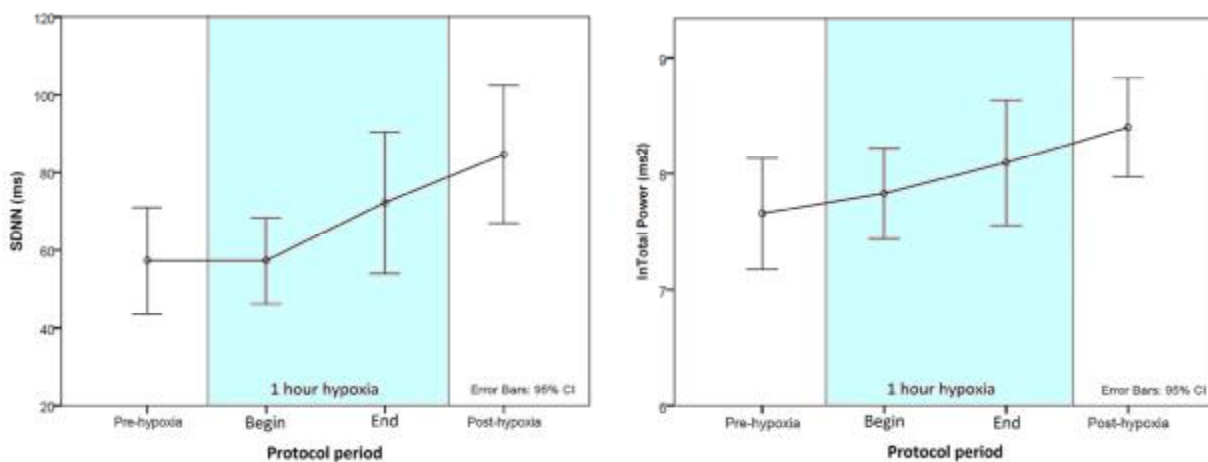
Показател	Преди хипоксията (1)	Начало на хипоксията (2)	Край на хипоксията (3)	След хипоксията (4)	1vs2 p	1vs3 p	1vs4 p	2vs3 P	3v4 p
SDNN (ms)	57.3±31.0	57.3±24.6	72.3±41.2	84.7±40.0	1.000	0.024	0.001	0.052	0.222
RMSSD (ms)	55.9±32.9	49.5±26.3	61.9±40.2	71.4±46.1	0.558	1.000	0.273	0.137	0.036
SD1 (ms)	40.9±23.1	37.1±19.2	46.5±28.4	52.1±32.6	1.000	1.000	0.208	0.174	0.048
SD2 (ms)	92.2±39.6	89.5±35.2	120.2±54.2	141.3±50.2	1.000	0.060	<0.001	0.006	0.048
SD1/SD2	0.42±0.10	0.41±0.11	0.37±0.13	0.34±0.11	1.000	0.353	0.006	0.418	1.000
Sample Entropy	1.6±0.2	1.5±0.3	1.4±0.2	1.3±0.2	1.000	0.017	0.008	0.413	1.000

Табл. 7. Сравнение на честотните параметри от ВСЧ на изследваните лица от група 1 в 4 момента: преди, в началото, в края и след хипоксия

Показател	Преди хипоксията (1)	Начало на хипоксията (2)	Край на хипоксията (3)	След хипоксията (4)	1vs2 p	1vs3 p	1vs4 p	2vs3 p	3v4 p
lnTP (ms ²)	7.7±1.1	7.8±0.9	8.1±1.2	8.5±1.0	1.000	0.032	<0.001	0.225	0.337
lnLF (ms ²)	6.8±1.0	7.1±0.9	7.5±1.1	7.5±0.9	1.000	0.042	0.011	0.358	1.000
lnHF (ms ²)	6.6±1.3	6.4±1.1	6.6±1.4	7.1±1.3	0.778	1.000	0.082	1.000	0.020
lnVLF (ms ²)	5.1±0.4	5.3±0.4	5.9±0.4	6.4±0.3	1.000	0.083	0.004	0.174	0.259
LF (nu)	56.1±15.0	65.7±18.2	68.9±17.2	60.5±16.2	0.130	0.028	1.000	1.000	0.008
HF (nu)	44.0±15.0	34.2±18.3	31.1±17.2	39.5±16.2	0.130	0.028	1.000	1.000	0.008
LF/HF	1.5±0.8	2.9±2.3	3.3±2.3	2.2±1.8	0.035	0.007	0.500	1.000	0.001

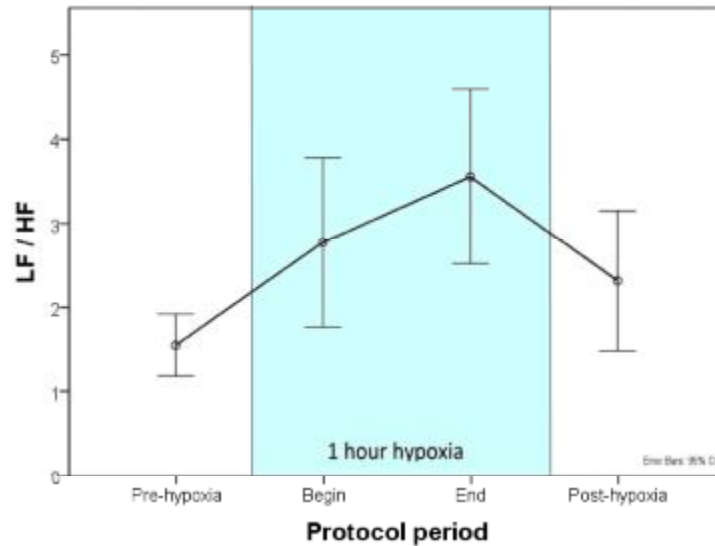
Открихме сигнификатното покачване на ВСЧ по време на хипоксията-InTP (основно от покачването на ниските честоти - InLF) и SDNN (Фиг. 2), което свидетелствува за повишена активност на ВНС. Съществува хипотезата, че артериалният барорефлекс може да е главен, макар и не единствен фактор, определящ ВСЧ и особено ниските честоти в описаните условия. Нещо повече, барорефлексният контрол на сърцето остава активен на високо надморско равнище, противопоставяйки се на повишаващото се артериално налягане и периферната вазоконстрикция предизвикана от хипоксично активираните артериални хеморецептори. По този начин барорефлексната активност в нашия протокол може да се приеме като възможно обяснение за покачващите се SDNN и Total power в хипоксични условия, тъй като не се наблюдава никаква промяна в артериалното кръвно налягане по време на хипоксичното излагане.

Разглеждайки резултатите от нелинейния анализ, открихме модел на прогресивно намаляваща Sample Entropy по време на хипоксично излагане, свидетелстващ за понижаване на общата комплексност на вариабилност в хода на единична хипоксична визита от ИХТ протокол.



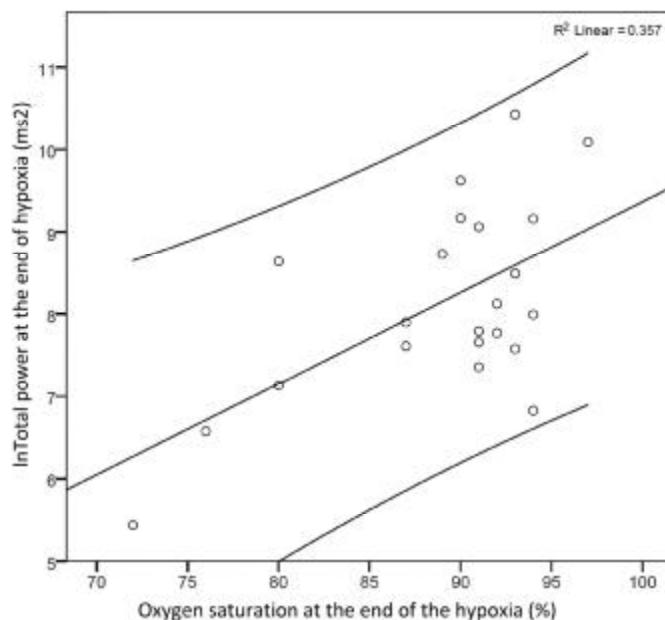
Фиг. 2. Динамика в стандартната девиация на сърдечните интервали (SDNN) и тоталната мощ (lnTotal power) преди, по време и след еднoчасовo излагане на екгенна нормобарна хипоксия

При разглеждания на честотния анализ в нормализирани единици се забеляза, че по време на хипоксия високите честоти се понижават, а LF/HF индексът се повишава, което свидетелства за активиране на адаптационни механизми към остронастъпващата хипоксия и повишена симпатикова активност. След премахване на хипоксичната стимулация се отчете значително повишаване на RMSSD и понижаване на LF/HF индекса (Фиг 3.). Абсолютната мощ на LF не се промени в пост-хипоксичния период, в контраст със сигнификантно покачващата се HF. Тези резултати предполагат покачване в активността на ПСНС при преминаването от хипоксични към нормоксични условия, което от своя страна довежда и до рязко спадане в сърдечната честота.



Фиг 3. Динамика в LF/HF индекса, по време и след едночасово излагане на екзогенна нормобарна хипоксия.

Установи се умерена положителна корелация между тоталната мощ (lnTP) и кислородната сатурация в края на хипоксичния период ($\rho=0.597$, $p=0.03$) (фиг. 4), както и умерена корелация между lnTP в началото на хипоксията и кислородната сатурация в края и ($\rho=0.497$, $p=0.019$). Вижда се, че повишаването в lnTP се свързва и с по-високи стойности на кислородната сатурация. По тази причина може да спекулираме, че достатъчно интензивният отговор на ВНС към хипоксия е необходимо условие за адекватна адаптация към екзогенна хипоксична хипоксия. Нещо повече, положителната корелация между lnTP в началото на хипоксичния период и кислородната сатурация в края му би могла да означава, че както добрият вентилаторен отговор към хипоксия, така и ранната интензивна активация на ВНС водят до по-висока кислородна сатурация в по-късните етапи на екзогенна хипоксия.



Фиг. 4 Корелация между кислородната сатурация (SpO_2) и тоталната мощ (lnTP) в края на хипоксичния период.

Задача 2: Изследване на промените в показателите на ВСЧ при здрави субекти, изложени на едночасова екзогенна хипоксична хипоксия в рамките на 10 поредни дни. За целта изследвахме 12 лица.

Основни жизнени показатели на изследваната група преди, в началото, в края и след хипоксичното излагане са представени в Таблица 8.

Табл. 8. Сравнение на основни жизнени показатели на изследваните лица от група 2 през първата и последната визита от 10-дневен хипоксичен протокол.

Показател	1-ва хипоксична визита	10-та хипоксична визита	p
MeanHR (beat.min ⁻¹)	67.1±8.9	62.5±6.0	0.040
SpO ₂ (%)	87.0±7.1	90.8±5.0	0.039
sBP (mmHg)	118.3±5.4	116.3±6.4	0.210
dBp (mmHg)	72.9±9.6	77.9±5.0	0.060

На десетата визита от нашия протокол изследваните субекти имаха статистически значимо понижаване на пулсовата честота и повишаване на кислородната сатурация. Промени се установиха и в активността на ВНС. В таблица 9 и 10 са представени данните от времевия, нелинеен и параметричен анализ на ВСЧ.

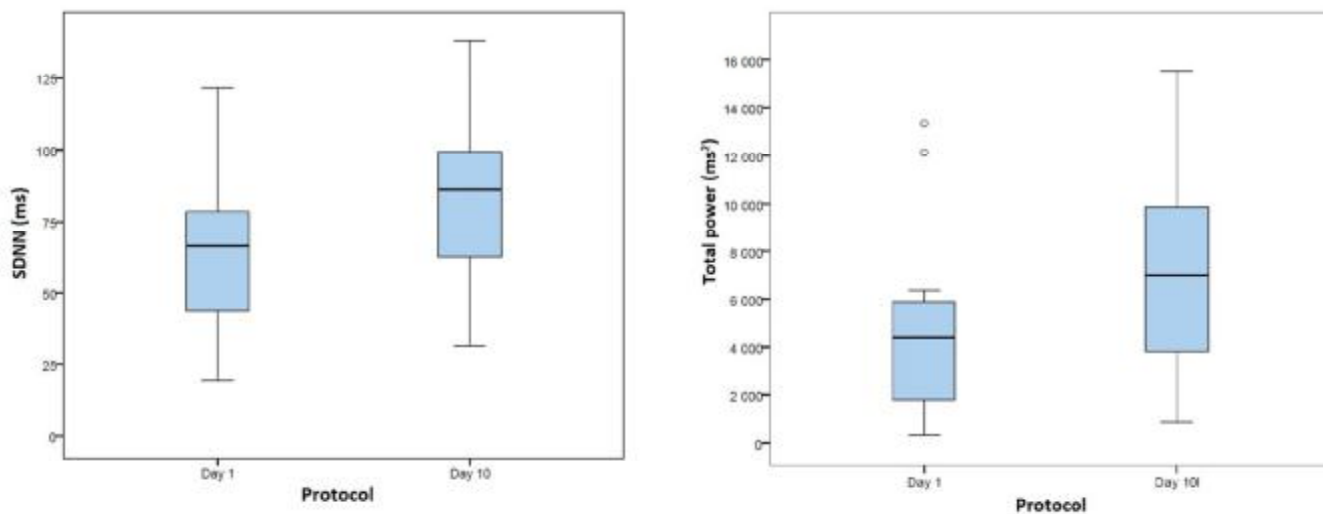
Табл. 9. Сравнение на времевите и нелинейни показатели на ВСЧ на изследваните лица от група 2 през първата и последната визита от 10-дневен хипоксичен протокол.

Показател	1-ва хипоксична визита	10-та хипоксична визита	p
SDNN (ms)	65.7±32.5	81.1±32.0	0.013
RMSSD (ms)	58.1±30.9	76.5±34.6	0.029
SD1 (ms)	41.4±21.8	54.6±24.1	0.026
SD2 (ms)	124.7±38.3	143.6±36.7	0.049
SD1/SD2	0.31±0.09	0.37±0.12	0.222
Sample Entropy	1.33±0.23	1.44±0.29	0.080

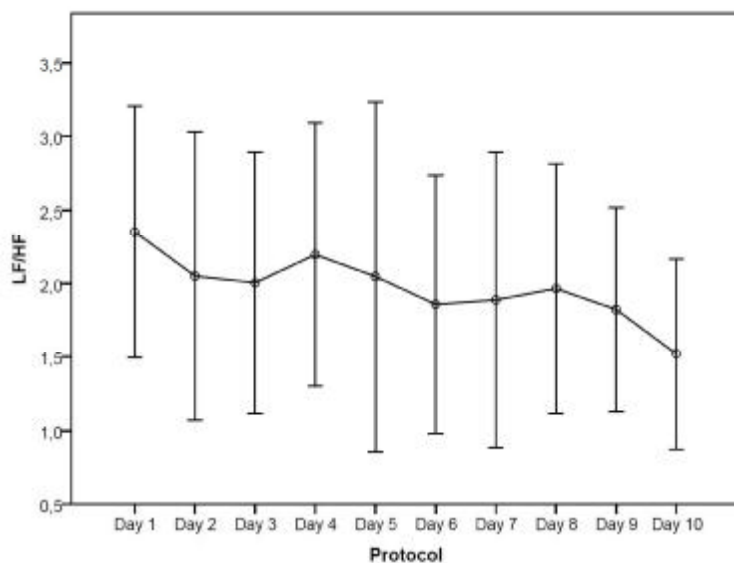
Табл. 10. Сравнение в честотните параметри на ВСЧ на изследваните лица от група 2 през първата и последната визита от 10-дневен хипоксичен протокол.

Показател	1-ва хипоксична визита	10-та хипоксична визита	p
lnTP (ms ²)	8.1±1.1	8.5±0.9	0.015
lnLF (ms ²)	7.5±1.0	7.7±0.8	0.078
lnHF (ms ²)	6.8±1.3	7.5±1.2	0.026
lnVLF (ms ²)	5.4±1.2	5.8±1.2	0.002
LF (nu)	66.8±16.4	55.9±13.4	0.032
HF (nu)	34.1±14.5	44.1±13.4	0.050
LF/HF	2.4±1.4	1.5±1.0	0.026

Резултатите от нашето проучване доказаха, че едночасово излагане на екзогенна хипоксия, кореспондираща на 4200м надморска височина, в 10 последователни дни, води до адаптации свързани с повишаване на кислородната сатурация, понижаване на пулсовата честота и повишаване на активността на ВНС- Total power, SDNN (Фиг. 5), главно поради увеличение в активността на парасимпатикуса RMSSD, HF и SD1 и преминаване към парасимпатикова преобладация понижаване на LF/HF индекса (Фиг. 6).



Фиг. 5. Динамика в общата активност на ВСН, изразена чрез времеви и честотен анализ.



Фиг. 6. Промяна в LF/HF индекса в хода на целия 10-дневен протокол.

С тези резултати ние подкрепяме тезата, че ИХТ е способна да намали ефекта на острата екзогенна хипоксична хипоксия върху ВНС, а с това да се осъществи и ефективна пре-аклиматизация преди визита на високо надморско равнище. Тъй като проучванията показват, че ИХТ води до повишена хеморецепторната чувствителност (повишава вентилаторния отговор към хипоксия), то адаптацията на ВНС към хипоксия е резултат от увеличена барорефлексна активност, доказана чрез увеличение в параметрите на ВСЧ.

Редуцирането на симпатиковата активност с увеличаване на парасимпатиковата биха имали потенциално благоприятен ефект в редица хронични сърдечно-съдови и респираторни заболявания, тъй като повишената активност на СНС води и до повишени кислородни изисквания към организма. Тези данни са непотвърдени и е необходимо включването на клинична група за проверка на хипотезата.

Задача 3: Изследване на промените в активността на ВНС след максимално физическо натоварване и да се установи има ли връзка между показателите от ВСЧ и КПТН. За целта бяха изследвани 17 спортиста, практикуващи лека атлетика (средни и дълги бягания), ориентирани и планинско бягане. Основните показатели от кардиопулмоналния тест с натоварване са представени в таблица 11.

Табл. 11. Основни параметри от максимален КПТН на изследваните лица от група 3

Показател	Стойност
Времена натоварване	13.6±2.2 мин
VO ₂ max/kg	54.5 ± 6.9 мл/мин/кг
HRmax	192.1 ± 11.5 (beat.min ⁻¹)
VE _{ВРТС}	140.6±20.5 л/мин
RespR	58.4±11.9 вд/мин
HR - AT	168.8±17.7
VO ₂ /kg - AT	44.2±8.6 мл/мин/кг
RER	1.21±0.08
HRR2min	137.9±18.8 (beat.min ⁻¹)
ΔHRR2	54.1±10.5 (beat.min ⁻¹)

В таблица 12 и таблица 13 са сравнени времеви, нелинейни и честотни параметри от параметричния анализ на ВСЧ, преди и след приключване на КПТН.

Табл. 12. Сравнение на времевите и нелинейни показатели на ВСЧ на изследваните лица от група 3 преди и след кардио-пулмонален тест с натоварване.

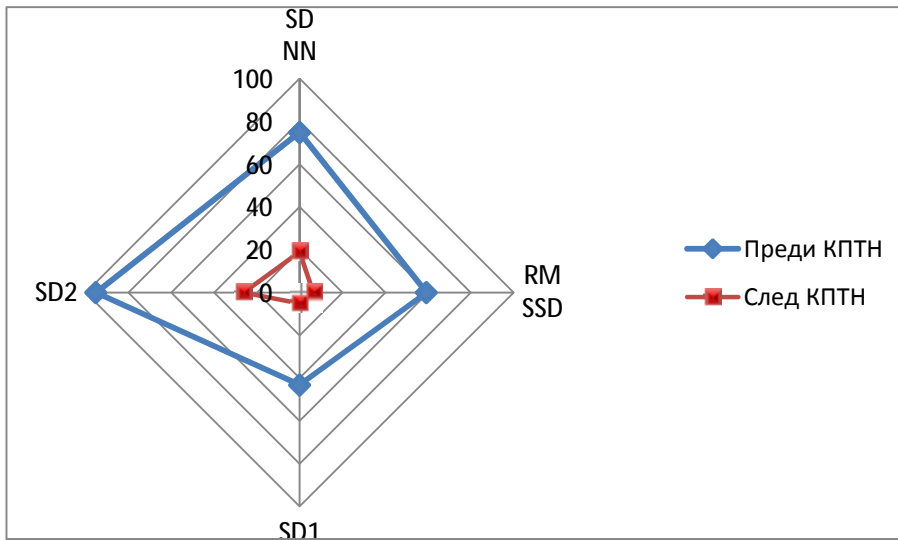
Показател	Преди КПТН	5-10мин след КПТН	р
MeanHR(beat.min ⁻¹)	65.1±12.4	99.2±12.0	<0.001
SDNN (ms)	74.5±35.0	18.0±6.7	<0.001
RMSSD (ms)	58.4±39.8	6.4±2.6	<0.001
SD1 (ms)	42.5±28.8	5.0±1.7	<0.001
SD2 (ms)	94.8±44.2	24.6±6.9	<0.001
SD1/SD2	0.42±0.15	0.21±0.07	<0.001
Sample Entropy	1.50±0.41	1.25±0.26	0.041

Табл. 13. Сравнение на честотните параметри на ВСЧ на изследваните лица от група 3 преди и след кардио-пулмонален тест с натоварване.

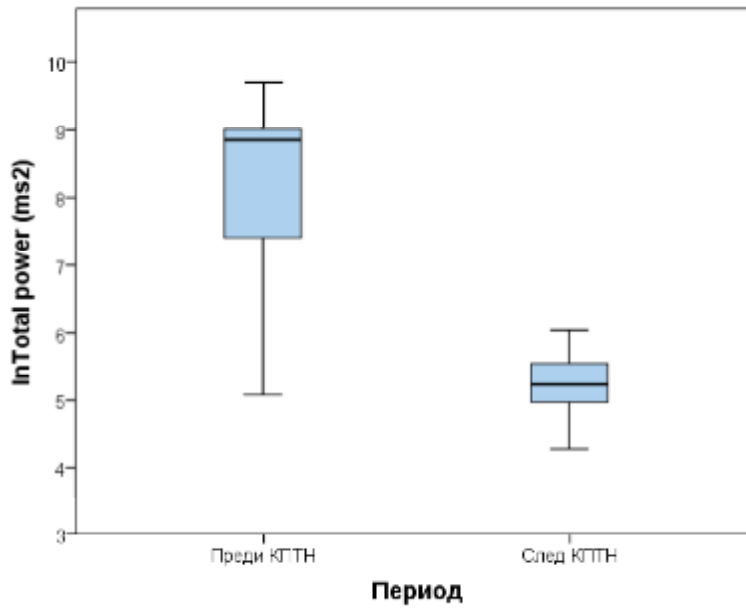
Показател	Преди КПТН	5-10 мин след КПТН	р
lnTP (ms ²)	8.1±5.3	5.3±0.6	0.001
lnLF (ms ²)	6.9±1.1	3.9±0.9	<0.001
lnHF (ms ²)	6.5±1.6	1.9±1.0	<0.001
lnVLF (ms ²)	7.2±1.4	4.8±0.5	<0.001
LF (nu)	58.7±17.2	86.4±8.6	<0.001
HF (nu)	41.2±17.1	13.4±8.5	<0.001
LF/HF	2.1±2.0	10.2±7.7	<0.001

На 5-10 минута след приключване на КПТН, изследваните лица имаха по-висока сърдечна честота и намалени параметри от времевия (SDNN и RMSSD) и нелинеен (SD1, SD2, SD1/SD2 и Sample Entropy) анализ на ВСЧ. Тоталната мощ на вариабилност също бе понижена.

По време на физическо натоварване ПСНС „се отдръпва“, за сметка на силно активираната СНС, водещо до адаптации на организма към настъпващия стрес, като ускоряване на сърдечната честота, ударния обем и понижаване на общото периферно съдово съпротивление. След физическо натоварване рязкото спадане на пулса е свързано с активирането на барорефлекса, а от там и ПСНС с последващо отдръпване на симпатикуса, но последното изисква повече време и активността на СНС остава преобладаваща до изплащане на метаболитния дълг в резултат от натоварването. Това е в подкрепа на нашите резултати, които показват намаление в показателите на ВСЧ след физическо натоварване – по-ниски SDNN, RMSSD, lnTotal power, lnHF, SD1 (Фиг. 7, Фиг. 8) и по-високи нива на LF/HF, демонстриращи симпатикова доминация. В генезата на ниските честоти LF и SD2 участват както СНС, така и ПСНС и поради тази причина, въпреки преобладаващата доминация на симпатикуса, този показател е понижен, заради парасимпатиковата му компонента.



Фиг. 7 Сравнение между времевите и честотни параметри на ВСЧ преди и след КПТН.



Фиг. 8 Сравнение на абсолютната мощ (lnTotal power) от параметричния анализ преди и след кардио-пулмонален тест с натоварване.

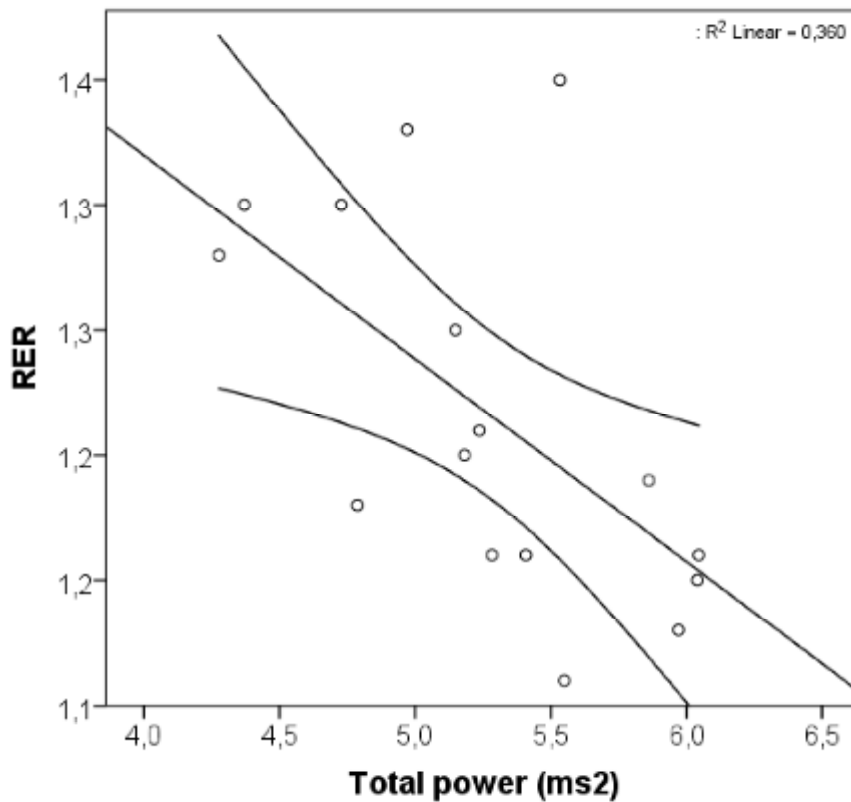
При проведения корелационен анализ се откри връзка между показателите от КПТН – RER, Δ HRR2 и показатели от вариабилността на сърдечната честота. Не се откри такава между показателите на ВСЧ преди натоварване и резултатите от КПТН. Намерените корелации са представени в таблица 14.

Таблица 14. Корелация между RER и показатели от ВСЧ

КПТН	ВСЧ 5-10 мин	Pearson's корелация (r)	Уровень на значимост (p)
RER	lnTotal power	-600	0.014
RER	lnLF	-523	0.038
RER	lnVLF	-498	0.050
Δ HRR2	SDNN	720	0.002
Δ HRR2	RMSSD	522	0.046
Δ HRR2	lnTotal power	876	<0.001
Δ HRR2	lnLF	600	0.018
Δ HRR2	lnHF	756	0.001
Δ HRR2	lnVLF	842	<0.001
Δ HRR2	SD1	669	0.006
Δ HRR2	SD2	710	0.003
VO ₂ kg-AT	SDNN	671	0.004
VO ₂ kg-AT	SD2	671	0.004

Бе намерена отрицателна корелация между респираторния квотиент (RER) и lnTotal power (Фиг 9), както и с lnLF и lnVLF след физическо натоварване. RER е един от показателите за оценка на максималността на усилието по време на физическо натоварване. От това следва, че ВСЧ, измерена на 5-10 минута от

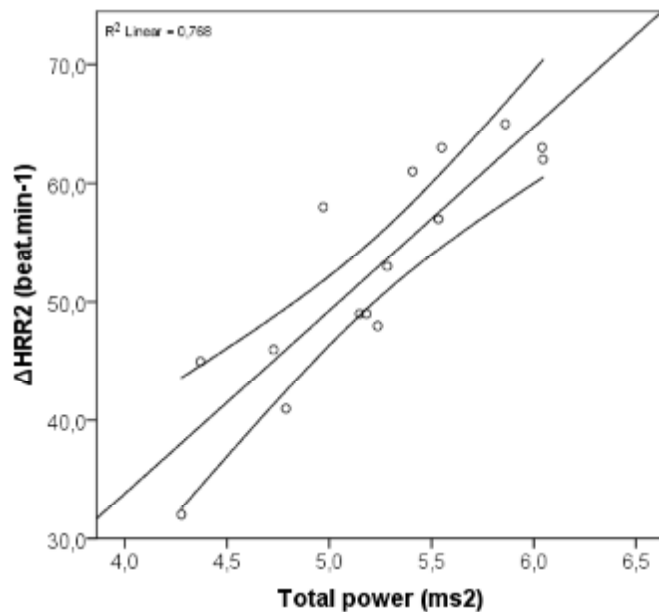
възстановителния период би могла да се използва за оценка на усилието на даден състезател при конкретно натоварване.



Фиг. 9 Корелация между респираторния квотиент (RER) и тоталната мощ (lnTotal power) на ВСЧ във възстановителния период.

В спортната практика спадането на пулсовата честота след физическо натоварване е много показателно за възстановителните възможности на организма и натрупаната умора. Доста по-точно е да се съпостави измервания пулс след физическо натоварване, отнесен към максималния. Този спад е резултат от взаимоотношението между симпатикус и парасимпатикус. Установено е, че по-високата интензивност на физическо натоварване води до забавено възстановяване на HF и Total power. Намерената силна положителна корелация между показателите на ВСЧ (SDNN, RMSSD, lnTotal power, lnHF и

SD1) и възстановяването на пулсовата честота на втора минута (ΔHRR2) (Фиг. 10) подкрепя тезата ни, че ВСЧ е надежден и лесноприложим метод за оценка на влиянието на конкретно физическо натоварване върху състоянието на автономната нервна система, натрупаната умора и парасимпатиковата реактивация във възстановителната фаза.



Фиг. 10 Корелация между ΔHRR2 и тоталната мощ (lnTotal power) на ВСЧ във възстановителния период.

Въпреки, че няма корелация между максималната кислородна консумация и показателите на ВСЧ, се откри умерено силна такава между SDNN, SD2 и кислородната консумация на анаеробния праг. В практиката анаеробният праг се използва като субмаксимален индекс за оценка на физическия капацитет и е силно зависим от личните постижения на спортистите от спортовете за

издръжливост и тяхното ниво на тренираност. Изхождайки от тези факти можем да предположим, че елитните, добре тренирани спортисти възстановяват автономната си регулация по-бързо в сравнение с по-слабо подготвените и това може да бъде установено с показателите на ВСЧ.

Задача 4: Сравнение в активността на ВНС при пушачи и непушачи преди и по време на едночасова екзогенна хипоксична хипоксия. За целта бяха изследвани 21 млади непушачи и 14 млади пушачи без каквито и да било придружаващи заболявания. Промените в основните жизнени параметри, както и резултатите от анализа на ВСЧ преди, по време и след хипоксично въздействие са представени в таблица 15 и таблица 16.

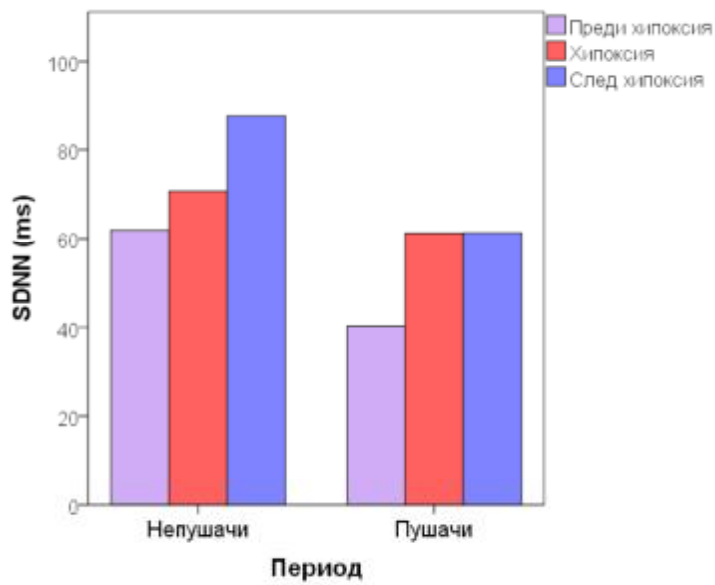
Табл. 15. Сравнение на кислородната сатурация, средната сърдечна честота и показателите от времевия и нелинеен анализ на ВСЧ между здрави пушачи и непушачи преди, по време и след прилагане на екзогенна хипоксична хипоксия

оказател	Непушачи преди хипоксия	Пушачи преди хипоксия	р	Непушачи в хипоксия	Пушачи в хипоксия	р	Непушачи след хипоксия	Пушачи след хипоксия	р
сO ₂ (%)	96.8±1.2	96.3±1.6	0.276	88.2±5.9	91.4±1.4	0.026	96.8±1.1	95.9±1.1	0.021
meanHR(beat.min ⁻¹)	62.2±9.0	79.3±14.2	0.008	66.8±10.3	77.7±12.9	0.009	61.9±9.0	74.5±13.5	0.006
DNN (ms)	62.0±32.1	40.3±16.2	0.013	70.7±34.8	61.3±18.3	0.361	87.8±39.2	61.9±9.0	0.021
MSSD (ms)	59.3±32.8	24.9±12.5	<0.001	60.3±33.1	31.3±12.7	0.001	75.1±45.9	34.9±20.0	0.001
D1 (ms)	41.9±23.2	19.4±12.4	0.001	42.9±23.4	22.2±9.0	0.001	53.6±32.7	24.7±14.2	0.001
D2 (ms)	93.7±39.9	53.3±19.2	<0.001	120.6±39.0	85.0±23.9	0.002	144.5±49.1	87.7±32.6	0.001
D1/SD2	0.43±0.10	0.34±0.10	0.018	0.33±0.10	0.26±0.06	0.005	0.35±0.11	0.26±0.10	0.071
sample Entropy	1.6±0.2	1.4±0.3	0.049	1.4±0.2	1.3±0.2	0.233	1.3±0.2	1.2±0.2	0.021

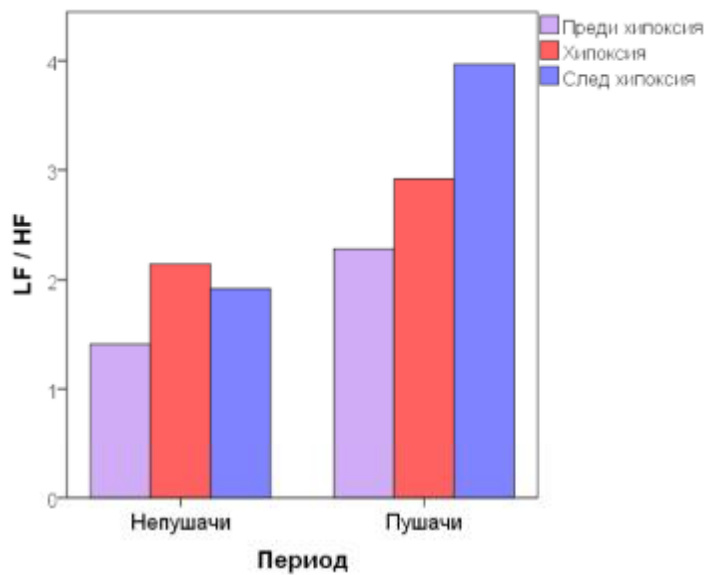
Табл. 16 Сравнение на честотните параметри от анализа на ВСЧ между здрави пушачи и непушачи преди, по време и след прилагане на екзогенна хипоксична хипоксия

Показател	Непушачи преди хипоксия	Пушачи преди хипоксия	р	Непушачи в хипоксия	Пушачи в хипоксия	р	Непушачи след хипоксия	Пушачи след хипоксия	р
lnTP (ms ²)	7.7±1.1	7.0±0.8	0.046	8.2±1.0	8.0±0.9	0.495	8.5±0.9	7.9±0.9	0.068
lnLF (ms ²)	6.9±1.1	6.0±1.0	0.015	7.4±0.9	6.5±1.3	0.018	7.6±0.9	7.0±0.8	0.089
lnHF (ms ²)	6.5±1.5	5.3±1.1	0.013	6.8±1.2	5.9±0.9	0.014	7.2±1.3	5.8±1.1	0.002
lnVLF (ms ²)	5.1±1.7	5.9±1.2	0.129	6.1±1.5	7.2±1.1	0.024	6.4±1.5	6.9±1.3	0.303
LF (nu)	54.2±14.6	66.8±11.0	0.10	63.7±13.7	71.9±8.6	0.035	58.8±15.6	76.8±9.1	<0.001
HF (nu)	45.8±33.1	33.2±10.1	0.10	36.8±13.5	28.0±8.6	0.025	41.2±15.6	23.2±9.1	<0.001
LF/HF	1.4±0.8	2.3±0.9	0.04	2.1±1.2	2.9±1.3	0.085	1.9±1.5	4.0±1.8	0.001

При разглеждане на резултатите от сравнението на групите пушачи и непушачи преди излагането на хипоксия се вижда, че няма разлика в кислородната сатурация между двете групи, но тази на пушачите е с по-високи стойности на сърдечната честота, както и намалена ВСЧ. Това показва, че тютюнопушенето води до понижаване на цялостната вариабилност (Total power и SDNN) (Фиг.11), понижаване на вагусовата активност (RMSSD, HF и SD1), симпатикова преобладация (повишени LFnu, LF/HF и понижен SD1/SD2) и понижена комплексност на времевите серии (Sample Entropy) (Фиг 12) .



Фигура 11. Сравнение на SDNN между групите на пушачи и непушачи преди, по време и след хипоксия



Фиг. 12 Сравнение на LF/HF индексът между групите на пушачи и непушачи преди, по време и след хипоксия.

При сравняване на двете групи в хипоксични условия се установи, че пушачите имат по-високи стойности на кислородна сатурация, но за сметка на по-ниските стойности на вариабилност на сърдечната честота, означаващи и по-силно изразена симпатикова преобладация (Фиг. 11, Фиг. 12). По-високата кислородна сатурация при пушачи може да се обясни с по-високите нива на карбоксиемоглобин, изместващ кислород-дисоциационната крива наляво и водещ до по-голям афинитет на хемоглобина към кислород. Това би обяснило по-високата кислородна сатурация при пушачи в хипоксични условия, но не и в нормоксия, тъй като разликите в кислород-дисоциационните криви на двете групи са по-големи при по-ниски стойности на pO_2 , каквито се наблюдават при по-високата надморска височина. Поради факта, че нивото на карбоксиемоглобина не бе обект на нашето проучване са необходими допълнителни изследвания за проверка на тази хипотеза.

След премахване на хипоксичния стимул, непушачите рязко повишиха своята SpO_2 и своите показатели на вариабилност, с ясно изразена парасимпатикова активация, което доведе и до спадане на пулсовата честота. За разлика от тях, в групата на пушачите не се наблюдава промяна в нито една група показатели на ВСЧ, измерени в абсолютна стойност, а LF/HF индексът дори се повиши (Фиг.11, Фиг 12). Това показва липсата на реакция във ВНС и парасимпатиковата реактивация, характерна за групата на здрави непушачи. Това нагледно подкрепя наличието на автономна дисфункция, причинена от тютюнопушенето

Задача 5: Оценка на ефекта от лечението с CPAP върху вегетативната нервна система при пациенти с централна сънна апнея.

За целта бяха изследвани 10 пациента с наличие на сърдечна недостатъчност и Чейн-Стоуксово дишане. В таблица 17 са сравнени основните показатели от полисомнографското изследване между диагностичната визита и тази с CPAP лечение.

Таблица 17. Сравнените между основните полисомнографски показатели от двете визите.

Показател	Диагностична визита	Терапевтична визита	p
АHI	57.6±23.6	23.1±18.3	0.004
САHI	41.6±24.6	21.3±18.7	0.055
Mean SpO ₂ (%)	91.1±3.0	92.8±2.5	0.026
ADS (%)	7.8±3.5	4.6±1.0	0.005

По време на терапия с CPAP пациентите имаха значимо по-нисък АHI и тенденция за намаляване на САHI, както и значимо по-нисък ADS (%) и по-висока кислородна сатурация, което доказва положителния ефект от терапия с CPAP при пациенти с ХСН-ЦСА.

Сравнението на средната сърдечна честота, както и нелинейните и времеви показатели на ВСЧ на диагностичната с терапевтичната визита са представени в Таблица 18, а в Таблица 19 са нанесени резултатите от параметричния анализ.

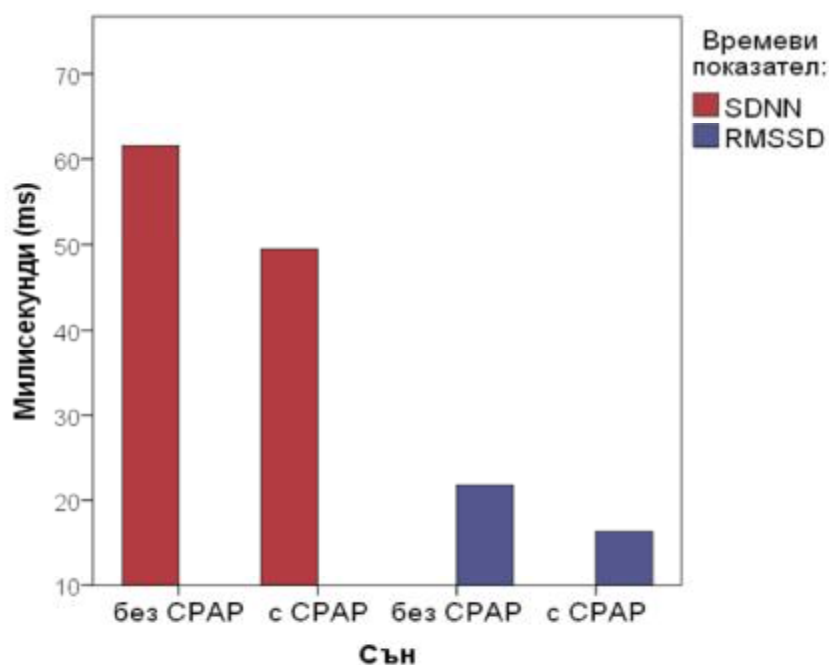
Таблица 18. Сравнение на показателите от времевия и не-линеен анализ ВСЧ между диагностичната и терапевтичната визита на пациентите с централна сънна апнея.

Показател	Диагностична визита	Терапевтична визита	p
MeanHR (beat.min ⁻¹)	66.6±7.1	66.0±8.6	0.742
SDNN (ms)	61.5±29.0	49.5±19.3	0.021
RMSSD (ms)	21.8±9.2	16.4±7.1	0.042
SD1 (ms)	15.4±6.5	11.6±5.1	0.042
SD2 (ms)	85.5±40.8	68.9±27.4	0.022
SD1/SD2	0.20±0.09	0.18±0.07	0.487
Sample Entropy	1.21±1.5	1.16±0.14	0.182

Таблица 19. Сравнение на показателите от честотния анализ ВСЧ между диагностичната и терапевтичната визита на пациентите с централна сънна апнея.

Показател	Диагностична визита	Терапевтична визита	p
lnTP (ms ²)	7.8±1.1	7.4±0.8	0.037
lnLF (ms ²)	5.5±1.5	5.0±1.4	0.003
lnHF (ms ²)	4.6±1.0	4.0±1.0	0.024
lnVLF (ms ²)	7.2±1.2	6.8±0.9	0.020
lnULF (ms ²)	6.3±1.0	6.2±0.8	0.184
LF (nu)	69.9±15.1	70.1±16.6	0.933
HF (nu)	30.1±15.1	19.9±16.6	0.933
LF/HF	3.3±2.7	3.4±2.6	0.665

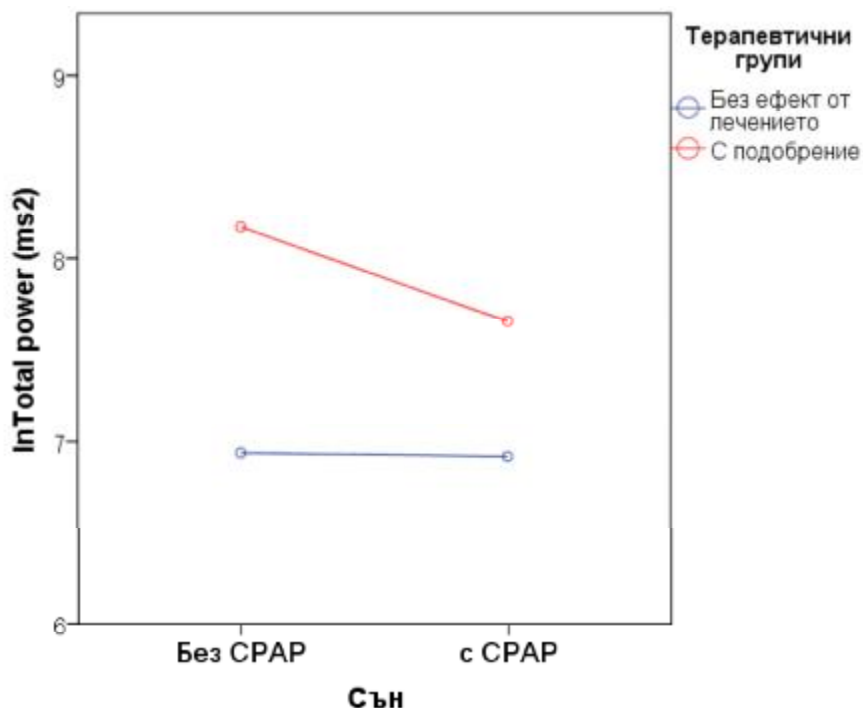
При сравнение на ВСЧ при пациенти с ХСН-ЦСА без и по време на терапевтична нощ с CPAP установихме, че няма промяна в средната сърдечна честота на пациентите, но ВСЧ беше по-ниска след прилагането на CPAP апарата (Фиг 13). Не се забеляза промяна в съотношението между отделните честотни параметри (LF/HF индекса) между диагностичната и терапевтичната нощ.



Фиг. 13 Сравнение на показателите от времевия анализ на ВСЧ (SDNN и RMSSD) без и с терапия на CPAP.

ВСЧ е изключително зависима от дихателната честота и дълбочината на дишане. Наличието на разстройства в дишането – хипопнеи и апнеи водят до промяна в сърдечния ритъм – забавяне на сърдечната честота по време на апнея и увеличаване след „продишване“ , което води до промяна във всички времеви и честотни параметри. Поради тази причина намаляването на ВСЧ по

време на лечение с CPAP може да се асоциира с намаляване на АНІ, а не с нарушения в автономния контрол и отдръпване на вагуса.



Фиг. 14. Сравнение на тоталната мощ (lnTotal power) между двете визити при пациентите с ефект от терапията с CPAP и такива без повлияване.

От друга страна, след като по-ниският АНІ довежда до понижаване във ВСЧ, този модел би могъл да се използва за оценка на ефекта от терапия с CPAP при пациенти с ХСН-ЦСА. Това твърдение е подкрепено от резултатите илюстрирани на фигура 14. Когато разделихме пациентите на такива с ефект от терапията с CPAP и такива без, се забеляза значително понижаване на тоталната мощ единствено в групата с подобрене на симптомите. Поради малкия размер на двете групи не може да се постигне статистическа значимост за доказване на нашата хипотеза и са необходими допълнителни проучвания в тази насока.

V. ИЗВОДИ:

1. По време на единична сесия, част от интермитентна хипоксична тренировка, СНС превалира по време на ранните етапи на хипоксично въздействие, а активността на ПСНС се повишава веднага след като хипоксичният фактор е премахнат.
2. По-високата кислородна сатурация в хипоксични условия се свързва с по-силна активация на ВНС.
3. Адаптациите в резултат на десетдневна ИХТ са свързани с повишаване на ВСЧ, изчезване на първоначалната симпатикова активация и повишаване на вагусовия тонус.
4. Въведеният от нас модел на ИХТ може да се използва за адекватна преаклиматизационна процедура, целяща увеличаване на автономния контрол и повишаващи кислородната сатурация в покой при излагане на екзогенна хипоксия.
5. ВСЧ е надежден и лесноприложим метод за оценка на влиянието на конкретно физическо натоварване върху състоянието на вегетативната нервна система, натрупаната умора и парасимпатиковата реактивация във възстановителната фаза.
6. Измерването на ВСЧ във възстановителната фаза допълва оценката на усилието на спортиста към конкретното натоварване.

7. Тютюнопушенето уврежда функцията на ВНС при млади „здрави“ пушачи и води до намаляване на ВСЧ, още преди появата на субективни клинични оплаквания и симптоми.
8. В хипоксични условия пушачите имат намалена автономна регулация с намалена парасимпатикова активност и симпатикова доминация, въпреки по-високите нива на кислородна сатурация.
9. Изследването на ВСЧ може да служи за оценка на ефекта от терапия с CPAP при пациенти с ХСН-ЦСА.
10. ВСЧ не може да се използва за оценка на автономната сърдечна регулация при пациенти с ХСН-ЦСА.

Научни приноси

С оригинален характер

1. За първи път бе установен модел на прогресивно намаляваща семплирана ентропия по време на хипоксично въздействие.
2. Установи се връзка между респираторния квотиент RER и показатели от анализа на ВСЧ, което доказва, че ВСЧ би могла да се използва за оценка на себевлагането на спортиста по време на физическо натоварване.
3. Доказа се, че хипоксична стимулация с измерването на ВСЧ би могла да се използва при установяване на автономна дисфункция при млади „здрави“ пушачи преди появата на клинични признаци и симптоми.

С потвърдителен характер

1. Потвърди се зависимостта между водещи показатели от анализа на ВСЧ и други физиологични параметри, като кислородната сатурация по време на хипоксично въздействие.
2. Потвърди се тезата, че ИХТ е способна да намали ефекта от острата екзогенна хипоксична хипоксия върху ВНС, а с това да се осъществи и ефективна преаклиматизация.
3. Доказа се по нов начин, че ВСЧ е информативен и лесноприложим метод за оценка на влиянието на конкретно физическо натоварване върху състоянието на ВНС, натрупаната умора и парасимпатикова реактивация във възстановителната фаза.
4. Установи се, че методът на ВСЧ не е подходящ за оценка на промените във ВНС при пациенти с ХСН-ЦСА, но като модел може да се използва за оценка на ефекта от терапия с CPAP при същата група.

Научни публикации, свързани с дисертационния труд:

1. Тарълов З. Методи за оценка на умората във футбола.
Наука и Младост - Сборник с научни съобщения от конкурсни сесии
2012г, 30-37
2. Терзийска С., Терзийски К, Тарълов З, Генева М, Попова В, Селимов П.
Карагъзов М, Симеонов Л, Кузманова С. Вариабилност на сърдечната
честота при АС и РА.Ефект от терапията с ТНФ алфа блокери
Сборник на Съюз на учените в България 2012, 41-45,
3. Тарълов З, Терзийски К, Димов П, Маринов Б, Костянев С. Оценка на
състоянието на вегетативната нервна система преди и след проба с
максимално физическо натоварване чрез вариабилността на сърдечната
честота. Медицина и Спорт 2015; 1-2: одобрена за печат
4. Taralov Z, Dimov P, Terziyski K, Ilchev I, Kostianev S.The effect of smoking
on the autonomic heart regulation in young “healthy” male smokers. Journal
of IMAB Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) 2015, (21):1
5. Taralov Z, Terziyski K, Dimov P, Marinov B, Tarvainen MP, Perini R,
Kostianev S. Assessment of the acute impact of normobaric hypoxia as a part
of an intermitted hypoxic training on heart rate variability. Cor et Vasa –
Одобрено за печат

Научни съобщения, свързани с дисертационния труд:

1. Тарълов З. Методи за изследване на умората във футбола. VIII-ма Международна конференция “Медицина и футбол” София – 22-23 април 2013г.
2. Taralov Z, Terziyski K, Dimov P, Marinov B, Kostianev S. Assessment of the acute exogenous hypoxia impact on heart rate variability. Конкурс „Наука и Младост“, МУ-Пловдив, април 2014г.
3. Taralov Z, Terziyski K, Dimov P, Marinov B, Kostyanev S. Changes in heart rate variability in subjects exposed to ten days intermittent hypoxia. Eur Respir J 2014; 44(Suppl. 58): 3545. IF=7.125.