

И.Д. Мартынов

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ В ОРТОСТАЗЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Россия

Для оценки вегетативной реактивности на ортостатическую нагрузку использовались различные способы анализа вариабельности ритма сердца. Сравнение результатов между собой и в сопоставлении с изменениями гемодинамических показателей позволило определить наиболее информативные маркёры нарушений регуляции системы кровообращения, компенсаторные механизмы поддержания адекватной гемодинамики. Показано, что у больных с нейрогенными обмороками уже в молодом возрасте нарушается симпатическая вазомоторная регуляция, ещё до возникновения ортостатической гипотензии.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, ортостатические нарушения

## EARLY DIAGNOSIS OF THE HEMODYNAMIC REGULATION DISORDERS IN ORTHOSTASIS

I.D. Martynov

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

The article deals with the informative content of spectral analysis of heart rate variability in the assessment of the regulatory impacts on the systemic hemodynamics during orthostatic test.

It was observed that the patients who suffer from neurogenic syncope already at a young age had had a decrease in low frequency oscillations, as well as a decrease in peripheral vascular resistance during the test. It allows us to make a conclusion about the sympathetic vasomotor regulation dysfunction, even before the symptoms of orthostatic hypotension were evident. The decrease in the tonic vagal effect which follows from the depression of high-frequency oscillations, makes for increasing the chronotropic function of the heart and keeps a relative sympathetic predominance in order to maintain adequate level of blood pressure.

**Key words:** autonomic dysfunction, orthostatic disorders

Важная роль артериальной гипотензии, в частности наиболее распространённого её типа – ортостатической гипотензии, а также синкопальных состояний в развитии сердечно-сосудистых заболеваний отмечена в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2013). У лиц до 40 лет наиболее часто встречаются нейрогенные обмороки (НО), которые диагностируются в 51 % случаев. У 20 % больных причина обморока остаётся невыявленной, что обуславливает необходимость разработки новых диагностических методик [7, 8].

Ортостатическая проба позволяет подтвердить диагноз по изменению гемодинамических показателей. Использование показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) на этапах пробы позволило бы оценить состояние регуляторных систем и получить новые диагностические критерии, она является неинвазивной и безопасной методикой [5].

При исследовании ВРС на ортостатическую нагрузку авторы используют различные способы анализа кардиоинтервалограмм, что часто приводит к разночтениям при обсуждении результатов [1, 2]. Кроме того, сопоставлению данных ВРС и изменений гемодинамических показателей уделялось недостаточное влияние, но оно представляет интерес в практическом и прогностическом плане.

**Цель работы:** выявление особенностей регуляции системной гемодинамики при выполнении активной ортостатической пробы, факторов риска развития нейрогенных обмороков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 48 пациентов с НО (26 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 18 до 30 лет. Согласно возрастной классификации ВОЗ (2015), данный возраст соответствует молодому. Постановка диагноза выполнялась, согласно рекомендациям по диагностике и лечению обмороков Европейского общества кардиологов (ESC, 2009). Средний возраст обследуемых пациентов составил  $24,2 \pm 0,85$  года, рост –  $1,7 \pm 0,2$  м, вес –  $64 \pm 2,7$  кг. На момент исследования все пациенты имели нормальное АД и не принимали каких-либо лекарственных средств; с момента последнего обморока прошло не менее трёх дней. Группу здоровых обследуемых составили 30 добровольцев (15 мужчин и 15 женщин), не предъявлявших каких-либо жалоб и не имевших эпизодов потери сознания в анамнезе. Средний возраст в группе здоровых составил  $23 \pm 0,7$  года, рост –  $1,7 \pm 0,2$  м, вес –  $64,7 \pm 3,2$  кг. Критерии исключения из исследования – нарушения ритма сердца и внутрисердечной проводимости, наличие искусственного водителя ритма сердца, приём бета-адреноблокаторов (снижают точность и чувствительность методики).

На компьютерном электрокардиографе «Нейрософт-Полиспектр 8Е» выполнялась запись пятиминутных участков кардиоритма (содержащих по 256 межсистолических интервалов) во II стандартном отведении с последующей спектральной обработкой методом быстрого преобразования

Фурье и выделением волн в частотных диапазонах: Very Low Frequency (VLF) – диапазон очень низкой частоты, 0,004–0,08 Гц; Low Frequency (LF) – диапазон низкой частоты, 0,09–0,16 Гц; High Frequency (HF) – высокочастотные колебания, 0,17–0,5 Гц. Использовались значения максимальной амплитуды спектральных пиков (абсолютные единицы спектральной плотности мощности,  $mc^2/Гц$ ). Для лиц молодого возраста нормальные показатели VLF находятся в диапазоне 30–130  $mc^2/Гц$ , LF – в диапазоне 15–30  $mc^2/Гц$ , HF – 15–35  $mc^2/Гц$ . HF отражает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; колебания LF связаны с симпатическим вазомоторным влиянием; VLF – многокомпонентный показатель, включающий эрготропные влияния надсегментарных вегетативных центров. Оценивались статистические характеристики ВРС: RRNN – средняя длительность межсистолических интервалов, SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, – отражающие конечный результат регуляторных влияний на синусовый ритм. Для оценки элементов нестационарности использовался параметр нелинейной динамики DFA (Detrended Fluctuation Analysis), позволяющий оценить вегетативный тонус. Состояние эйтононии определяется в диапазоне 0,75–0,85, бóльшие значения свидетельствуют о симпатикотонии.

Измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), а также частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) при помощи автоматического тонометра. Для оценки параметров системной гемодинамики рассчитывались: пульсовое давление как разность САД и ДАД; среднединамическое давление (СДД) по формуле  $СДД = ДАД + (0,042 \times ПД)$ , где ПД – пульсовое давление. Систолический объем (СО) рассчитывался по формуле Стара:  $СО = (101 - 0,5 \times ПД) - (0,6 \times ДАД) - 0,6 \times В$  (мл), где В – возраст (лет); минутный объем крови (МОК) – по формуле  $МОК = СО \times ЧСС$  (мл); периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) – по формуле  $ПСС = (СДД \times 1330 \times 60) / МОК$ . Рассчитывался индекс Кердо (вегетативный индекс (ВИ), усл. ед.) по формуле  $ВИ = (1 - ДАД) / ЧСС \times 100$ , значения индекса более 10 свидетельствуют о симпатической активации.

Исследование проводилось в первой половине дня в тихой проветриваемой комнате. После предварительного десятиминутного отдыха в положении лёжа на спине регистрировались пятиминутный участок кардиоритма, АД и ЧСС. Затем испытуемые самостоятельно быстро, без задержки переходили в положение стоя. В ортостазе находились 5 минут расслабленно, без напряжения мышц, в течение которых регистрировалась ВРС. Гемодинамические параметры были сопоставимы во времени между собой и фиксировались в первые 30 секунд от начала ортостаза и в конце пробы. Добровольцы были проинформированы о протоколе исследования и дали письменное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом.

Данные были обработаны на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS Statistics 20. Проверку распределения на нормальность проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Различия признаков между группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, значимость изменений показателей в каждой из исследуемых групп во время пробы определяли критерием Уилкоксона. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех тестов статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимые различия между группами определялись по спектральному показателю HF ВРС, который был повышен в группе больных с обмороками (в среднем 49  $mc^2/Гц$ ), что свидетельствует об усилении парасимпатического влияния на кардиоритм. DFA и ВИ в обеих группах находились в диапазоне значений, указывающих на эйтононию. Гемодинамические показатели соответствовали возрастной норме и не различались в исследуемых группах.

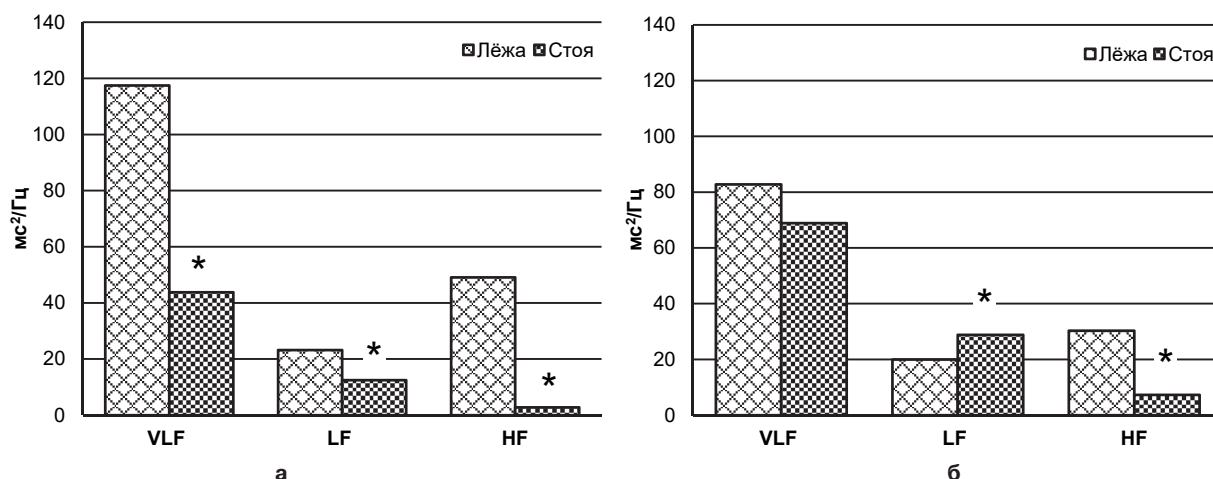
Отсутствие значимых изменений гемодинамических показателей в межприступном периоде у больных с НО упоминается в других работах, часто вызывает затруднения при определении причины потери сознания [4]. Ранее было показано, что исходные особенности ВРС могут определять механизм развития обморока. Выраженное усиление HF-компонента спектра позволяет предполагать рефлекторную природу обморока, при преобладании LF более вероятны психоэмоциональные нарушения как основа обмороков. Выраженное снижение общей мощности спектра, преобладание VLF-колебаний характерны для органических заболеваний ЦНС и сердца [1, 2, 3].

После перехода в положение стоя у больных с НО наблюдалась депрессия ВРС во всех частотных диапазонах ( $p < 0,05$ ). У здоровых обследуемых наблюдалось увеличение LF и уменьшение HF-показателя, VLF статистически незначимо снижался (рис. 1).

Снижение мощности ВРС, отсутствие прироста LF при вставании описано у больных с вегетативной нейропатией, в частности при сахарном диабете [2]. Таким образом, у обследованных пациентов с НО уже в молодом возрасте нарушается симпатическая вазомоторная регуляция, ещё до возникновения ортостатической гипотензии.

Перемещение крови в сосуды нижних конечностей и уменьшение венозного возврата к сердцу приводят к падению наполнения левого желудочка, статистически значимо снижался систолический объем в обеих группах обследуемых. В группе больных с НО на фоне снижения показателя симпатической активности LF в среднем на 50 % в ортоположении наблюдалось статистически значимое снижение периферического сосудистого сопротивления (табл. 1).

Динамика изменений HF на ортостаз в группах была схожей, однако более выраженное снижение по-



**Рис. 1.** Изменения спектральных показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортостатической пробы у больных с нейрогенными обмороками (а) и у здоровых обследуемых (б). Примечание: Вследствие нарушения симпатической вазомоторной регуляции (показатель LF) и невозможности рефлекторного повышения тонуса периферических сосудов для поддержания стабильного уровня системного артериального давления увеличивается ЧСС и сократимость миокарда; чрезмерная активация рецепторов деформации левого желудочка может запускать рефлекс Бецоляда – Яриша – вагус-опосредованную брадикардию и торможение сосудосуживающего центра, вызывая резкое падение артериального давления.

**Таблица 1**  
**Изменения гемодинамических показателей при выполнении активной ортостатической пробы у больных с нейрогенными обмороками и у здоровых обследуемых**

Группа больных	Число больных (n = 40)	Клиническая форма туберкулёза:		
		диссеминированная	инfiltrативная	казеозная пневмония
1-я группа	Абс.	5	29	6
	%	12,5 ± 5,2 %	72,5 ± 7,0 %	15,0 ± 5,6 %
2-я группа	Абс.	4	33	3
	%	10,0 ± 4,7 %	82,5 ± 6,0 %	7,5 ± 4,2 %

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ , значимость изменений показателей при выполнении пробы по критерию Уилкоксона.

казателя парасимпатической активности у больных с НО ( $p < 0,05$ ) более чем на 50 % от исходных значений позволяло сохранять относительное симпатическое преобладание. Показатели ВИ и DFA в этой группе обследуемых статистически значимо сместились в сторону симпатикотонии.

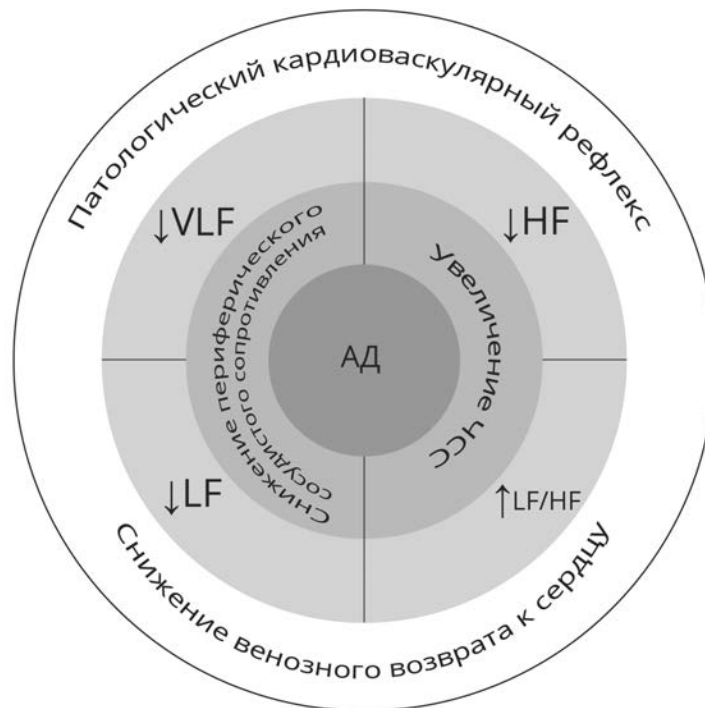
У пациентов с нитроглицерин-индуцированными обмороками во время тилт-теста ВРС характеризовалась прогрессивным снижением парасимпатической активности, что позволило сократить время пробы [6]. А.В. Погодина с соавт. при обследовании детей и подростков отмечают предшествующее развитию обмороков прогрессирующее увеличение ЧСС, связывая это с нарастающей симпатической активацией, после чего происходит резкий сдвиг регуляторного контроля в сторону парасимпатического звена, манифестирующий снижением частоты сердечных сокращений [3].

В данном исследовании показано, что снижение тонического влияния вагуса на кардиоритм позволяет увеличить хронотропную функцию сердца. При этом увеличение ЧСС у здоровых обследуемых

менее выражено, в сравнении с таковым у больных с НО, несмотря на усиление симпатического влияния.

Необходимо отметить, что у здоровых обследуемых вегетативный индекс статистически значимо не изменялся и сохранялся в диапазоне значений, указывающих на эйготонию, тогда как изменения показателя variability ритма сердца DFA свидетельствуют о симпатической активации ( $p < 0,05$ ), что также соотносится с увеличением спектрального показателя LF.

Снижение тонического влияния вагуса приводит к увеличению хронотропной функции сердца, при этом корреляционный анализ выявил более сильную связь временного показателя RRNN с изменениями ЧСС ( $R = -0,772$ ;  $p < 0,0001$ ), в сравнении со спектральным показателем HF ( $R = -0,572$ ;  $p = 0,01$ ). У здоровых обследуемых корреляционная связь изменений ЧСС с RRNN ещё более сильная ( $R = -0,86$ ;  $p < 0,0001$ ), а корреляционная связь с HF статистически незначима ( $p = 0,1$ ). Таким образом, спектральный анализ ВРС наиболее информативен при оценке вегетативной реактивности.



**Рис. 2.** Маркеры нарушений регуляции гемодинамики при выполнении активной ортостатической пробы, способных приводить к развитию нейрогенных обмороков.

Увеличение ЧСС способствует увеличению МОК в вертикальном положении, однако длительность сердечного цикла укорачивается главным образом за счёт диастолической паузы, поэтому длительность периода заполнения уменьшается, и сокращение начинается при меньшей исходной длине мышечного волокна, что, согласно закону Старлинга, будет сопровождаться меньшей силой сокращений. Лишь стимуляция симпатических волокон, которыми обильно снабжён миокард желудочков, позволяет значительно увеличить скорость и силу сокращений [4].

У больных с НО после перехода в вертикальное положение МОК компенсировался за счёт увеличения ЧСС, возникающего на фоне снижения тонического вагального влияния на сердце, однако, учитывая вышесказанное, одновременное уменьшение показателя симпатической активности LF делает этот механизм компенсации ненадёжным.

Снижение SDNN и спектрального показателя VLF во время пробы у больных с НО ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о снижении возможности центральной регуляции работы сердца. Кроме того, описаны влияния на колебания VLF ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации катехоламинов в плазме, участвующих в длительных компенсаторных реакциях у больных с нарушениями вегетативной регуляции [1, 2].

Предложена схема маркеров нарушений регуляции системного кровообращения при ортостатических нагрузках, способных приводить к развитию НО (рис. 2).

Таким образом, изменения соотношения спектральных показателей ВРС и мощности колебаний в выделенных частотных диапазонах во время ортостатической пробы позволяют определять нарушения регуляции сосудистого тонуса, а также компенсаторные механизмы, позволяющие сохранять адекватный уровень системного кровообращения.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Мартынов И.Д., Флейшман А.Н., Михайлова Н.Н. Изменения колебательной структуры кардиоритма как показатель компенсаторных механизмов на ортостатическую нагрузку у больных с нейрогенными обмороками // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 61–64.

Martynov ID, Fleishman AN, Mikhaylova NN (2015). Changes in the oscillation structure of heart rate as an indicator of compensatory mechanisms for orthostatic load in patients with neurogenic syncope [Изменения колебательной структуры кардиоритма как показатель компенсаторных механизмов на ортостатическую нагрузку у больных с нейрогенными обмороками]. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, (1), 61-64.

2. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. – Иваново, 2000. – 200 с.

Mikhaylov VM (2000). Heart rate variability. Practical experience [Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya], 200.

3. Руководство по кардиологии в четырёх томах. Т. 1. Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. акад. Е.И. Чазова. – М., 2014. – 395 с.

Chazov EI (ed.) (2014). The guide to cardiology in four volumes. Vol. 1. Physiology and pathophysiology of the cardiovascular system [Rukovodstvo po kardiologii v chetyrekh tomakh. T. 1. Fiziologiya i patofiziologiya serdechno-sosudistoy sistemy], 395.

4. Синкопальные состояния в клинической практике / Под ред. С.Б. Шутова. – СПб., 2009. – 336 с.

Shutov SB (2009). Syncopal conditions in clinical practice [Sinkopal'nye sostoyaniya v klinicheskoy praktike], 336.

5. Moya A, Sutton R, Ammirati F (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*, (21), 2631-2671.

6. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG (2002). Incidence and prognosis of syncope. *N. Engl. J. Med.*, (347), 878-885.

#### **Сведения об авторах Information about the authors**

**Мартынов Илья Дмитриевич** – научный сотрудник лаборатории физиологии медленных волновых процессов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: +8 (3843) 79-66-54; e-mail: mart-nov@yandex.ru)

**Martynov Ilya Dmitrievich** – Researcher Officer of the Laboratory of Physiology of slow-wave processes of Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23, tel.: +7 (3843) 79-66-54; e-mail: mart-nov@yandex.ru)