

## **Применение метода variability сердечного ритма в психоневрологической практике (часть 2)**

Ф. Ю. Фомин, Л. Р. Ахмерова, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, А. Л. Горелик

### **ВВЕДЕНИЕ**

Кардиоваскулярные тесты (КВТ) — это собирательное понятие, которым можно обозначить пробы, основанные на регистрации рефлекторного ответа сердечно-сосудистой системы на известное воздействие и предназначенные для оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС).

По сути реакция частоты сердечных сокращений (ЧСС) на КВТ представляет собой частный случай variability сердечного ритма (ВСР), которой была посвящена I часть методического руководства (Ахмерова, Фомин, 2020). Отсюда к КВТ становятся применимы многие положения, касающиеся особенностей проведения и анализа ВСР.

- Необходимо соблюдать стандартные условия регистрации, а при динамическом контроле учитывать и хронобиологический аспект. В отношении фармакотерапии — отменять с учетом отмывочных периодов, если задача заключается в получении «чистых данных», или учитывать возможные вегетотропные эффекты при интерпретации.
- При большинстве тестов анализируется сердечный ритм, и для его регистрации предпочтительно использовать электрокардиограмму (хотя бы одно отведение), поскольку это позволит избежать ошибок из-за артефактов или нарушений ритма. С оговорками можно допустить использование нагрудных пульсометров. Регистраторы, работающие на основе фотоплетизмограммы, не рекомендованы, поскольку помимо известных проблем с этим типом датчиков при исследовании ВСР, при КВТ добавляется возможная погрешность, связанная с колебаниями периферического кровотока (подробнее этот вопрос будет раскрыт в последующих главах).
- Результаты КВТ неспецифичны — при нормальном ответе можно констатировать отсутствие проблемы, однако при сниженной реакции невозможно без дополнительных данных установить уровень поражения (вегетативный центр, эфферентные проводники, а может быть, синусовый узел сердца).

Однако у КВТ есть и специфика, поскольку в отличие от анализа ВСР на стационарных фрагментах ритма здесь интерес представляют именно транзиторные колебания, которые мы сами провоцируем (такие транзиторные или нестационарные процессы в классическом анализе ВСР являются артефактами).

- При КВТ точно известен вид стимула, время его воздействия и «окно» ожидания реакции сердечно-сосудистой системы. Это в определенной сте-

пени упрощает анализ — фактически при КВТ измеряется амплитуда реакции ЧСС на воздействие, для чего не нужен сложный математический аппарат, результат можно обсчитать на листочке с помощью деления «в столбик».

- Для регистрации КВТ необходимо активное участие пациента, и результат напрямую зависит от качества выполнения инструкций врача. В связи с этим в психоневрологической практике могут возникнуть дополнительные ограничения — проблемы с коммуникацией, кооперацией вследствие, например, когнитивного дефицита не позволят качественно провести КВТ.

Хотя общее количество рефлексов, реализующихся с участием парасимпатического и симпатического отделов ВНС и включающих изменения сердечного ритма и/или артериального давления, велико, не все они по разным причинам вошли в повседневную практику. Поэтому в настоящем издании мы подробно рассмотрим набор КВТ, который известен также как «батарея тестов D. Ewing». Однако, получив представление об общих физиологических и методологических аспектах КВТ, вы при необходимости сможете экстраполировать эту информацию на другие похожие пробы.

## ОСНОВНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ТЕСТЫ

### Проба Вальсальвы

#### *Физиологическая основа*

Впервые маневр, получивший впоследствии название по его автору и заключавшийся в натуживании с закрытым носом и ртом, описал итальянский врач Antonio Maria Valsalva (Valsalva A.M. De aure humana tractatus... Utrecht: van de Water, 1707) в труде начала XVIII в. Изначально он предназначался для эвакуации гноя при среднем отите. Вероятно, первым упоминанием кардиоваскулярных эффектов маневр<sup>1</sup> Вальсальвы в научной литературе можно считать работу E. F. Weber (Weber E. F. Sur des essais d'arrêt volontaire de la circulation du sang et des fonctions du coeur. (Extr) // Arch. Gén. de Méd. 1853; i: 399–411), который описал замедление пульса и даже потерю сознания (нужно отметить, что экспериментировал он на себе). К середине XX в. были изучены физиологические механизмы изменений гемодинамики при пробе Вальсальвы, и она вошла в клиническую практику (Levin, 1966).

Пусковым механизмом гемодинамического ответа при пробе Вальсальвы служит повышение внутригрудного давления при натуживании. Это ведет к выбросу дополнительного объема крови в периферическую циркуляцию с кратковременным повышением артериального давления и небольшим уменьшением ЧСС.

---

<sup>1</sup> Наверное, правомочно разделить понятия «маневр Вальсальвы» — собственно натуживание с закрытым носом и ртом и «проба/тест Вальсальвы» — функциональная проба для оценки состояния вегетативной регуляции на основании измерения реакции частоты сердечных сокращений и величины артериального давления.

При удержании повышенного внутригрудного давления в течение последующих нескольких секунд снижается венозный возврат к сердцу, и, следовательно, падает сердечный выброс и пульсовое артериальное давление (АД). Пониженное пульсовое АД активирует рефлекторный ответ с участием как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. Активация первого ведет к вазоконстрикции периферических артерий и повышению общего периферического сопротивления, а снижение тонической активности второго — к увеличению ЧСС. Резкое прекращение натуживания устраняет искусственное повышение внутригрудного давления. В течение нескольких секунд происходит депонирование крови в сосудах легких (т. е. фактически восстановление ее нормального объема в малом круге кровообращения), поэтому выброс левого желудочка не увеличивается, и АД продолжает падать. Однако вскоре восстановившийся венозный возврат начинает стимулировать сократительную функцию сердца, сердечный выброс резко возрастает, что ведет к скачку артериального давления, поскольку периферическое сопротивление сосудов остается высоким (Nishimura, 1986). Данный скачок как правило сопровождается феноменом «рикошета», то есть значение АД оказывается выше, чем перед началом пробы. Реакция барорецепторов приводит к торможению симпатического отдела ВНС *n. vagus*, что в первую очередь выражается в существенном замедлении пульса, опять же с падением ЧСС ниже исходного уровня до пробы. Таким образом, при измерении реакции АД и ЧСС можно выделить 4 основные фазы пробы:

- начало натуживания с транзиторным повышением АД,
- основная (активная) фаза натуживания с постепенным падением АД и нарастанием ЧСС,
- момент прекращения натуживания с дополнительным падением АД,
- «рикошет» со скачком АД и компенсаторной брадикардией.

Поскольку изменения АД носят транзиторный характер, их можно зафиксировать только при поударном измерении (инвазивном или неинвазивном), что выполняется в специализированных лабораториях при наличии соответствующего оборудования (Goldstein, 2017). В рутинной практике зачастую оказывается достаточно измерения мгновенной ЧСС, что гораздо проще осуществить, хотя при таком варианте неизбежно теряется часть информации (рис. 1). Дело в том, что сниженная реакция ЧСС может быть как прямым следствием поражения эфферентного парасимпатического пути регуляции сердца (есть рефлекторный запрос от барорецепторов, но сигнал не доходит до синусового узла или не воспринимается им адекватно), так и косвенным результатом нарушения симпатической регуляции сосудистого тонуса (натуживание не запускает изменения сосудистого тонуса, а значит не будет таких колебаний АД и «запроса» от барорецепторов на парасимпатический ответ).

#### *Методика выполнения*

Выполнение пробы Вальсальвы требует хорошей кооперации с пациентом, поскольку конечный результат зависит от точности следования инструкциям.

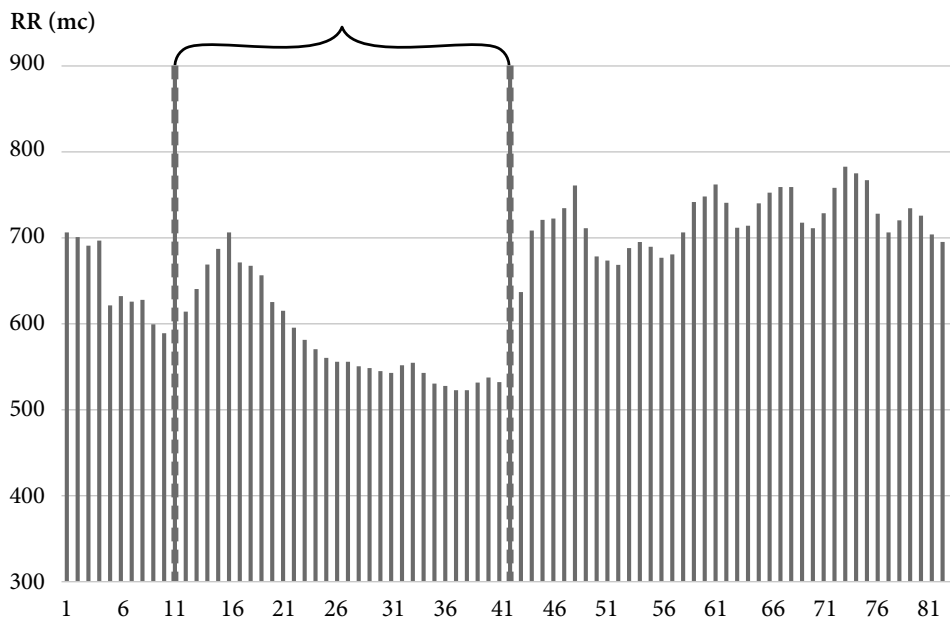


Рис. 1. Динамика продолжительности RR интервалов при маневре Вальсальвы.

Фигурной скобкой показан период натуживания. В начале натуживания видно транзитное урежение ритма, вероятно обусловленное реакцией на увеличение сердечного выброса при натуживании. Далее следует относительная тахикардия, сменяющаяся урежением ритма после прекращения маневра. После первой волны перерегулирования видны волны дыхательной синусовой аритмии

Перед началом пробы следует предупредить пациента о возможных побочных эффектах (например, возможны головокружение, потеря сознания). Противопоказанием к выполнению пробы является наличие пролиферативной ретинопатии, поскольку повышается риск кровоизлияния в сетчатку (Ewing, 1985).

С целью стандартизации процедуры и возможности сравнения результатов с референсными значениями необходимо нормировать время натуживания и уровень давления в грудной полости. Для решения последней задачи в коммерческих системах поставляются специальные приспособления, которые включают следующие элементы:

- манометр с хорошо различимой шкалой, позволяющий измерить давление 40 мм рт. ст.,
- устройство стравливания воздуха, которое обеспечивает небольшую утечку воздуха из системы при натуживании, — в результате надгортанник остается приоткрытым, что считается условием верного выполнения пробы,
- мундштук, в который пациент делает выдох с натуживанием,
- соединительные трубки.

Для регистрации реакции ЧСС необходима запись электрокардиограммы (по меньшей мере, одного канала) или пульса. В целом следует предпочесть ЭКГ,

поскольку это обеспечивает не только качественный расчет ЧСС, но и позволяет дифференцировать артефакты записи и нарушения ритма и проводимости, которые могут быть спровоцированы изменениями вагусного влияния на миокард. При отсутствии регистратора ЭКГ следует использовать датчики пульса, располагающиеся на груди пациента. Датчиков типа фитнес-браслетов или напалечных пульсоксиметров с функцией измерения пульса, принцип действия которых основан на регистрации фотоплетизмограммы периферических сосудов, лучше избегать, поскольку в фазе натуживания пробы Вальсальвы амплитуда пульса на периферических артериях может сильно снижаться, что приведет к неверному измерению ЧСС. Обратите внимание, что датчик должен выдавать МГНОВЕННОЕ значение ЧСС или RR-интервала без усреднения.

Регистрацию пульса следует начинать за несколько секунд до начала натуживания и продолжать не менее 15–20 секунд после его завершения.

Проба проводится в положении пациента сидя с опорой на спинку кресла или полулежа. Необходимо проинструктировать пациента по команде сделать обычный вдох и начать с усилием выдыхать в мундштук, присоединенный к манометру, удерживая давление 40 мм рт. ст. до момента, когда будет подана команда прекратить натуживание и начать дышать спокойно. Необходимо убедиться, что пациент понял задание, и прорепетировать маневр 1–2 раза без записи пробы.

Необходимо записать 3 попытки для последующей интерпретации, давая пациенту отдохнуть между маневрами не менее 1 минуты.

#### Оценка

Для оценки результата вычисляют так называемый коэффициент Вальсальвы (хотя правильнее сказать «коэффициент пробы Вальсальвы», поскольку сам Valsalva к нему отношения не имеет), равный отношению продолжительности самого длинного RR интервала в фазе IV ( $RR_{IV}$ ) к продолжительности самого короткого RR интервала в фазе II ( $RR_{II}$ ).

$$K_{\text{Вальс}} = \frac{RR_{IV}}{RR_{II}}$$

Если ваш прибор выдает мгновенную ЧСС, то коэффициент можно посчитать аналогично, только поставив в формулу максимальную ЧСС в фазе натуживания ( $ЧСС_{II}$ ) и минимальную — в фазе IV ( $ЧСС_{IV}$ ):

$$K_{\text{Вальс}} = \frac{\times \tilde{N}_{II}}{\times \tilde{N}_{IV}}$$

Итоговый результат получают путем усреднения  $K_{\text{Вальс}}$ , полученных в трех попытках.

В работе Levin (1966) значение коэффициента у 96% здоровых добровольцев были выше 1,5, что было рекомендовано принять в качестве нормы. В той же работе была показана высокая воспроизводимость результата при повторении

пробы через неделю. Подход к интерпретации по D. Ewing будет описан далее в отдельной главе.

Согласно литературным данным, следующие технические факторы могут повлиять на результат пробы (Levin, 1966; Clarke, 1979):

- укорочение периода натуживания ведет к снижению  $K_{\text{Вальс}}$ ,
- уменьшение давления при натуживании ведет к снижению  $K_{\text{Вальс}}$ , а увеличение — сопровождается значительной индивидуальной вариативностью ответа,
- глубокий вдох перед началом натуживания ведет к снижению  $K_{\text{Вальс}}$ , поэтому рекомендуется следить, чтобы тест проводился после спокойного вдоха.

Хотя в ряде источников делается особый упор на необходимость утечки воздуха в процессе пробы, чтобы надгортанник оставался приоткрытым, нам не удалось найти информации, как нарушение этого условия сказывается на результатах пробы.

### **Проба с глубоким дыханием**

#### *Физиологическая основа*

В основе реакции сердечного ритма на глубокое дыхание лежит синусовая дыхательная аритмия, которая также составляет львиную долю гармонических колебаний в составе спонтанной ВСР. Дыхательная аритмия возникает и поддерживается благодаря взаимодействию двух механизмов: центральный ритм, который задается дыхательным центром и распространяется как на эффекторную часть (сигналы к дыхательной мускулатуре), так и на синусовый узел; периферический ритм, обусловленный колебаниями внутригрудного давления и раздражением механорецепторов грудной стенки, который в итоге и формирует большую часть ответа синусового узла. В норме эти два ритма совпадают. Физиологический смысл данного процесса в первую очередь определяется подстройкой сердечного выброса под колебания венозного возврата.

В отличие от многих других положений касаясь ВСР, в отношении синусовой дыхательной аритмии существует консенсус — этот феномен однозначно связывают с парасимпатической регуляцией, подтверждением чему служат многочисленные исследования с фармакологической блокадой (Wheeler, 1973).

В работе середины XX в., посвященной зависимости характера дыхательной аритмии от частоты дыхания (Angelone, 1963), было обнаружено, что синусовая аритмия повторяет паттерн дыхания при произвольных изменениях его частоты в широком диапазоне (от 1 до более чем 30 дыханий в минуту), при этом на частоте 5–6 дыхательных движений в минуту амплитуда колебаний ЧСС достигает выраженного пика (рис. 2). Подобное явление в колебательных системах означает попадание в резонанс с каким-то из внутренних колебательных процессов. В дальнейшем эта резонансная частота дыхания была взята на вооружение с целью проверки максимальных возможностей вагуса в регуляции ЧСС.

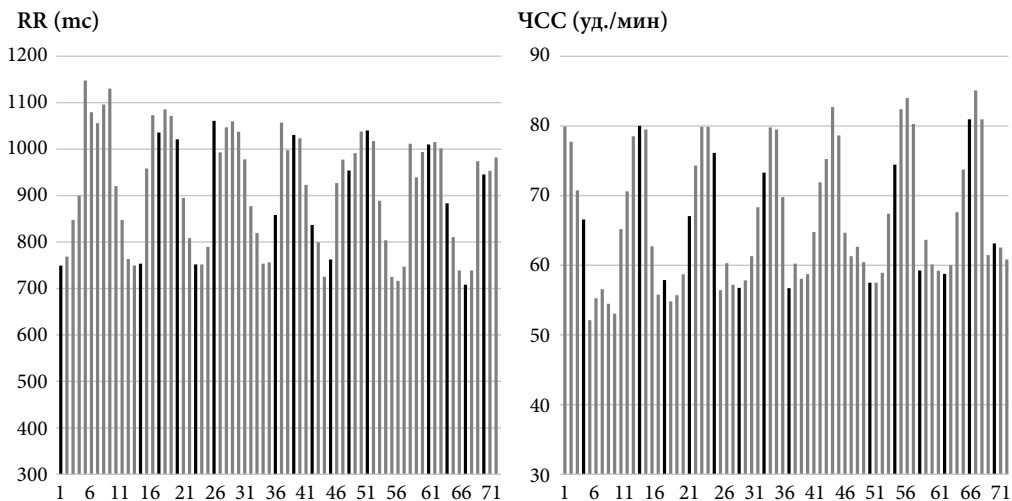


Рис. 2. Графики динамики RR интервалов и мгновенной ЧСС при пробе с глубоким дыханием.

Видны волны сердечного ритма, повторяющие заданный паттерн дыхания. Обратите внимание, что к концу пробы имеется тенденция к росту ЧСС и уменьшению амплитуды колебаний ритма, что может быть связано с гипоканией

### *Методика выполнения*

Пробу проводят в положении пациента лежа или сидя (Ewing, 1985). По нашему мнению, первому варианту следует отдать предпочтение, поскольку так обеспечиваются оптимальные условия для глубокого дыхания и уменьшается вероятность реципрокного торможения реакции со стороны симпатической нервной системы.

Необходимо регистрировать сердечный ритм (требования к оборудованию изложены выше). Желательно, хотя и необязательно, записывать и ритм дыхания. Для этого можно воспользоваться датчиком потока термисторного типа или датчиком экскурсии грудной клетки. Главное, чтобы датчик не влиял на процесс дыхания (не создавал препятствий). Запись ритма дыхания играет роль контроля качества — при анализе можно будет установить, была ли достигнута требуемая частота 5–6 дыхательных движений в минуту, отбраковать дыхательные циклы с другим периодом или прерывистым дыханием.

Необходимо проинструктировать пациента дышать спокойно, а по команде начать дышать глубоко в задаваемом ритме. Как правило используется равномерный ритм «5 секунд вдох — 5 секунд выдох». Пациент не должен сам контролировать время (это активирует симпатическую нервную систему), периодичность дыхания следует задавать с помощью метронома или надиктовывать ритм (например, «вдох-вдох-вдох-полностью, выдох-выдох-выдох-полностью», слово «полностью» длинное и произносится за 2 секунды).

Важно добиться, чтобы пациент дышал равномерно, а не «лесенкой» (некоторые на звук метронома или команду «вдох» делают короткий вдох и потом ждут следующего сигнала), и распределял вдох/выдох на все 5 секунд, а не «надувался» с первой секунды. Дыхание должно быть глубоким, но не следует стремиться к максимальной амплитуде.

Для анализа необходимо зарегистрировать 1 минуту, то есть 6 циклов вдох-выдох. По нашему опыту, лучше это делать «с мягкого старта»: включите мониторинг ЭКГ и ЧСС и начните задавать пациенту ритм дыхания, на 1–2 циклах убедитесь, что он все делает правильно, а ЧСС определяется без ошибок, и начните регистрацию пробы (без дополнительных ремарок для пациента). После завершения пробы не забудьте «освободить» пациента, дав ему команду: «Дышите спокойно в удобном ритме».

Обратите внимание, что нельзя увлекаться репетициями пробы или увеличивать ее продолжительность — при углубленном дыхании неизбежно возникает гипервентиляция с гипоканией, что снижает активность дыхательного центра и амплитуду колебаний сердечного ритма.

### Оценка

Для анализа выбирают 3 дыхательных цикла с максимальной амплитудой волны сердечного ритма (ЧСС). Следует отбраковать волны, если они включают признаки миграции водителя ритма или другой дисфункции синусового узла, экстрасистолы или блокады. Для каждого из циклов определяют минимальную и максимальную продолжительность  $RR$  интервала или мгновенную ЧСС ( $RR_{\min}$ ,  $RR_{\max}$  или  $ЧСС_{\min}$ ,  $ЧСС_{\max}$ ).

В литературе встречаются две основные формы представления результатов: в виде коэффициента дыхательной ( $K_d$ ) пробы и в виде разности ЧСС (Ewing, 1982; Михайлов, 2002). В первом случае в формулу можно подставить как значения  $RR$ , так и ЧСС:

$$K_{\dot{a}} = \frac{RR_{\max}}{RR_{\min}} \quad \text{или} \quad K_{\dot{a}} = \frac{\times \tilde{N}_{\max}}{\times \tilde{N}_{\min}}$$

Во втором требуется ЧСС:

Разн. ЧСС =  $ЧСС_{\max} - ЧСС_{\min}$ .

Итоговый результат получают усреднением значений по всем 3 циклам.

Нормальной реакцией на пробу можно считать  $K_d > 1,3$  или разницу ЧСС от 15 уд./мин (в примере на рисунке 2  $K_d$  составляет около 1,4, а разница ЧСС — приблизительно 25 уд./мин) (Wheeler, 1973; Михайлов, 2002).

Хотим обратить внимание на одну ошибку, которую некоторые допускают при анализе дыхательной пробы. Если такую запись подвергнуть спектральному анализу, то в результате получится мощный пик, расположенный в области частоты 0,1 Гц. Для тех, кто занимается ВСР, частота 0,1 Гц очень знакома — она находится практически в середине частотного диапазона, активность в котором принято считать проявлением симпатической регуляции, и часто примерно в области



0,1 Гц имеется естественный пик или группа пиков, связанных с деятельностью вазомоторного центра. Так вот, увидев в пробе с глубоким дыханием всплеск в знакомой области, некоторые специалисты интерпретируют его как признак активации симпатической нервной системы, что диаметрально противоположно реальной картине. При пробе с глубоким дыханием мы искусственно изменяем частоту волн дыхательной аритмии, но физиологический механизм, основанный на парасимпатических рефлексах, остается неизменным. Это еще раз подчеркивает важность понимания того факта, что варибельность сердечного ритма как физиологический феномен имеет множество проявлений, но для анализа в каждом случае следует использовать определенный и подходящий математический инструментарий (Ахмерова, Фомин, 2020).

## Ортостатическая проба

### *Физиологическая основа*

Так сложилось, что ортостатическая проба вошла в стандартные протоколы как ВРС, так и КВТ, что обусловлено и методическими и физиологическими причинами.

Физиологически ситуация чем-то схожа с пробой Вальсальвы, только пусковым моментом перестройки гемодинамики служит не изменение давления в грудной полости, а перераспределение крови под действием силы тяжести (Ewing, 1982; Ewing 1985). При быстром переходе из положения «лежа» в положение «стоя» значительный объем крови депонируется в венах нижних конечностей (при пассивном варианте пробы, тилт-тесте, депонирование более существенное из-за отсутствия работы мышц нижних конечностей). В результате снижается венозный возврат к правым отделам сердца, падает сердечный выброс и артериальное давление. Первым механизмом, который включается в качестве адаптации кровотока, является повышение ЧСС за счет сброса парасимпатического тонуса. По классическому представлению D. Ewing, пик реакции достигается в окрестности 15-го сердечного цикла от начала пробы. После этого, параллельно с активацией вазопрессорных механизмов, происходит снижение ЧСС, зачастую с четко видимым «рикошетом», т. е. урежением ритма даже по сравнению с состоянием покоя (можно еще назвать это феноменом перерегулирования). Опять же, по классическому представлению, пик брадикардии наблюдается в окрестности 30-го сердечного цикла от момента начала пробы, хотя в реальности это правило соблюдается далеко не всегда — реакция может быть более отложенной по времени, двухфазной (когда после небольшого урежения снова происходит учащение ритма и только затем идет основная волна брадикардии). При тяжелом поражении ВНС волны брадикардии может совсем не быть. После волны перерегулирования могут наблюдаться дополнительные колебания, отражающие постепенное «успокоение маятника» регуляции, но зачастую они незаметны и просто происходит установление нового паттерна регуляции, который может сохраняться в течение продолжительного времени, по меньшей мере несколько минут.

Таким образом, реакцию ЧСС в ходе ортостатической пробы можно разделить на динамичный переходный процесс, наблюдающийся в первую минуту (рис. 3), и более стационарный процесс регуляции в дальнейшем. В генезе переходного процесса главную роль играет вагусная модуляция, что подтверждено фармакологическими пробами, тогда как стационарная часть формируется при взаимодействии парасимпатического и симпатического отделов ВНС. Задача первой фазы — обеспечить экстренную адаптацию кровотока и не допустить потерю сознания в первые несколько десятков секунд после смены положения тела. Вторая фаза направлена на формирование устойчивого фона регуляции для поддержания артериального давления на достаточном уровне, при этом более активно задействуются вазопрессорные механизмы симпатического отдела ВНС, что позволяет оценить их состояние на основе измерения артериального давления.

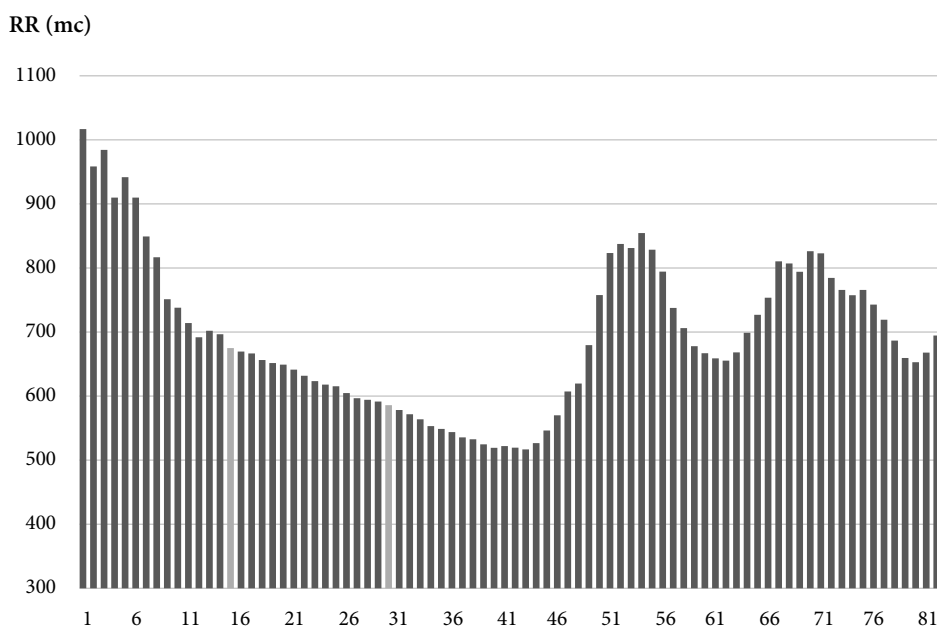


Рис. 3. Динамика RR интервалов в первую минуту ортостатической пробы.

Видно характерное учащение ритма с максимумом в окрестности 41–46 кардиоинтервалов с последующим урежением между 51 и 56 кардиоинтервалами. Обратите внимание, что реальная динамика не соответствует правилу «30/15» (соответствующие кардиоинтервалы помечены более светлым тоном)

### *Методика выполнения*

С точки зрения методики, результат ортостатической пробы меньше зависит от сознательных действий пациента, чем это происходит при других КВТ. Здесь основной маневр — встать из положения лежа и постоять — является вполне привычным действием, которому пациента не нужно обучать специально. Кроме

того, пусковым моментом рефлекторного ответа служит перераспределение крови под действием силы тяжести, т. е. он не находится под произвольным контролем пациента. Очевидным ограничением для проведения пробы является наличие у пациента двигательных нарушений неврологического или ортопедического характера, из-за которых он будет не способен быстро встать и/или стоять без помощи в течение необходимого времени. В таких случаях следует рассмотреть альтернативу в виде пассивного тилт-теста.

Исходно пациент находится в положении лежа на спине в течение нескольких минут (обычно целесообразно использовать это время для записи ЭКГ с целью анализа ВСП). Кушетка должна быть достаточной ширины, чтобы пациент мог удобно расположиться на ней (с учетом наличия манжетки тонометра на плече), и удобной по высоте, чтобы при вставании пациент мог без проблем поставить стопы на пол. Следует позаботиться о наличии коврика, чтобы пациент мог комфортно стоять на полу, а не пытался после вставания попасть ногами в обувь.

На пациента необходимо наложить регистратор ЭКГ или пульса (требования такие же, как и у предыдущих тестов), а также манжету сфигмоманометра на плечо. В классических работах использовали обычные сфигмоманометры, в настоящее время можно воспользоваться электронным прибором, лучше регистратором суточного мониторирования АД, поскольку такие медицинские изделия лучше адаптированы к измерениям АД в разном положении пациента.

Первое измерение АД проводят в конце периода отдыха (если при этом ведется запись для анализа ВСП в фоновой пробе, то сначала следует завершить регистрацию нужного объема данных, после чего остановить или поставить на паузу запись ЭКГ и только после этого начать измерение АД, иначе факт активности при подготовке к измерению и само измерение с накачиванием манжеты повлияют на картину ритма сердца).

После завершения измерения АД пациенту дают команду быстро подняться и встать на пол. Необходимо подстраховать пациента с целью недопущения падений и травм, но не следует ему активно помогать. Следует помнить, что при ортостатической пробе может быть спровоцировано пресинкопальное или синкопальное состояние, поэтому необходимо быть готовым «поймать» пациента и уложить его на кушетку.

Регистрацию ЭКГ (сердечного ритма) необходимо осуществлять с момента начала перехода пациента в вертикальное положение. Имеющаяся в некоторых руководствах рекомендация начинать регистрацию после того как пациент встал, чтобы избежать артефактов движения, является неоправданной — так повышается риск неверного измерения амплитуды переходного процесса, основного параметра при оценке пробы.

Продолжительность ортостатической пробы зависит от того, какие параметры мы хотим проанализировать. Если нам достаточно оценки амплитуды переходного процесса, то пробу можно завершить приблизительно через 1 минуту. Если необходимо зафиксировать и реакцию артериального давления, следует подождать не менее 3 минут, а при регистрации ритма для анализа ВСП статистиче-

скими или спектральными методами — до 6 минут. Артериальное давление измеряют в конце пробы. Измерение в момент переходного процесса не будет особо информативным, поскольку используемый метод не позволит уловить быстрые колебания давления, которые могли бы представлять интерес, но лишняя активность вокруг пациента может смазать картину динамики сердечного ритма.

### Оценка

По результатам ортостатической пробы обычно определяют 2 параметра: амплитуду переходного процесса по сердечному ритму, характеризующую парасимпатический ответ, и динамику систолического АД, как характеристику симпатического отдела ВНС.

В своих классических работах D. Ewing «заложил мину замедленного действия», указав, что минимальная продолжительность  $RR$  интервала обычно достигается к 15, а максимальная — к 30-му кардиоциклу от начала пробы (отсюда и закрепившееся название показателя амплитуды переходного процесса —  $K_{30/15}$ ). В результате некоторые специалисты воспринимают эту информацию буквально, и в литературе можно встретить значения  $K_{30/15}$  меньше 1, что является ошибкой, если немного проанализировать ситуацию. Физиологический смысл пробы — определить способность парасимпатической нервной системы увеличивать свою активность после практически полного сброса тонуса при перемене положения тела, т. е. измерить амплитуду того самого «рикошета», описанного выше.

Итак, чтобы рассчитать  $K_{30/15}$ , необходимо использовать простую формулу:

$$K_{30/15} = \frac{RR_{\max}}{RR_{\min}}, \text{ где}$$

$RR_{\max}$  — максимальная продолжительность  $RR$  интервала в переходном процессе,  $RR_{\min}$  — минимальная продолжительность  $RR$  интервала в переходном процессе. В качестве дополнительных условий нужно указать, что  $RR_{\max}$  должен следовать ПОСЛЕ  $RR_{\min}$ . Как правило, данные экстремумы следует искать в первую минуту после начала пробы. При таком подходе становится ясно, что  $K_{30/15}$  может принимать значения только от 1 и выше. 1 будет означать фактически отсутствие реакции парасимпатического отдела ВНС (парасимпатическую денервацию). У здоровых лиц  $K_{30/15}$  обычно превышает 1,3, у тренированных спортсменов может достигать 2. Однако при очень высоких значениях необходимо подумать о патологически избыточной вагусной реакции — вопрос окончательно решается клинически.

Пример на рисунке 3 наглядно демонстрирует необходимость разумного подхода к анализу переходного процесса — мы специально выбрали нехрестоматийный случай с растянутой по времени реакцией. Если здесь применить «правило 30/15», то мы получим  $K_{30/15}$ , равный 0,86. Тогда как действительная амплитуда переходного процесса составляет 1,64! То есть наша испытуемая (к слову, спортсменка в неплохой форме) переходит из категории лиц с глубокой вагусной дисфункцией в хорошую «крепкую» норму.

Реакцию артериального давления оценивают путем нахождения простой разности САД в конце ортостатической пробы и в конце периода покоя. В норме при адекватной реакции симпатического отдела ВНС САД может незначительно снизиться без признаков недостаточности кровоснабжения мозга. По классическим представлениям D. Ewing, нормальная реакция допускает снижение САД на 10 мм рт. ст.

## **Проба с изометрическим сокращением**

### *Физиологический механизм*

Считается, что при изометрическом усилии после первичной реакции ЧСС, обусловленной снижением парасимпатического тонуса, развивается относительная тахикардия, вызванная активацией симпатического отдела ВНС (Ewing, 1985). В результате увеличивается сердечный выброс при отсутствии изменений периферического сосудистого сопротивления или повышении сосудистого тонуса, обусловленном, опять же, активацией симпатических механизмов. В конечном итоге наблюдается повышение преимущественно диастолического артериального давления (ДАД).

### *Методика выполнения*

Классически в данной пробе сердечный ритм никак не оценивают, поэтому для регистрации реакции организма пациента необходимо наложить только манжету сфигмоманометра (обратите внимание, что манжета должна быть не на той конечности, которая будет задействована в динамометрии). Также для пробы потребуется кистевой динамометр с хорошо видимой шкалой, а лучше специально адаптированный для данной пробы динамометр, который с помощью цветовой и/или звуковой индикации подсказывает правильное усилие. Пробу обычно проводят в положении сидя.

Измеряют АД в покое после отдыха. Необходимо очень внимательно отметить именно ДАД с точностью «до миллиметра». После этого пациент ведущей рукой должен сжать динамометр с максимальным усилием. Далее его просят сжимать динамометр с усилием около 30% от максимального в течение 4–5 минут. Измеряют давление в конце пробы ПЕРЕД тем, как пациент прекратит усилие. В некоторых источниках рекомендуют измерять давление каждую минуту. Вероятно, это может помочь получить результат, если пациент устанет и прекратит пробу раньше, чем будет произведено плановое измерение на 4–5-й минуте.

### *Оценка*

Вычисляют простую разность ДАД в конце пробы и в покое. В норме она превышает 16 мм рт. ст. Прирост ДАД менее 10 мм рт. ст. считается признаком недостаточности симпатического отдела ВНС.

Из описания вы можете резонно предположить, что данная проба не относится к любимым, по меньшей мере у одного из авторов руководства. Дело в том, что

у нее есть ряд недостатков. Во-первых, в классическом подходе отсутствует оценка реакции сердечного ритма, что выбивает пробу из общего логического ряда. Так сложилось исторически, да и технически качественно зарегистрировать ЭКГ при этой пробе довольно сложно — мышечное напряжение конечности создает помехи. Во-вторых, не все пациенты обладают достаточной выносливостью, чтобы удерживать усилие. В-третьих, разброс реакции ДАД от «нормы» до «патологии» составляет всего 6 мм рт. ст., что почти укладывается в погрешность приборов (посмотрите в инструкции к сфигмоманометру или электронному измерителю), а еще нужно добавить субъективный фактор при выслушивании шумов. Резюмируя, скажем, что у авторов нет четкой уверенности в валидности данного теста.

### Комплексная оценка КВТ (батарея D. Ewing)

#### Общие замечания по методологии

Концепция оценки ВНС с помощью КВТ развивалась преимущественно трудами уже неоднократно упоминавшегося D. Ewing. При всем многообразии причин нарушения рефлексорной регуляции сердечного ритма и артериального давления, в работах данного автора акцент был сделан на диабетическую кардионейропатию. Хотя такой подход ни в коей мере нельзя назвать неверным, просто хотим еще раз подчеркнуть: реакции в КВТ, как и вся ВСР — это неспецифические феномены. Привязать их к конкретной патологии можно только по комплексу клинико-инструментальных данных, при этом зачастую логика асимметрична: например, нормальные результаты КВТ у пациента с сахарным диабетом фактически исключают кардионейропатию, но нарушение реакций в КВТ у такого же пациента не дает основания сказать, что причина именно в диабетической кардионейропатии, а не в другом токсическом поражении ВНС или заболевании сердца, почек...

С точки зрения методики, необходимо сказать несколько слов о последовательности выполнения тестов.

Сам автор подхода рекомендовал следующую схему, представленную в таблице 1.

Таблица 1

#### Методика выполнения батареи КВТ по D. Ewing (Ewing, 1982)

Тест (в порядке выполнения)	Положение тела	Затраты времени (мин.)	Необходимое оборудование
Реакция ЧСС на маневр Вальсальвы	Сидя	5	Манометр, электрокардиограф
Изменения ЧСС при глубоком дыхании	Сидя	2	Электрокардиограф
Реакция АД на удержание усилия кисти	Сидя	5	Кистевой динамометр, сфигмоманометр
Реакция ЧСС и АД на вставание (ортопроба)	Переход из положения лежа в положение стоя	3	Электрокардиограф, сфигмоманометр

В отношении этой схемы нужно сделать два замечания:

1. Несколько смущает время, отведенное на ортостатическую пробу, — пациент должен сначала адаптироваться к положению лежа, далее ему необходимо измерить АД, после чего пойдет фаза вставания и регистрации переходного процесса по ЧСС, и, наконец, можно будет зафиксировать реакцию АД. То есть 3 минут явно мало.

2. Приведенная последовательность не является оптимальной, если комбинировать анализ КВТ и ВСР (что логично при наличии соответствующего оборудования). В таком случае имеет смысл начать с выполнения стандартного протокола ВСР, то есть фоновой и ортостатической проб, дополнив его измерением АД для оценки динамики САД по методологии D. Ewing. После этого можно перевести пациента в положение лежа или сидя и выполнить пробы Вальсальвы, с глубоким дыханием и изометрическую. При этом период восстановления после ортопробы можно использовать для инструктажа по технике маневра Вальсальвы. На практике такой подход оправдан еще и тем, что фоновая и ортостатическая проба уже дадут львиную долю информации о состоянии обоих отделов ВНС, поэтому есть высокий шанс, что ответ на клинический вопрос будет получен на данном этапе, и остальные КВТ просто не потребуются (например, у пациента с диагнозом сахарный диабет будет обнаружена нормальная картина по результатам спектрального анализа ВСР, высокой  $K_{30/15}$  и нормальной реакция САД на ортостаза, что практически исключит вероятность нейропатии).

#### *Нормативы и подходы к оценке*

Основная идея батареи КВТ заключается в предположении о стадийности поражения ВНС при диабетической нейропатии с вовлечением в первую очередь парасимпатического отдела ВНС. Все тесты условно поделены на группу «парасимпатических» (проба Вальсальвы, с глубоким дыханием и амплитуда переходного процесса ортостатического теста) и «симпатических» — реакция САД и ДАД в ортостатической и изометрической пробе, соответственно (табл. 2).

Таблица 2

#### Референсные значения по батарее КВТ (Ewing, 1982)

Параметр	Нормальное значение	Пограничное значение	Патологическое значение
Глубокое дыхание	>15 уд./мин	10–14 уд./мин	<10 уд./мин
$K_{30/15}$	>1,04	1,01–1,04	<1,01
$K_{\text{Вальсальвы}}$	>1,20	1,11–1,20	<1,11
Ортост. проба, падение САД	<11	11–29	>29
Изометр. проба, прирост ДАД	>15	10–15	<10

Так, по батарее тестов предлагалось делать заключение:

- норма, если все пробы давали нормальный результат,

- раннее поражение парасимпатического отдела при отклонении от нормы одного из парасимпатических тестов,
- определенное поражение парасимпатического отдела ВНС при отклонении от нормы двух парасимпатических тестов,
- сочетанное поражение, если отклонение обнаруживалось как в парасимпатических, так и хотя бы в одном симпатическом тесте.

По оригинальным данным авторов этой классификации, только 4% пациентов с сахарным диабетом не могли быть отнесены к одной из перечисленных категорий.

Обращает на себя внимание очень жесткий норматив для  $K_{30/15}$ , что видимо было призвано повысить специфичность теста, но явно в ущерб чувствительности, поскольку на практике визуально фактически «плоский» переходный процесс при расчетах может дать значения  $K_{30/15}$  в пределах нормы по этой таблице.

В литературе встречаются и более «мягкие» нормативы по КВТ, представленные, например, в руководствах В. М. Михайлова (табл. 3).

Таблица 3

**Референсные значения по батарее КВТ по В. М. Михайлову (2002)**

Параметр	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
К дыхательной пробы	>1,21	1,11–1,20	<1,10
$K_{30/15}$	>1,35	1,35–1,20	<1,20
К пробы Вальсальвы	>1,29	1,11–1,29	<1,11
Снижение САД (ортопроба)	$\leq 10$	11–25	>25
Прирост ДАД (изометрическая проба)	$\geq 15$	10–14	<10

Фактически основные отличия от классики заключаются в гораздо более жесткой норме для  $K_{30/15}$  (жесткой в том смысле, что больше пациентов попадут в категорию «патология») и в использовании другой формы представления данных пробы с глубоким дыханием. В первом случае вопрос скорее философский — при любом диагностическом тесте есть баланс чувствительности и специфичности. Так, по данным Rafli et al. (2015), применение границы нормы  $K_{30/15}$ , равной 1,05, обеспечивает выявление диабетической кардионейропатии с чувствительностью 96% при специфичности 65%. Если мы сместим границу нормы в сторону увеличения, например до 1,10, то скорее всего чувствительность еще приблизится к 100%, но специфичность упадет, то есть мы выявим практически всех пациентов с подозрением на нейропатию, однако в нашу группу «подозреваемых» попадет примерно половина людей без данной патологии. Учитывая саму природу показателей КВТ и ВСР, невозможно ожидать высокой специфичности, поэтому можно оправдать применение более жесткой нормы, чтобы обратить внимание



на пациента и начать поиск причин отклонения, когда еще есть шансы на эффект от терапии, а не дожидаясь фактической денервации сердца.

Что касается второго момента, на самом деле невозможно с уверенностью сказать, насколько совпадают или расходятся нормы для пробы с глубоким дыханием у этих авторов, поскольку, при очевидной корреляции между двумя формами представления результата (чем больше разность по ЧСС, тем выше будет и коэффициент), невозможно вывести их численное соответствие (пусть это будет задание для самостоятельной работы — возьмите листочек и карандаш и разберитесь, почему действительно нельзя пересчитать).

### **Частные вопросы использования КВТ и анализа ВСР в психоневрологической практике**

В этой главе методических рекомендаций мы постараемся емко осветить ВСР в клинике шизофрении, посттравматического стрессового расстройства, дополним предыдущую часть описанием специфики кардиоваскулярных тестов в клинике депрессивных расстройств.

Приступая к анализу ВСР, важно помнить, что регистрируется и описывается феномен регуляции/реактивности вегетативной системы именно в конкретный момент времени. Оптимальный уровень ВСР в организме отражает целостную картину гомеостатического равновесия, т.е. здоровое функционирование и способность к саморегуляции, умение адаптироваться и устойчивость системы к стрессогенным факторам различной природы. Чрезмерные нестабильные физиологические феномены, такие как аритмии или дисфункция нервной системы, наносят ущерб эффективному функционированию, и в то же время, с обратной стороны, — ригидность системы может отражать ее возрастное истощение, хронический стресс, патологию или неадекватное функционирование на различных уровнях.

Описанная выше основная батарея кардиоваскулярных тестов по D. Ewing является золотым стандартом функциональных-нагрузочных проб и активно применяется в психоневрологической практике.

### **Шизофрения**

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внезапная сердечная смерть среди пациентов с шизофренией возникают в 3 раза чаще, чем у лиц из общей популяции (Koronen et al., 2008; Manu et al., 2011; Bushe et al., 2012; Kugathasan, 2019). Желудочковая аритмия, сердечная недостаточность приводят к повышенному риску ССЗ и смертности среди данной группы пациентов (Bushe et al., 2012; Kugathasan, 2019). Это может быть частично объяснено длительными вредными привычками, хроническими болезнями или связанными с лечением нарушениями обмена веществ (Enger et al., 2004; Kugathasan, 2019). Кроме того, среди пациентов с шизофренией распространен диабет и преддиабет, ассоциированный с повышенным уровнем метаболического синдрома по сравнению с общей популяцией (Vinik, 2018).

ВСП широко используются для оценки нарушений вегетативной регуляции у больных шизофренией. Но стоит отметить, что результаты ВСП могут быть неоднородны, т.к. зависят от тяжести психотических симптомов, а также приема фармакотерапии. Большинство исследований описывает феномен низкой активности ВСП, что свидетельствует о вегетативной дисфункции у больных шизофренией (van Zyl, 2008; Moon, 2013; Clamor, 2016; Jung, 2019; Tai, 2020). Механизмы, с помощью которых активность блуждающего нерва снижается при шизофрении, до сих пор неизвестны, но предполагается, что нарушение электрических потоков в корково-подкорковых цепях, модулирующих ВНС, могут лежать в основе дисфункции блуждающего нерва (Jung, 2019).

В ряде исследований описывается выраженное снижение парасимпатической модуляции в период острого психотического эпизода (Toichi et al., 1999; Okada et al., 2003; Bar et al., 2007; Correll, 2017). Подобное физиологическое состояние подвергает сердце беспрепятственной симпатической стимуляции и может привести к развитию тахикардии и тяжелых угрожающих жизни аритмий. Потеря защитной модуляции блуждающего нерва в миокарде коррелирует с психотическими симптомами, продолжительностью болезни и чаще регистрируется в ночное время (Bar et al., 2007). Логичным образом, основные выраженные различия чаще всего регистрируются между компонентами LF и HF. HF компонент значительно снижен у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровым контролем, в то время как LF существенно может не отличаться от нормативных значений в популяции (Valkonen-Korhonen, 2003; Correll, 2017; Jung, 2019; Tai, 2020). Подобная клиническая картина LF и HF позволяет предположить, что при шизофрении наблюдается недостаточность в парасимпатической отделе и относительная сохранность симпатических влияний, что в свою очередь, первоначально формируя недостаточность в регуляторном компоненте, в последующем приводит к дисфункциональному состоянию ВНС со сниженным адаптационным потенциалом.

Исходя из вышеописанного, при проведении кардиоваскулярных тестов необходимо обязательное предъявление проб на кардиореспираторную нагрузку, которые являются провоцирующими пробами для парасимпатической системы и приводят к увеличению ее активности, тем самым повышая их чувствительность в конкретной группе пациентов (Przybylska-Felus, 2014; Jung, 2019; Tai, 2020). В одной из последних работ по профилактике сердечно-сосудистой вегетативной нейропатии у пациентов с диагностированной шизофренией и длительностью заболевания более 10 лет протокол функциональных проб включал в себя оценку состояния пациента в покое, ортостатическую пробу, пробу на управляемое дыхание и пробу Вальсальвы (Massar, 2021). Курение, еда и кофеин были запрещены за 2 часа перед исследованием. В текущем исследовании у пациентов с шизофренией была значительно более высокая частота как ранней, так и манифестированной сердечно-сосудистой вегетативной невропатии по сравнению с контрольной группой, причем показатели были сопоставимы с предыдущими результатами у пациентов с диабетом (Vinik, 2018). Повышенная частота сердечно-сосудистой вегетативной невропатии наблюдалась у пациентов с шизофренией независимо

от статуса диабета. Также авторами отмечалась невозможность исключения прямого влияния на общее состояние пациентов психиатрических факторов, таких как генетическая нагрузка, отсутствие приверженности лечению и социальная депривация.

Важной проблемой при регистрации ВСП у пациентов с шизофренией в острой стадии может быть частота сердечных сокращений во время глубокого дыхания, т.к. кардиореспираторная система может проявлять измененную активность блуждающего нерва (Peupelmann et al., 2009), подобный эффект также был обнаружен у здоровых родственников пациентов (Berger et al., 2010). Исследование Nathou et al. показало, что пациенты, получавшие клозапин, характеризуются более низким RMSSD во время пассивного бодрствования и при выполнении пробы на управляемое глубокое дыхание (Nathou et al., 2018).

С развитием психофармакологии все больше становится возможным снижение побочных эффектов от получаемой терапии, которые в ряде случаев проявляются вегетативными симптомами (Howell, 2019). Но все еще остается открытым вопрос влияния длительного приема психофармакотерапии, дозировки на структурно-функциональную основу механизмов ВНС и угнетения центральных отделов, контролирующих работу ВНС (Alvares, 2016; Nathou et al., 2018; Jung, 2019; Tai, 2020). Врачу-исследователю крайне важно знать подробную схему и длительность прохождения психофармакотерапии, т.к. регистрируемые феномены на ВСП могут иметь разную физиологическую природу возникновения, что необходимо понимать при анализе записи. Все чаще сообщается, что использование атипичных нейролептиков, особенно клозапина, влияет на снижение ВСП (Howell, 2019; Jung, 2019; Tai, 2020). Mujica-Parodi et al. одними из первых подробно изучили, являются ли кардиальные эффекты препаратов только результатом их приема или отражают лежащую в основе физиологическую «уязвимость», связанную с самим заболеванием (или психозом) (Mujica-Parodi et al., 2005). В ходе анализа данных было зарегистрировано снижение ВСП у пациентов, не принимавших препараты, по сравнению со здоровым контролем (тяжесть симптомов между двумя группами (на терапии и без) была одинаковой). Это может говорить о том, что снижение функции блуждающего нерва не зависит от побочных эффектов лекарств и может быть связано с наличием шизофрении или самого психоза (Alvares, 2016; Aguirre, 2018). Результаты вышеуказанного исследования также демонстрируют, что снижение ВСП у пациентов, получавших медикаментозное лечение (7 принимавших клозапин и 3 принимавших оланзапин), было значительно более выраженным, чем у пациентов в группе, не получавшей медикаментозное лечение. Это согласуется с мета-анализом, в котором представлены предварительные данные о негативном влиянии применения клозапина на ВСП, а именно ее снижение (Alvares, 2016; Nathou, 2018). Таким образом, на одном из частных примеров продемонстрировано, что кардиальный риск при шизофрении может усугубляться механизмами, связанными с применением психотропных средств. Это должно побудить медицинское сообщество при назначении терапии внимательно следить за факторами риска ССЗ у больных с шизофренией.

## Депрессия

Связь между депрессией и нарушениями вегетативной регуляции известна достаточно давно. Однако этой теме уделялось относительно мало внимания до недавнего времени. Интерес вызван признанием того факта, что пациенты с депрессией подвергаются во многом повышенному риску ССЗ (Guinjoan, 1995).

Обращаясь к первой части методических рекомендаций, хочется упомянуть, что для пациентов с депрессией характерно снижение ВСР и парасимпатического индекса HF, регистрируемое при анализе как временных, так и частотных показателей, по сравнению со здоровыми добровольцами (Nahshoni et al., 2004; Jangpangi et al., 2016; Koch et al., 2019; Sgoifo et al., 2015; Zhang et al., 2020).

При анализе ВСР в клинике депрессивных расстройств необходимо учитывать тяжесть и длительность заболевания. Пациенты с большим депрессивным расстройством, вероятно, имеют более низкую HF, чем пациенты с менее тяжелой формой. Метаанализ детей и подростков с депрессивным расстройством показал более низкую активность HF компонента у подростков с клинической депрессией по сравнению со здоровым контролем, тогда как связь между HF и тяжестью депрессивных симптомов не была обнаружена, в отличие от взрослых больных (Jung, 2019).

При описании чувствительности кардиоваскулярных тестов невозможно не упомянуть классическую работу S. Guinjoan et al. (1995), в ходе которой пациентам с диагнозом «большое депрессивное расстройство (меланхолический тип)» предъявлялась основная батарея кардиоваскулярных проб по D. Ewing: фоновая, ортостатическая, с глубоким управляемым дыханием и проба Вальсальвы. Результаты исследования показали, что у пациентов с депрессией при выполнении проб фоновой, ортостатической, Вальсальвы и при глубоком дыхании значения всех показателей парасимпатической активности были значительно ниже, чем у контрольной группы. Симпатическая кожная реакция, регистрируемая во время выполнения упражнений из положения лежа в положение стоя и хвата руками (индекс симпатической реактивности), была значительно выше у пациентов с депрессией. Последующие работы подтвердили, что у пациентов с большим депрессивным расстройством наблюдается снижение парасимпатической реактивности и предположительно преобладает повышенная симпатическая активность. В обзоре, посвященном взаимодействию сердца и мозга при психических заболеваниях, описан аналогичный протокол (5-минутная фоновая запись в состоянии покоя, затем тест на глубокое управляемое дыхание и проба Вальсальвы), в котором после учета возраста, пола и курения анализ ВСР показал у пациентов с тяжелыми депрессивными симптомами более высокую ЧСС и значительно более низкую модуляцию активности сердечно-сосудистой системы по сравнению со здоровым контролем (Jung, 2019). У пациентов с умеренными симптомами не было найдено отличий от здорового контроля. В ходе исследования также была обнаружена отрицательная корреляция между степенью выраженности депрессивных симптомов и модуляцией кардиовагальной активности, то есть кардиовагальная активность была ниже при большей тяжести депрессивных симптомов (Jung, 2019).

Авторы обоснованно делают важное замечание о методологических различиях в измерении ВСР, т. к. во многих исследованиях наблюдается разный дизайн проведения ВСР (проведение различных тестов ВСР в покое или с различными провокационными пробами, различия в возрастных группах и различия в тяжести симптомов депрессии).

Другим фактором, который может влиять на картину ВСР при депрессии, является прием антидепрессантов (Howell, 2019), точнее класс антидепрессантов: трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Howell, 2019; Jung, 2019). В работе van Zyl et al. по исследованию влияния ТЦА на ВСР по данным 5-минутной короткой записи ВСР в положении лежа снижено большинство показателей, включая временные и частотные диапазоны, в то время как на 24-часовой записи холтеровского мониторинга значимых изменений обнаружено не было (van Zyl et al., 2008). В работах, посвященных СИОЗС, сообщалось об увеличении только одного показателя ВСР, SDNN, тогда как в исследованиях по Холтеру с 24-часовой регистрацией сообщалось о противоречивых результатах, умеренном снижении или повышении SDNN и SDANN, а также RMSSD (Khaykin, 1998; Lederbogen, 2001). На примере представленных работ о влиянии психофармакотерапии на ВСР выходит на первый план методическая несогласованность; при ознакомлении с первой частью методических рекомендаций становится очевидной необходимость проведения полноценной батареи кардиоваскулярных тестов с длительной регистрацией. В первую очередь это позволяет получить более подробную картину функционального состояния ВНС и повысить статистически достоверную результативность исследований.

### **Посттравматическое стрессовое расстройство**

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — это хроническое психическое заболевание, которым страдают примерно 8% людей (Bourassa, 2021; Cosmo, 2022). ПТСР связано с изменением как психического состояния, так и физиологического функционирования, проявляемым в первую очередь ухудшением работы сердечно-сосудистой системы (Jung, 2019; Bourassa, 2021). Одним из основных рисков для здоровья, связанных с ПТСР, являются сердечно-сосудистые заболевания. Эти нарушения выражаются в виде повышенной ЧСС и сниженной ВСР. Соответственно, при анализе ВСР наблюдается преобладание повышенного симпатического и более сниженного парасимпатического тонуса, в рамках снижения общей регуляции ВНС (Bourassa, 2021; Cosmo, 2022). Учитывая специфику и вариабельность физиологических феноменов в рамках дифференциальной диагностики ПТСР, как и в случае с другими психическими заболеваниями, данные исследований ВСР при ПТСР часто имеют противоречивые результаты. Например, в состоянии покоя у пациентов с ПТСР по сравнению со здоровыми людьми регистрировалось снижение ВСР (Blechert, 2007) в то время как в других исследованиях не были получены различия между пациентами с ПТСР и контрольной группой по показателям HF (Keary, 2009). В самом круп-

ном в настоящее время исследовании Chang et al. (2013) наблюдалось снижение HF компонента у пациентов с ПТСР по сравнению с субъектами, перенесшими травмы в прошлом, и со здоровой группой. ВСР регистрировалась в положении лежа в течение 5 минут (Chang, 2013). Также была установлена связь между тяжестью симптомов и ВСР. Пациенты с более тяжелыми симптомами, как правило, имели более низкую HF, чем пациенты с менее тяжелыми формами ПТСР (Chang, 2013; Bourassa, 2021). Наблюдаемые противоречивые результаты могут быть вызваны рядом факторов, такими как различные эффекты влияния разных групп препаратов на ВСР, алкоголизация, курение, наличие сопутствующих психических заболеваний. Также ПТСР часто связано с повышенным риском развития коморбидности, такой как депрессия (Bourassa, 2021; Cosmo, 2022). Соответственно, факторы, сопутствующие депрессии, также могут влиять на взаимосвязь между ПТСР и ВСР.

Понимание влияния лечения ПТСР на сердечно-сосудистую систему крайне важно. Прояснение эффекта фармакотерапии на сердечно-сосудистые физиологические посредники является важным шагом к пониманию того, может ли такое лечение снизить наблюдаемые риски ухудшения сердечно-сосудистого здоровья у людей с ПТСР. Снижение ССР может привести к долгосрочному улучшению здоровья сердечно-сосудистой системы и снижению уровня ранней смертности (Jung, 2019; Bourassa, 2021; Cosmo, 2022).

## Литература

1. Фомин Ф. Ю., Ахмерова Л. Р., Ананьева Н. И., Саломатина Т. А., Андреев Е. В. Применение метода вариабельности сердечного ритма в психоневрологической практике (часть 1) // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. Выпуск 3. СПб.: Коста, 2020: 342–382.
2. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново, 2002. 200 с.
3. Angelone A., Coulter N. A. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon // Journal of Applied Physiology. 1964; 19 (3): 479–482.
4. Aguirre R. R., Mustafa M. Z., Dumenigo A. et al. Influence of acute antipsychotic treatment on cardiorespiratory coupling and heart rate variability // Cureus. 2018; 10 (1): e2066.
5. Alvares G. A., Quintana D. S., Hickie I. B., Guastella A. J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis // J. Psychiatry Neurosci. 2016; 41: 89–104. doi: 10.1503/jpn.140217
6. Bär K. J., Koschke M., Boettger M. K. et al. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia // Schizophr Res. 2007 Sep; 95 (1–3): 115–123. doi: 10.1016/j.schres.2007.05.034. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17630259
7. Berger S., Boettger M. K., Tancer M. et al. Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009; 34: 406–411.
8. Blechert J., Michael T., Grossman P. et al. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder // Psychosom. Med. 2007; 69: 935–943. doi: 10.1097/PSY.0b013e31815a8f6b
9. Bourassa K. J., Hendrickson R. C., Reger G. M., Norr A. M. Posttraumatic Stress Disorder Treatment Effects on Cardiovascular Physiology: A Systematic Review and Agenda for Future

- Research // *J. Trauma Stress*. 2021 Apr; 34 (2): 384–393. doi: 10.1002/jts.22637. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33277952; PMCID: PMC8035275.
10. *Bushe C., Taylor M., Haukka J.* Mortality in schizophrenia // *Journal of Psychopharmacology*. 2012; 26: 1285.
  11. *Cechetto D.F., Saper C.B.* Role of the cerebral cortex in autonomic function // *Central regulation of autonomic functions* / ed. by A.D. Loewy. New York: Oxford University Press, 1990: 208–223.
  12. *Chang H.A., Chang C.C., Tzeng N.S. et al.* Decreased cardiac vagal control in drug-naïve patients with posttraumatic stress disorder // *Psychiatry Investig*. 2013; 10: 121–130. doi: 10.4306/pi.2013.10.2.121
  13. *Clamor A., Lincoln T.M., Thayer J.F., Koenig J.* Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype // *Br. J. Psychiatry*. 2016; 208: 9–16. doi: 10.1192/bjp.bp.114.160762
  14. *Clamor A., Lincoln T.M., Thayer J.F., Koenig J.* Resting vagal activity in schizophrenia: Meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype // *British Journal of Psychiatry*. 2016; 208: 9–16.
  15. *Clarke B.F., Ewing D.J., Campbell I.W.* Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetologia*. 1979; 17 (4): 195–212.
  16. *Correll C.U., Solmi M., Veronese N. et al.* Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls // *World Psychiatry*. 2017; 16 (2): 163–180.
  17. *Cosmo C., Seligowski A.V., Aiken E.M. et al.* Heart Rate Variability Features as Predictors of Intermittent Theta-Burst Stimulation Response in Posttraumatic Stress Disorder // *Neuromodulation*. 2022 Jun; 25 (4): 588–595. doi: 10.1111/ner.13529. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35670065; PMCID: PMC8957628.
  18. *Ewing D.J., Clarke B.F.* Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy // *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1982; 285 (6346): 916.
  19. *Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F.* The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // *Diabetes care*. 1985; 8 (5): 491–498.
  20. *Goldstein D.S., Cheshire W.P.* Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver // *Clinical Autonomic Research*. 2017; 27 (6): 361–367.
  21. *Guinjoan S.M., Bernabó J.L., Cardinali D.P.* Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995 Sep; 59 (3): 299–302. doi: 10.1136/jnnp.59.3.299. PMID: 7673960; PMCID: PMC486034.
  22. *Howell S., Yarovova E., Khwanda A. et al.* Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy // *Heart*. 2019; 105 (24): 1852–1859.
  23. *Jung W., Jang K.I., Lee S.H.* Heart and Brain Interaction of Psychiatric Illness: A Review Focused on Heart Rate Variability, Cognitive Function, and Quantitative Electroencephalography // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2019; 17 (4): 459–474. doi: 10.9758/cpn.2019.17.4.459. PMID: 31671483; PMCID: PMC6852682.
  24. *Jung W., Jang K.I., Lee S.H.* Heart and Brain Interaction of Psychiatric Illness: A Review Focused on Heart Rate Variability, Cognitive Function, and Quantitative Electroencephalography // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2019 Nov 20; 17 (4): 459–474. doi: 10.9758/cpn.2019.17.4.459. PMID: 31671483; PMCID: PMC6852682.
  25. *Keary T.A., Hughes J.W., Palmieri P.A.* Women with post-traumatic stress disorder have larger decreases in heart rate variability during stress tasks // *Int. J. Psychophysiol*. 2009; 73: 257–264. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.04.003

26. *Khaykin Y., Dorian P., Baker B. et al.* Autonomie correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis // *Can. Psychiatry.* 1998; 43: 183–186. doi: 10.1177/070674379804300209
27. *Koponen H., Alaraisanen A., Saari K. et al.* Schizophrenia and sudden cardiac death: A review // *Nordic Journal of Psychiatry.* 2008; 62: 342–345.
28. *Kugathasan P., Stubbs B., Aagaard J. et al.* Increased mortality from somatic multimorbidity in patients with schizophrenia: a Danish nationwide cohort study // *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 140 (4): 340–348.
29. *Lederbogen F., Gernoth C., Weber B. et al.* Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: comparable effects on heart rate variability // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21: 238–239. doi: 10.1097/00004714-200104000-00018
30. *Levin A. B.* A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver // *The American journal of cardiology.* 1966; 18 (1): 90–99.
31. *Lomholt L. H., Andersen D. V., Sejrsgaard-Jacobsen C. et al.* Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up // *Int. J. Bipolar Disord.* 2019; 7 (1): 6.
32. *Malaspina D., Dalack G., Leitman D. et al.* Low heart rate variability is not caused by typical neuroleptics in schizophrenia patients // *CNS Spectr.* 2002; 7: 53–57. doi: 10.1017/S1092852900022264
33. *Manu P., Kane J. M., Correll C. U.* Sudden deaths in psychiatric patients // *Journal of Clinical Psychiatry.* 2011; 72: 936–941.
34. *Omar M., Wieben E. S., Polcwiartek C. et al.* Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with schizophrenia // *Nordic Journal of Psychiatry.* 2021. doi: 10.1080/08039488.2021.1902566
35. *Moon E., Lee S. H., Kim D. H., Hwang B.* Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2013; 11: 137–143. doi: 10.9758/cpn.2013.11.3.137
36. *Mujica-Parodi L. R., Yeragani V., Malaspina D.* Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia // *Neuropsychobiology.* 2005; 51: 10–15. doi: 10.1159/000082850
37. *Nathou C., Gérard P., Dollfus S., Etard O.* Heart rate variability and clozapine in patients suffering from schizophrenia // *Neurophysiologie Clinique.* 2018; 48: 229.
38. *Nishimura R. A., Tajik A. J.* The Valsalva maneuver and response revisited // *Mayo Clinic Proceedings.* 1986, March; 61 (3): 211–217.
39. *Pafili K., Trypsianis G., Papazoglou D. et al.* Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using Ewing's battery // *The review of diabetic studies: RDS.* 2015; 12 (1–2): 213.
40. *Peupelmann J., Boettger M. K., Ruhland C. et al.* Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia // *Schizophrenia Research.* 2009; 112: 153–157.
41. *Przybylska-Felus M., Furgala A., Zwolinska-Wcislo M. et al.* Disturbances of autonomic nervous system activity and diminished response to stress in patients with celiac disease // *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2014; 65: 833–841.
42. *Sandroni P. A., Benarroch E. E., Low P. A.* Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure // *Journal of Applied Physiology.* 1991; 71 (4): 1563–1567.
43. *Tai Y. C., Lin S. H., Chen K. C. et al.* Heart Rate Variability with Deep Breathing in Drug-Naïve Patients with Schizophrenia // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2020; 45: 275–282. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09489-6>
44. *Toichi M., Kubota Y., Murai T. et al.* The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia // *Int. J. Psychophysiol.* 1999 Jan; 31 (2): 147–154. doi: 10.1016/S0167-8760(98)00047-6. PMID: 9987060.



45. *Valkonen-Korhonen M., Tarvainen M. P., Ranta-Aho P. et al.* Heart rate variability in acute psychosis // *Psychophysiology*. 2003; 40: 716–726. doi: 10.1111/1469-8986.00072
46. *van Zyl L. T., Hasegawa T., Nagata K.* Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review // *Biopsychosoc. Med.* 2008; 2: 12. doi: 10.1186/1751-0759-2-12.
47. *Vinik A. I., Casellini C., Parson H. K. et al.* Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events // *Front Neurosci*. 2018; 12: 591.
48. *Wheeler T., Watkins P. J.* Cardiac denervation in diabetes // *Br. Med. J.* 1973; 4 (5892): 584–586.

### **Список сокращений**

АД — артериальное давление

ВНС — вегетативная нервная система

ВСР — вариабельность сердечного ритма

ДАД — диастолическое артериальное давление

КВТ — кардиоваскулярные тесты

ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТЦА — трициклические антидепрессанты

ЧСС — частота сердечных сокращений