

# Многомерный анализ variability сердечного ритма в покое и после проведения дозированной велоэргометрической нагрузки у пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

✎ Е.А. Беленко, О.В. Воробьева, А.В. Патрикеев

*Кафедра нервных болезней ФППОВ*

*Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова*

Вариабельность сердечного ритма была исследована у 35 пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза без выраженного двигательного дефицита в период расслабленного бодрствования и после проведения велоэргометрической нагрузки. Группу контроля составили 11 здоровых человек. У пациентов с рассеянным склерозом наблюдалось снижение вегетативного влияния на сердечную мышцу в покое с усугублением после физической активности.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, вегетативная регуляция сердечной деятельности, variability сердечного ритма.

В настоящее время **рассеянный склероз** (РС) представляет собой самое распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, поражающее лиц молодого возраста. По данным разных авторов, у 15–80% пациентов с РС наблюдается нарушение работы **вегетативной нервной системы** (ВНС). Возможными причинами вегетативной дисфункции являются очаги демиелинизации в гипоталамусе с вовлечением свода, передней спайки, внутренней капсулы, поражение вегетативных путей в спинном мозге, стволе и коре головного мозга.

Симптомы, связанные с вегетативной дисфункцией, оказывают большое влияние на инвалидизацию пациентов и ограничивают их повседневную активность, вызывая отклонения в работе различных систем (сердечно-сосудистой, мочеполо-

вой, гастроэнтеральной) и нарушение потоотделения и терморегуляции. Частота встречаемости нарушения работы сердечно-сосудистой системы составляет 49%. Согласно результатам исследований, большая длительность РС связана с прогрессирующим нарушением контроля сердечной деятельности со стороны ВНС. Кроме того, существуют данные о высокой смертности больных РС вследствие кардиальной патологии, которая в несколько раз превышает смертность в общей популяции.

Нарушение работы ВНС может быть очевидным или проявляться лишь субклинически в виде отклонений параметров **variability сердечного ритма** (ВСР). Анализ ВСР является неинвазивным и наиболее информативным методом для получения надежных и объективных количественных показателей функционирования ВНС. Анализ ВСР позволяет оценить функциональное состояние организма и его изменения на основе определения параметров вегета-

*Контактная информация:* Беленко Елена Александровна, belen\_ok@mail.ru

тивного баланса и нейрогуморальной регуляции. Также возможна оценка выраженности адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров. Для эффективной оценки работы сердечно-сосудистой системы применяются различные кардиологические тесты.

Несмотря на проведение многочисленных исследований с применением анализа ВСР, до настоящего времени отсутствует единое мнение о приоритетах поражения того или иного отдела ВНС у пациентов с РС. Большинство исследований, выполненных в последние годы, свидетельствуют об отклонениях в работе парасимпатического отдела ВНС; при этом получены данные как о снижении, так и об относительном увеличении активности парасимпатической нервной системы. Однако ряд исследователей опубликовали данные о повышении активности симпатического отдела ВНС, а также о сочетанном поражении как симпатического, так и парасимпатического звеньев ВНС.

В исследовании А. Kodounis (2005) в ходе выполнения различных тестов симпатическая дисфункция была выявлена у 30,3% пациентов с РС; при этом отклонения в работе парасимпатического отдела были зафиксированы только в 18,18% случаев. Р. Flachenecker et al. (2001) зарегистрировали отклонения в работе симпатического отдела ВНС у 39% пациентов с активной формой заболевания, в то время как у клинически стабильных пациентов данные отклонения не наблюдались. В то же время в исследовании, проводившемся на протяжении 2 лет, наблюдалось нарастание парасимпатической дисфункции; при этом отмечалась корреляция данных результатов с увеличением выраженности клинических нарушений. В исследовании D.I. Gunal (2002) сочетанное поражение симпатического и парасимпатического звеньев ВНС выявлено у 45,5% пациентов. При проведении пробы с поворотным столом наблюдалось уменьшение ВСР и повышение артериального давления (АД). Выявлено, что нарушение барорефлекса вызвано как по-

вреждением кардиовегетативной части рефлекса, так и нарушением симпатической регуляции тонуса кровеносных сосудов. Обнаружена положительная корреляция между длительностью заболевания и симпатическим обеспечением сердечной деятельности. Кроме того, у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет активность симпатического контроля сердечного ритма выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет.

В одном из исследований наблюдались отклонения при проведении теста симпатической функции, коррелировавшие с первичным или вторичным прогрессирующим течением заболевания. Одним из возможных объяснений противоречивых находок может быть включение в исследования разнородных групп пациентов. Для изучения функционирования ВНС пациент должен иметь возможность поддерживать вертикальную позу. Поэтому мы ограничились включением в исследование пациентов, двигательный дефект которых не влияет на поддержание вертикальной позы (менее 3,5 балла по расширенной шкале инвалидизации (EDSS)).

**Цель исследования** — оценка ВСР у пациентов с ремиттирующей формой РС и сохранной двигательной активностью в состоянии расслабленного бодрствования и после проведения **велоэргометрии** (ВЭМ).

### Материал и методы

В основную группу вошло 35 пациентов с ремиттирующей формой РС (14 мужчин, 21 женщина), не страдающих сопутствующей хронической патологией. Средний возраст пациентов составил  $31,2 \pm 5,3$  года (от 20 до 39 лет), показатели EDSS — от 1,0 до 3,5 балла, длительность основного заболевания — от 5 мес до 12 лет. Группу контроля составили 11 здоровых испытуемых, не имеющих каких-либо хронических заболеваний и сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Функция ВНС изучалась с применением анализа ВСР на аппарате ВНС-Ритм ком-

пании “Нейрософт”. Мониторинг проводился в период покоя в состоянии расслабленного бодрствования и через 7 мин отдыха после завершения ВЭМ. Для проведения ВЭМ применялся ступенчатый режим непрерывного возрастания нагрузки. Мощность первой ступени составляла 25 Вт, далее мощность нагрузки возрастала каждые 2 мин на 25 Вт. Педальирование проводилось со скоростью 60 об/мин. Проба проводилась под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

В качестве критериев остановки пробы мы использовали:

1) желание пациента остановить пробу вследствие возникновения субъективного чувства усталости, для оценки которой использовалась 10-балльная **визуальная аналоговая шкала (ВАШ)**;

2) достижение субмаксимальной ЧСС — 90% от максимальной ( $ЧСС_{\text{макс}} = 200 - \text{возраст}$ );

3) подъем АД более 200/100 мм рт. ст., приступ стенокардии, приступ удушья, выраженная одышка, головокружение, тошнота, сильная головная боль.

Запись ВСР проводилась начиная с 7-й минуты восстановительного периода в течение 5 мин. Оценка показателей ВСР непосредственно во время проведения ВЭМ и в первые 5–7 мин после нагрузочной пробы нецелесообразна, так как данный процесс не является стационарным. Выявляемые в это время данные отражают “переходный” период, и их нельзя корректно оценить методами временного и спектрального анализа.

При анализе ВСР использовались следующие аналитические категории.

1. Оценка статистических временных показателей:

а) SDNN — показатель общей ВСР, отражающий суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС;

б) RMSSD, pNN50 — показатели, отражающие быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР.

2. Спектральные компоненты частотного анализа:

а) LF — низкочастотные колебания, связанные с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражающие модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой;

б) HF — высокочастотные колебания, отражающие преимущественно влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу;

в) TP — показатель общей мощности спектра, отражающий суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм.

Сравнение групп по показателям проводилось с помощью непараметрического анализа на основе критериев Колмогорова—Смирнова.

## Результаты

Сравнительный анализ временных показателей в состоянии расслабленного бодрствования позволил выявить достоверное уменьшение общего вегетативного влияния в виде более низкого значения показателя SDNN у пациентов основной группы (табл. 1). Показатель pNN50 в основной группе также был достоверно ниже. Значение RMSSD не имело различий по группам. При анализе спектральных показателей в состоянии расслабленного бодрствования значения TP и LF в основной группе были достоверно ниже, чем в контрольной (см. табл. 1).

После выполнения ВЭМ показатели SDNN и RMSSD были достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной. Как в основной, так и в контрольной группе отмечалось снижение показателя pNN50, однако в основной группе показатель был достоверно выше. Такое распределение, возможно, обусловлено меньшей нагрузкой, достигаемой пациентами при проведении ВЭМ (табл. 2).

Спектральные показатели TP и HF были достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной. В основной группе наблюда-

**Таблица 1.** Фоновые значения показателей ВСП

Группа	TP, ме <sup>2</sup>	LF, ме <sup>2</sup>	HF, ме <sup>2</sup>	LF/HF	SDNN, ме	pNN50, ме	RMSSD, ме
Основная (n = 32)	3188,07 ± 1992,6	799,7 ± 533,1	1164,6 ± 885,9	0,91 ± 0,60	53,8 ± 17,7	22,3 ± 17,5	51,2 ± 21,4
Контрольная (n = 11)	4452,5 ± 3560,0	1530,4 ± 1250,0	874,9 ± 696,8	1,35 ± 0,98	59,6 ± 28,2	27,1 ± 22,5	50,6 ± 29,8
p	<0,05	<0,05			<0,05	<0,05	

**Таблица 2.** Значения показателей ВСП после ВЭМ

Группа	TP, ме <sup>2</sup>	LF, ме <sup>2</sup>	HF, ме <sup>2</sup>	SDNN, ме	pNN50, ме	RMSSD, ме
Основная (n = 32)	1477,3 ± 1368,7	638,1 ± 612,1	203,5 ± 234,9	31,7 ± 16,1	2,9 ± 5,5	20,4 ± 16,4
Контрольная (n = 11)	2411,9 ± 1448,4	1002,3 ± 481,6	663,1 ± 750,1	40,3 ± 15,0	1,5 ± 1,5	26,6 ± 19,3
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

лось снижение показателя симпатической активности LF, тогда как в контрольной группе отмечался его прирост; различия достоверны (см. табл. 2).

Согласно критериям прекращения ВЭМ пациентов можно разделить на следующие категории:

- 1) остановка пробы вследствие достижения целевой ЧСС;
- 2) досрочное прекращение пробы из-за субъективного чувства усталости;
- 3) досрочное прекращение пробы из-за высоких значений АД.

Единственной причиной остановки нагрузочной пробы в контрольной группе было достижение целевой ЧСС. Уровень усталости по ВАШ составил в среднем  $2,3 \pm 0,9$  балла (от 1 до 3 баллов), время выполнения пробы –  $14,0 \pm 1,1$  мин (от 13,0 до 15,05 мин), максимальная нагрузка –  $152,5 \pm 21,9$  Вт (от 125,0 до 175,0 Вт).

В основной группе у 47% пациентов проба была прекращена по причине усталости, у 47% – в связи с достижением целевой ЧСС, у 6% – в связи с подъемом АД. Уровень усталости по ВАШ у пациентов, прекративших нагрузку из-за усталости, составил  $7,7 \pm 1,05$  балла (от 7 до 9 баллов); у пациентов, достигших целевой ЧСС, –  $5,0 \pm 2,1$  балла (от 2 до 8 баллов); различие достоверно ( $p < 0,05$ ). Пациенты, остановившие пробу из-за усталости, заканчивали

ее выполнение достоверно ( $p < 0,05$ ) быстрее ( $8,9 \pm 3,6$  мин (от 4 до 17 мин)), чем пациенты, достигшие целевой ЧСС ( $11,9 \pm 3,3$  мин (от 7 до 19 мин)). Пациенты, достигшие целевой ЧСС, выдерживали достоверно ( $p < 0,05$ ) большую нагрузку ( $115,3 \pm 29,9$  Вт (от 75 до 175 Вт)), чем пациенты, остановившие пробу из-за усталости ( $87,5 \pm 30,6$  Вт (от 50 до 150 Вт)).

В дальнейшем пациенты с РС были разделены на группы в зависимости от длительности (до 1 года, 1–5, 5–12 лет) и тяжести (1,0–1,5; 2,0–2,5 и 3,0–3,5 балла по шкале EDSS) заболевания. При проведении сравнительного анализа показателей ВСП в состоянии расслабленного бодрствования в группах с длительностью заболевания 5–12 лет (табл. 3) и тяжестью 3,0–3,5 балла (табл. 4) наблюдались более низкие значения общего вегетативного влияния и показателей парасимпатической активности как временных (SDNN, pNN50, RMSSD), так и спектральных (TP, HF) компонентов. Зависимость степени нарушения вегетативного обеспечения сердечной мышцы от длительности и тяжести заболевания дополнительно была подтверждена корреляционным анализом. Тяжесть заболевания в большей степени была ассоциирована со снижением показателя pNN50 (коэффициент корреляции по Пирсону 0,83), в то время как длительность заболевания в боль-

шей мере влияла на общую ВСР SDNN в состоянии покоя (коэффициент корреляции по Пирсону 0,61).

### Обсуждение

При выполнении работы выявлено снижение общего вегетативного влияния на сердечную мышцу в виде низких значений как временных (SDNN), так и спектральных (TP) показателей в состоянии расслабленного бодрствования с усугублением после физической нагрузки. Следует отметить, что чем больше продолжительность заболевания и выраженность неврологического дефекта, тем ниже показатели. Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятном прогнозе. В таком случае любая значимая нагрузка (физическая, психоэмоциональная) выводит систему регуляции в зону неустойчивости, т.е. за пределы адаптационных возможностей. При снижении ВСР ухудшается качество регуляторных механизмов и, как следствие, возрастает риск сердечно-сосудистой смертности.

Недостаточность работы парасимпатического отдела ВНС отражается в виде более низких значений рNN50 (как в покое, так и при проведении ВЭМ), особенно у пациентов, имеющих отчетливый неврологический дефект (3,0–3,5 балла по EDSS). Недостаточно активное снижение показателя рNN50 у пациентов основной группы при проведении ВЭМ отражает степень несостоятельности физиологических систем для выполнения нормального уровня физической нагрузки. Влияние парасимпатического отдела ВНС увеличивает порог фибрилляции желудочков и обеспечивает “антиаритмическую защиту”. Недостаточность работы этого отдела снижает защиту, что приводит к более частым аритмическим осложнениям.

Анализ данных ВСР в состоянии расслабленного бодрствования и динамики показателей в ответ на ВЭМ у пациентов основной группы свидетельствует о нару-

**Таблица 3.** Фоновые значения показателей ВСР по длительности заболевания

Показатель	Длительность заболевания, годы		
	<1	<5	<12
SDNN, мс	61,1 ± 18,7	53,5 ± 19,3	50,0 ± 15,9
pNN50, мс	29,4 ± 20,2	23,8 ± 18,5	20,2 ± 18,4
RMSSD, мс	55,1 ± 21,9	46,9 ± 17,6	46,2 ± 21,2
TP, мс <sup>2</sup>	4028,7 ± 2100,4	3236,6 ± 2279,9	2674,9 ± 1534,6
HF, мс <sup>2</sup>	1501,9 ± 732,9	1286,8 ± 1187,6	1058,0 ± 633,2

**Таблица 4.** Фоновые значения показателей ВСР в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Баллы по шкале EDSS		
	1,0–1,5	2,0–2,5	3,0–3,5
SDNN, мс	57,9 ± 18,5	54,9 ± 17,4	44,75 ± 19,1
pNN50, мс	28,8 ± 19,3	20,5 ± 16,1	14,1 ± 11,4
RMSSD, мс	82,2 ± 26,8	53,9 ± 24,4	45,8 ± 24,4
TP, мс <sup>2</sup>	3677,2 ± 2102,9	3182,2 ± 1991,5	2422,8 ± 2026,9
HF, мс <sup>2</sup>	1268,8 ± 755,9	1067,3 ± 687,4	583,7 ± 468,3

шении общей вегетативной регуляции сердечной деятельности и, в частности, недостаточности парасимпатического отдела. Тяжесть вегетативных нарушений связана с длительностью заболевания и степенью неврологического дефекта.

Недостаточность работы симпатического отдела ВНС проявляется в виде исходно низкого значения показателя LF в период расслабленного бодрствования. Наблюдаемая у пациентов с РС недостаточность симпатического обеспечения физической нагрузки в виде обратной динамики показателя симпатической активности LF после ВЭМ, вероятно, свидетельствует о нарушении адаптационных возможностей организма.

Описанные изменения имеют важную клиническую значимость для прогноза течения и развития осложнений РС. Известно, что между снижением ВСР и патогене-

зом желудочковых аритмий и внезапной смерти существует тесная связь.

По данным ряда исследований, посвященных выявлению причин смерти среди пациентов с РС, 2-е место занимают заболевания сердца и сосудов (13,1–17,6% всех причин). Таким образом, больные РС находятся в группе риска и требуют особого внимания относительно раннего выявления признаков дисфункции системы, регулирующей работу сердца и сосудов. Необходимо обращать особое внимание на возможное побочное действие препаратов, модулирующих течение РС, и пульс-терапии преднизолоном. В частности, это относится к недавно зарегистрированному препарату, который носит название финголимод. По данным многих исследователей, наибольшее число побочных эффектов связано с нарушением сердечно-сосудистой деятельности: брадикардия (снижение ЧСС до 8–12 в 1 мин), атриовентрикулярная блокада, артериальная гипертензия, преходящие одышка и головокружение, сердцебиение.

В одном из исследований проводился кардиомониторинг в течение 4 ч до, во время и в течение 18 ч после пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг. Выявлено, что наиболее распространенным нарушением сердечного ритма до, во время и после пульс-терапии являлась синусовая тахикардия; у 41,9% пациентов после введения препарата наблюдалась синусовая брадикардия. Прекращение активности синусового узла и блокада синусового узла на выходе были зарегистрированы у 12 пациентов; мерцательная аритмия и желудочковая тахикардия — у 3 пациентов. Наиболее тяже-

лые сердечные аритмии, включающие желудочковую тахикардию, прекращение активности синусового узла и блокаду синусового узла на выходе, чаще наблюдались на протяжении 12 ч после проведения инфузии. Таким образом, внутривенное введение высоких доз преднизолона пациентам с РС может привести к развитию различных видов аритмий.

Проблема возникновения нежелательных явлений при лечении РС является чрезвычайно актуальной, поэтому необходимо проводить оценку безопасности назначаемой терапии. Перспективным представляется дальнейшее исследование вегетативного контроля сердечной деятельности у данной категории больных, в том числе для оценки безопасности современной терапии.

Также следует отметить результаты разделения больных по причине прекращения ВЭМ. Почти у половины пациентов проба была остановлена досрочно вследствие субъективного чувства усталости. Данная категория пациентов выдерживает меньшую нагрузку и завершает физическую активность раньше, чем пациенты, не испытывающие усталости. Синдром усталости у пациентов с РС представляет собой один из наиболее важных вопросов современной неврологии. Ряд исследовательских работ подтверждают, что усталость ассоциирована с низким уровнем качества жизни и является инвалидирующим синдромом заболевания.

*С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Multivariate Analysis of Heart Rate Variability at Rest and After Graded Exercise Test on a Cycle Ergometer in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

E.A. Belenko, O.V. Vorobieva, and A.V. Patrikeev

Heart rate variability was studied in 35 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis without significant motor deficits during relaxed wakefulness and after graded exercise test on a cycle ergometer. The control group included 11 healthy people. The patients with multiple sclerosis showed a reduction of vegetative regulation of heart work at rest with deterioration after physical activity.

*Key words:* multiple sclerosis, vegetative regulation of heart work, heart rate variability.