

## ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТРЕСС-ТЕСТЕ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.Г. Лебедь, Е.Б. Королева, МЛГУ «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

*Лебедь Виктория Геннадьевна – e-mail: vikaswan@mail.ru*

Изучена динамика спектральных показателей ВРС и особенности реактивации ВНС во время стресс-теста с физической нагрузкой у 121 больного ишемической болезнью сердца с разной степенью поражения коронарного русла. Все пациенты имели положительный результат стресс-пробы с физической нагрузкой на велоэргометре и данные коронарографии. Проведена оценка мощности низко- и высокочастотных показателей ВРС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза. Выявлена зависимость спектральных показателей ВРС от степени поражения коронарного русла.

**Ключевые слова:** вариабельность ритма сердца, симпатовагальный дисбаланс, ишемическая болезнь сердца.

Dynamics of spectral indices of cardiac rhythm variability and distinctions of autonomic nervous system parameters during stress test by physical activity among 121 patients with CHD and different lesion level of coronary bed. All patients had positive results of stress test with physical activity on bicycle ergometer as well as coronary angiography data. Capacity evaluation of low and high frequency parameters of autonomic nervous system depending on coronary atherosclerosis intensity was carried out. Dependence of spectral indices of cardiac rhythm variability on lesion level of coronary bed was found out.

**Key words:** variability of cardiac rhythm, sympathovagal imbalance, CHD.

Изучение сложной многозвеньевой системы, какой является сердечно-сосудистая, требует исследования не только отдельных ее элементов, но и их взаимоотношений, морфологической и функциональной организации всей системы в целом. В ряде экспериментальных и клинических работ установлено, что нарушение вегетативной регуляции работ сердца тесно связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 3, 4]. Имеются данные о влиянии вегетативной нервной системы (ВНС) на функционально-структурное состояние пейсмекерных клеток синусового узла проводящей системы сердца и атеросклеротическое ремоделирование коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [5, 6, 7]. Оценить активность составляющих автономной нервной системы (парасимпатическое и симпатическое звено) позволяет спектральный анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) по соотношению мощности высокочастотного (HF) и низкочастотного (LF) спектров ритма сердца [8, 9, 10, 11, 12]. Трактовка происхождения различных спектральных составляющих ритма сердца остается сложной и неоднозначной [10, 5]. Однако с клинической точки зрения важно, что высокочастотные колебания сердечного ритма в конечном итоге определяются влиянием блуждающего нерва на синусовый узел, их мощность отражает, в основном, состояние парасимпатической нервной системы. Низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон, по их спектральной мощности можно судить о состоянии симпатической регуляции сердечного ритма [10, 13, 14, 15]. В большинстве работ, посвященных изучению симпато-вагального баланса ВНС при ИБС, показатели ВРС анализировались в ходе суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) [5, 9, 16, 18]. Однако ВРС во время стресс-теста с физической нагрузкой широко не изучена. Можно предположить, что спектральные показатели ВРС, регистрируемые на различных этапах стресс-теста у больных ИБС, будут более информативны в оценке степени коронарного «дефицита» [17], чем регистрируемые в ходе суточного ЭКГ-мониторирования.

**Цель исследования:** изучить динамику спектральных показателей ВРС и особенности реактивации ВНС во время стресс-теста с физической нагрузкой в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарного русла.

### Материалы и методы

Проведено обследование 121 пациента со стабильной стенокардией (СС) и положительными результатами стресс-эхокардиографической (стресс-ЭхоКГ) пробы с физической нагрузкой. Диагностика СС проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008). На основании данных селективной коронароангиографии (СКГ) и ишемических изменений во время стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на велоэргометре были сформированы три группы: 1-я группа – 69 человек с обструкционным коронарным индексом (ОКИ)  $\leq 6$  баллов; 2-я группа – 29 человек с ОКИ  $> 6$  баллов (тяжелое поражение коронарного русла); 3-я группа – 23 пациента (женщины) с кардиальным синдромом X (КСХ). Возраст больных колебался от 45 до 62 лет. Критерии включения в исследование: пациенты со СС, проявляющейся типичным или атипичным ангинозным болевым синдромом в рамках СС. Критерии исключения: трансмуральный инфаркт миокарда в анамнезе, инсулинопотребный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III ФК по NYHA, нарушения ритма сердца, другие заболевания, существенно влияющие на функцию миокарда и вариабельность ритма сердца, тяжелая сопутствующая патология, возраст старше 65 лет. Всем пациентам, кроме общеклинического обследования проводилась эхокардиография на аппарате Acuson 128XP-10 (США) с помощью мультичастотного датчика 2.5/3.5/5.0 МГц по стандартной методике в положении пациента на левом боку перед стресс-тестом и на пике нагрузки. Расчет фракции выброса и объемных показателей проводили по методу Simpson из апикальной 4-камерной позиции. Нагрузочная стресс-ЭхоКГ с мониторно-компьютерным анализом ЭКГ и ВРС проводилась на велоэргометре Siemens-Elema (Германия) в положении лежа с использованием программного модуля «Stress-12-Cardio»

автоматизированной системы для регистрации и интерпретации ЭКГ в системе 12 общепринятых отведений «ArMa Soft-Cardio» (производитель ЗАО «Диамант», г. Санкт-Петербург). Использовался протокол пороговой мощности нагрузки со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения общепринятых ЭКГ и/или ЭхоКГ-критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной ЧСС, составляющей 85% от максимально возможного уровня. Проба считалась определенно положительной при появлении объективных ЭКГ-признаков ишемии миокарда (депрессия ST более 1 мм), а также при появлении нарушения локальной сократимости (НЛС) миокарда и/или снижении исходной фракции выброса (ФВ) по данным эхокардиографии. Спектральный анализ ВРС, позволяющий количественно охарактеризовать периодические изменения частоты синусового ритма с помощью специальных математических методов, проводился согласно Рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [13,9]. Расчет показателей ВРС обеспечивался использованием программного модуля и проводился автоматически. Все показатели ВРС измерялись в течение 2 мин. 30 секунд в начале нагрузки (1-й период), на пике (2-й период) и во время восстановительного периода (3-ий период), начиная с 30-й секунды покоя. Оценивались мощность высоких частот спектра – HF ( $\text{m}^2$ ), мощность в нормализованных единицах HF<sub>n</sub>, рассчитываемая по формуле:  $\text{HF}/(\text{Total-VLF})/100\%$ . Регистрировалась мощность низких частот спектра – LF ( $\text{m}^2$ ), нормализованная мощность LF<sub>n</sub>, рассчитываемая по формуле:  $\text{LF}/(\text{Total-VLF})/100\%$ , а также отношение LF/HF. Всем пациентам проводилась селективная коронароангиография (СКГ) из феморального доступа по стандартной методике M. Judkins (1967) на рентгенохирургической установке Advantx CLV+ («General Electrics», Франция). Оценивали локализацию стенозов, степень поражения сосудистого русла определяли визуально, с оценкой максимального процента стенозирования. Значимым коронарным поражением считали наличие у пациента стеноза ствола левой коронарной артерии 50% и более и/или стеноз не менее 50% диаметра сосуда хотя бы одной из основных эпикардиальных коронарных артерий: передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА). Для суммарной оценки поражения коронарного русла использовался obstructивный коронарный индекс (ОКИ), который выражается в баллах и позволяет учитывать не только количество стенозированных сосудов, но и степень поражения основных эпикардиальных коронарных артерий (КА). При этом стеноз до 50% соответствовал одному баллу, от 50 до 75% – двум, до 85% – трем, субтотальный стеноз – четырем, окклюзия КА – пяти баллам, при поражении нескольких сосудов все баллы суммировались. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6 (USA). Для сопоставления двух групп по количественным признакам, которые не являются нормально распределенными, использовался непараметрический тест Манна – Уитни, для описания распределения качественных признаков вычислялись: медиана (Me) и квартили распределения (25p;75p). Для анализа связи признаков применялся непа-

раметрический метод Спирмена с расчетом коэффициента корреляции (r) и 95% доверительного интервала (ДИ).

### Результаты и их обсуждение

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и длительности клинического течения ИБС. В 1-й и 3-й группах несколько преобладал II функциональный класс (ФК) стенокардии (60,8% и 69,6% соответственно,  $p_{1-3}=0,5$ ), а во 2-й группе – III ФК (68,9%;  $p_{1-2}=0,01$ ,  $p_{2-3}=0,06$ ). Во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, встречался не Q-инфаркт миокарда в анамнезе (44,8% и 14,5% соответственно;  $p_{1-2}=0,001$ ), не наблюдавшийся в 3-й группе больных с КСХ.

По данным СКГ 1-я и 2-я группы статистически значимо отличались по количеству стенозированных КА. В 1-й группе преобладало однососудистое атеросклеротическое поражение КА – 57,9% больных, у 30,4% чел. выявлено двухсосудистое стенозирование, у 12% – трёхсосудистое поражение КА. Во 2-й группе преобладало 3-х сосудистое стенозирование КА – у 75,9% больных ( $p_{1-2}=0,004$ ), у 24,1% больных выявлено поражение двух КА ( $p_{1-2}=0,76$ ). Медиана ОКИ в 1-й группе составила 3 балла (2;4), во 2-й группе – 10 баллов (8;11), при  $p=0,000$  (данные представлены как Me и 25p – 75p квартили распределения). В 1-й группе с ОКИ  $\leq 6$  баллов чаще встречалось стенозирование в передней нисходящей артерии (ПНА) – у 71,01% пациентов, во второй группе одинаково часто стенозы локализовались как в ПНА – у 96,5%, так и в правой коронарной артерии – у 96,5% больных.

При анализе результатов стресс-ЭхоКГ пробы в изучаемых группах отмечено выполнение нагрузки большей мощности в 1-й группе больных СС с ОКИ  $\leq 6$ , а во 2-й и 3-й группах данный показатель статистически значимо не отличался (таблица 1). Диагностически значимая депрессия наблюдалась у 54 пациентов (78,3%) 1-й группы и у 28 пациентов (97,1%) 2-й группы. Депрессия сегмента ST во 2-й группе составила 1,7 мм (1,5–1,9), что достоверно выше, чем в 1-й и 3-й группах больных ( $p_{1-2}=0,0001$ ). Эхокардиографические критерии индуцированной ишемии преобладали во 2-й группе больных: НЛС у 10 чел. (34,5%), снижение ФВ у 5 чел. (17,2%).

**ТАБЛИЦА 1.**  
Результаты показателей стресс-ЭхоКГ больных ИБС 1-й, 2-й и 3-й групп\*

Показатель	Группа 1 (ОКИ $\leq 6$ ) n = 69	Группа 2 (ОКИ > 6) n = 29	Группа 3 (Х-синд.) n = 23	Значение p <sub>1,2</sub>	Значение p <sub>1,3</sub>	Значение p <sub>2,3</sub>
Мощность нагрузки (Вт)	101 (75;125)	82 (75;100)	85 (75;100)	0,005	0,03	0,59
Метаболический эквивалент (MET)	5,5 (4,4;6,7)	4,9 (4,4;5,6)	5,02 (4,4;5,60)	0,08	0,23	0,89
Двойное произведение	173,5 (153;202)	148,4 (117;164)	185,1 (153;222)	0,001	0,28	0,003
Депрессия сегмента ST	1,2 (1,0;1,4)	1,7 (1,5;1,9)	1,3 (1,0;1,5)	0,000	0,55	0,001
Снижение ФВ	19 (28%)	14 (48%)	0	0,25	0	0
Нарушение локальной сократимости	8 (12%)	22 (76%)	5 (22%)	0,004	0,64	0,03

**Примечание:** \* – данные представлены как абс. число больных, (%); Me, квартили распределения (25p; 75p).

Как следует из представленных данных, в первом (начальном) периоде нагрузочной пробы, статистически значимые

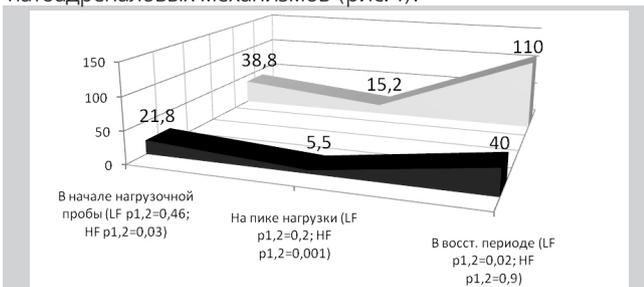
различия между группами были получены по значениям спектральных показателей HF, HFn и LFn (таблица 2). У больных всех групп преобладала симпатoadреналавовая активность, наиболее выраженная во 2-й группе с ОКИ>6, – 75,1 мс<sup>2</sup> (p<sub>1-2</sub>=0,46; p<sub>1-3</sub>=0,4; p<sub>2-3</sub>=0,3). Подобная тенденция соответствует данным других исследований [7, 17]. Однако, во 2-й группе отмечались наиболее высокие значения HF по сравнению с 1-й и 3-й группами больных, свидетельствующие об активности и парасимпатических влияниях (HF=61,1 мс<sup>2</sup>; p<sub>1-2</sub>=0,03, p<sub>2-3</sub>=0,001). Наиболее низкие значения HF в начальном периоде нагрузки зафиксированы в группе больных с КСХ (7,3 мс<sup>2</sup>; p<sub>1-3</sub>=0,01).

**ТАБЛИЦА 2.**  
Результаты анализа показателей ВРС в начале нагрузки (1), на пике максимальной нагрузки (2), в восстановительном периоде больных ИБС 1-й, 2-й и 3-й групп\*

Показатель	Группа 1 (ОКИ≤6) n = 69	Группа 2 (ОКИ>6) n = 29	Группа 3 (Х-синдр.) n = 23	Значение p1,2	Значение p1,3	Значение p2,3
HF(1)	21,8 (9,0;115,8)	61,1 (19,0;172,9)	7,3 (3,6;25,7)	0,03	0,01	0,001
LF(1)	38,8 (15,7;90,2)	75,1 (14,0;187,1)	37,1 (11,0;97,9)	0,46	0,4	0,3
LFn(1)	65,3 (41,7;76,3)	42,9 (36,3;67,0)	79,2 (56,6;89,1)	0,03	0,007	0,000
HFn(1)	34,7 (23,7;58,3)	57,1 (33,0;63,7)	20,8 (10,9;43,4)	0,03	0,007	0,000
LF/HF(1)	1,9 (0,7;3,2)	0,8 (0,6;2,0)	3,8 (1,3;8,1)	0,04	0,007	0,000
HFn(2)	32,7 (21,2;49,7)	66,8 (33,5;74,8)	26,1 (14,4;63,8)	0,001	0,7	0,006
LFn(2)	67,3 (50,3;78,8)	33,2 (25,2;66,5)	73,9 (36,2;85,6)	0,001	0,7	0,005
LFn(3)	66,9 (45,2;81,8)	53,4 (35,0;79,3)	75,1 (64,6;80,9)	0,09	0,05	0,004
HFn(3)	33,1 (18,2;54,8)	46,6 (20,7;65,0)	24,9 (19,1;35,4)	0,09	0,05	0,004

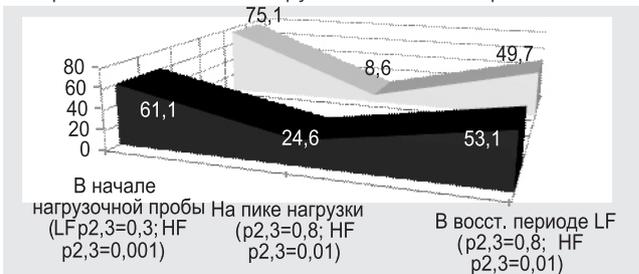
**Примечание:** \* – данные представлены как Me, квартили распределения (25p; 75p).

На пике нагрузки (второй период) во всех трех группах наблюдалось синхронное снижение активности и симпатических и парасимпатических показателей по сравнению с начальным периодом нагрузки, причем во второй группе начинает преобладать активность парасимпатического отдела ВНС (рис. 1–3). Различались исследуемые группы и по характеру восстановления вегетативных показателей в 3-м периоде пробы (рис. 1–3). Для пациентов первой группы была характерна устойчивая и выраженная активация симпатoadреналавовых механизмов (рис. 1).

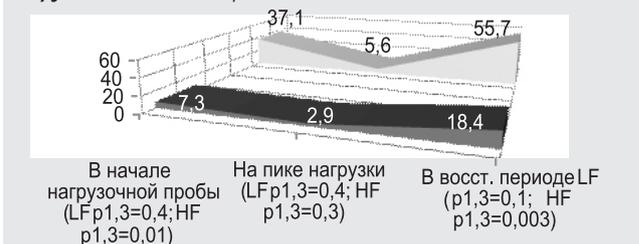


**РИС. 1.**  
Результаты динамики анализа спектральных показателей ВРС больных ИБС 1-й группы\* в ходе стресс-пробы с физической нагрузкой. \* – данные представлены как Me.

Во второй группе сохраняется превалирование вагусных влияний. У больных с КСХ (3-я группа) в восстановительном периоде отмечалась менее выраженная реактивация как симпатического, так и парасимпатического звеньев ВНС, по сравнению с 1-й и 2-й группами больных (рис. 3).



**РИС. 2.**  
Результаты динамики анализа спектральных показателей ВРС больных ИБС 2-й группы\* в ходе стресс-пробы с физической нагрузкой. \* – данные представлены как Me.



**РИС. 3.**  
Результаты динамики анализа спектральных показателей ВРС больных ИБС 3-й группы\* в ходе стресс-пробы с физической нагрузкой. \* – данные представлены как Me.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют об общей тенденции к преобладанию мощности симпатических частот во всех периодах пробы с физической нагрузкой у пациентов 1-й и 2-й групп. По данным патофизиологических исследований плотность адренергических нервных сплетений в коронарных сосудах в области атеросклеротической бляшки снижается вдвое [18]. В результате возникают зоны десимпатизации не только сосудистой стенки, но и прилежащих областей рабочего миокарда. В этих очагах повышается чувствительность миокарда к катехоламинам и снижается способность нейронов к их захвату, с чем, вероятно, связана усиленная адренергическая активация на фоне атеросклеротических изменений коронарных сосудов [10]. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют также о преобладании активности парасимпатической нервной системы на пике нагрузки и в восстановительном периоде у больных с наиболее тяжелым стенозированием КА. В данном случае активация парасимпатической нервной системы, оказывающая сосудорасширяющее действие, может иметь компенсаторный характер в условиях индуцированной нагрузкой ишемии миокарда.

Проведен корреляционный анализ спектральных показателей ВРС с трехсосудистым стенозированием КА. В начале нагрузочного периода выявлена положительная корреляция показателей HF и LF с трехсосудистым стенозированием, статистически значимая для парасимпатического компонента спектра, при  $r=0,21$  и  $p=0,04$  (таблица 3). На пике нагрузки все изучаемые показатели имели достоверную положительную корреляцию с трехсосудистым поражением коронарного русла (таблица 4).

ТАБЛИЦА 3.

Результаты корреляционного анализа показателей ВРС в начале нагрузочного периода с трехсосудистым поражением коронарного русла у больных ИБС (n=98) \*

Исследуемые параметры:	г, (ДИ)	р
ВРС/стеноз трёх сосудов		
LF(1)	0,13(0,26;-0,001)	0,19
LFn(1)	-0,16(0,002;-0,31)	0,11
HF(1)	0,21(0,4;-0,003)	0,04
HFn(1)	0,16(0,31;-0,002)	0,11
LF /HF(1)	-0,16(0,002;-0,32)	0,1

Примечание: \* – данные представлены в виде коэффициента корреляции (г), 95% доверительного интервала (ДИ) статистической значимости коэффициента корреляции (р).

ТАБЛИЦА 4.

Результаты корреляционного анализа показателей ВРС на пике нагрузки с трехсосудистым поражением коронарного русла у больных ИБС (n=98) \*

Исследуемые параметры:	г, (ДИ)	р
ВРС/стеноз трёх сосудов		
LF(2)	0,23(0,09;-0,51)	0,03
LFn(2)	0,21(0,47;-0,09)	0,04
HF(2)	0,23(0,51;-0,09)	0,03
HFn(2)	0,22(0,09;-0,50)	0,03
LF /HF(2)	0,22(0,51;-0,10)	0,02

Примечание: \* – данные представлены в виде коэффициента корреляции (г), 95% доверительного интервала (ДИ) статистической значимости коэффициента корреляции (р).

### Заключение

Анализ спектральных показателей ВРС на различных этапах стресс-теста с физической нагрузкой позволил оценить реальный динамический баланс нейровегетативных влияний на сердце и выявить морфо-функциональную зависимость атеросклероза КА и симпато-вагального баланса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Попов В.В., Фрицше Л.Н. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине. Украинский медицинский часопис. 2006. № 2 (52). С. 24-30.

2. Гриднев В.И. и др. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного ритма для повышения диагностической значимости нагрузочных проб. Вестн. С.-Петербург. ун-та. 2008. № 2. С. 18-31.

3. Stein P.K. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrocardiol. 2005. Vol. 16. P. 13-20.

4. Jouven X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1951-1958.

5. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Тюрин А.Ю. Роль вегетативной нервной системы в формировании острого инфаркта миокарда. Вестник аритмологии. 2005. № 39. С. 54-65.

6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицина, 2000. 624 с.

7. Bigger J.T. Power Law Behavior of RR-Interval Variability in Healthy Middle-Aged Persons, Persons With Recent Acute Myocardial Infarction and Patients With Heart Transplants. Circulation. 1996. Vol. 93. P. 2142-2151.

8. Малиани А. Физиологическая интерпретация спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма (HRV). Вестник аритмологии. 1998. № 9. С. 47-57.

9. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца. Вестник аритмологии. 2003. № 32. С. 15-23.

10. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. Клиническая информатика и телемедицина. 2004. № 1. С. 54-64.

11. Похачевский А.Л. Оценка функционального состояния по кардиоритмограмме при велоэргометрии. Физиология человека. 2007. Т. 33. № 6. С. 117-119.

12. American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. European Heart Journal. 1999. P. 53-78.

13. Bailon R. Analysis of heart rate variability during exercise stress testing using respiratory information. Biomedical Signal Processing and Control, Biomedical Signal Processing and Control. 2010. Vol. 5. P. 299-310.

14. Buccelletti E., Gilardi E., Scaini E., Galiuto L., Persiani R., Biondi A., Basile F., Silveri N.G. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. 2009. Vol. 13 (4). P. 299-307.

15. Киселёв А.Р. и др. Динамика мощности низко- и высокочастотного диапазонов спектра вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с различной тяжестью коронарного атеросклероза в ходе нагрузочных проб. Кардиология. 2008. № 3. С. 57-64.

16. Швалев В.Н. Адренергическая регуляция и некоторые проблемы сердечно-сосудистой патологии. Кардиология. 1988. № 8. С. 5-9.

17. Чазов Е.И. и др. Нарушение вегетативной регуляции при ишемии миокарда. Терапевтический архив. 1999. № 3. С. 14-19.