

С.В. Труфакин, Р.Г. Валеев, Л.И. Афтанас, В.А. Козлов

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск
ГУ НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск

Проведено исследование variability сердечного ритма (BCP) у больных бронхиальной астмой (БА) и ревматоидным артритом (РА) в сравнении со здоровыми контрольными испытуемыми (КИ) в условиях физиологического покоя, в ответ на эмоциональный стресс-тест и дыхательную пробу. Установлено, что в состоянии покоя у больных с БА обнаруживаются более высокие значения VLF% и снижение LF%, свидетельствующие соответственно об увеличении в механизмах регуляции метаболической компоненты и уменьшении симпатических влияний. В ответ на эмоциональный стрессор и дыхательную пробу больные БА демонстрируют сходную динамику — усиление парасимпатического контроля в регуляции, наряду со снижением симпатических влияний. Больные с РА характеризуются резким уменьшением мощности всего спектра, свидетельствующем о выраженной жесткости контура регуляции сердечной деятельности, общем снижении variability и парасимпатического контроля (снижение значений SDNN, RMSSD, pNN50, TF, HF) на фоне усиления метаболических влияний (увеличение VLF%). Относительное преобладание активности симпатического звена регуляции сердечной деятельности у больных РА обнаруживается в ответ на слабый лабораторный стрессор. Данные исследования свидетельствуют о наличии различных по характеру и степени выраженности проявлений вегетативной невропатии при БА и РА.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, variability сердечного ритма, спектры мощности, физиологический покой, эмоциональный стресс, здоровые испытуемые, бронхиальная астма, ревматоидный артрит

Введение

Variability сердечного ритма (BCP) является адекватным и высоко информативным диагностическим инструментом оценки и анализа состояния вегетативной нервной системы на доклинических и клинических стадиях заболеваний, связанных с нарушениями вегетативной регуляции [3, 5, 7, 14]. В последние годы увеличивается количество работ по исследованию BCP при психосоматических расстройствах с целью уточнения патогенетических предпосылок этих заболеваний. В ряду таких расстройств особое место занимают бронхиальная астма (БА) и ревматоидный артрит (РА), которые ассоциируются с нарушениями интегративных взаимоотношений между центральной нервной, вегетативной и иммунной системами. Сведения об особенностях вегетативной регуляции при этих заболеваниях немногочисленные и во многом противоречивые.

По данным анализа BCP, у больных с БА наблюдается общее снижение BCP [11], ослабление активности симпатического [10, 16] и/или повышение активности парасимпатического звена регуляции кардиоваскулярной активности [6, 10].

Больные со склонностью к возникновению клинических проявлений БА, демонстрируют гиперреактивность дыхательных путей, которая сопровождается повышением индекса парасимпатической модуляции BCP и большей его реактивностью в ответ на провокацию метахолином [15]. Ряд физических стрессоров (например резкое охлаждение) или даже некоторые формы релаксации, приводящие к усилению активности холинергических влияний в регуляции, приводят к ухудшению клинического состояния пациента [8]. В отношении особенностей BCP у больных РА данные крайне немногочисленные. В одном из ранних исследований отмечается системное нарушение целого ряда показателей BCP как при доклинических, так и клинических стадиях заболевания (SDNN, pNN50, LF, HF) [14]. В то же время в более поздних работах появились предположения о преобладании симпатических влияний в нейровегетативном контуре регуляции сердечной деятельности у больных РА [4, 12].

Одна из возможных причин неоднородности данных может заключаться в том, что в большинстве исследований оценка BCP производилась

только в состоянии покоя, без дополнительного использования адекватных функциональных проб, избирательно усиливающих активность симпатического и парасимпатического звеньев регуляции. В данной связи, целью настоящей работы явилось изучение методом частотно-спектрального анализа ВСР у больных с БА и РА особенностей вегетативной регуляции в состоянии физиологического покоя и при проведении функциональных нагрузочных тестов, позволяющих активировать симпатическое (эмоциональный стресс-тест) и парасимпатическое (дыхательная проба) звенья вегетативной регуляции.

Методика

В исследовании приняли участие больные с бронхиальной астмой (БА) смешанной формы (атопическая и инфекционно-зависимая), средней степени тяжести, в состоянии обострения ($n=31$, 9 мужчин и 22 женщины) и больные с ревматоидным артритом (РА) в стадии обострения ($n=21$, 2 мужчин и 19 женщин). Возраст больных обеих групп составлял 25-55 лет. Все больные находились в клинике ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Длительность заболевания составляла не менее двух лет. В период обследования больным БА и РА проводилась соответствующая стандартная медикаментозная терапия. В исследование не включались больные имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, центральной и периферической нервной систем. Группу контрольных испытуемых (КИ) составили сопоставимые по возрасту практически здоровые добровольцы ($n=20$, 6 мужчин и 14 женщин). Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ГУ НИИ физиологии СО РАМН и соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации 2000 г.

Предварительно, перед началом исследования у здоровых испытуемых и больных оценивали уровни личностной тревожности (STAI-t) Ч. Спилбергера, алекситимии (TAS-20), экстротверсии/интроверсии, нейротизма и психотизма (EPQ), депрессивности (BDI) и агрессивности (опросник Басс-Дарки). Напряженность и выраженность механизмов психологических защит (МПЗ) оценивали с помощью методики «Индекс жизненного стиля» Плутчика-Келлермана-Конте. У всех обследуемых ВСР изучали с использованием электрокардиографического комплекса «KARDi» (фирма «Медицинские компьютерные системы», Москва, Зеленоград). Регистрацию ЭКГ проводили в следующих условиях: 1) физиологический покой; 2) эмоциональный стресс-тест (вычитание цифр из заданного числа в быстром темпе); 3) дыхательная проба (глубокое дыхание в заданном ритме с частотой 6 дыхательных движений в минуту). Длительность регистрации ЭКГ для каждого экспериментального условия составляла 5 мин.

Методика регистрации и компьютерного анализа ВСР выполнялась в соответствии с принятыми международными стандартами [13]. В анализ включали только стационарные участки ЭКГ, свободные от артефактов. Показатели ВСР рассчитывались во временной и частотной областях. Во временной области: SDNN (мс) — квадратный корень дисперсии стандартного отклонения всех N-N интервалов; RMSSD (мс) — квадратный корень среднего значения квадратов разностей последовательных N-N-интервалов; pNN50 (%) — отношение интервалов N-N, отличающихся от соседних более чем на 50 мс, к общему числу интервалов N-N. В частотной области (метод быстрого преобразования Фурье) оценивали спектральную мощность (выраженную в мс^2) в следующих час-

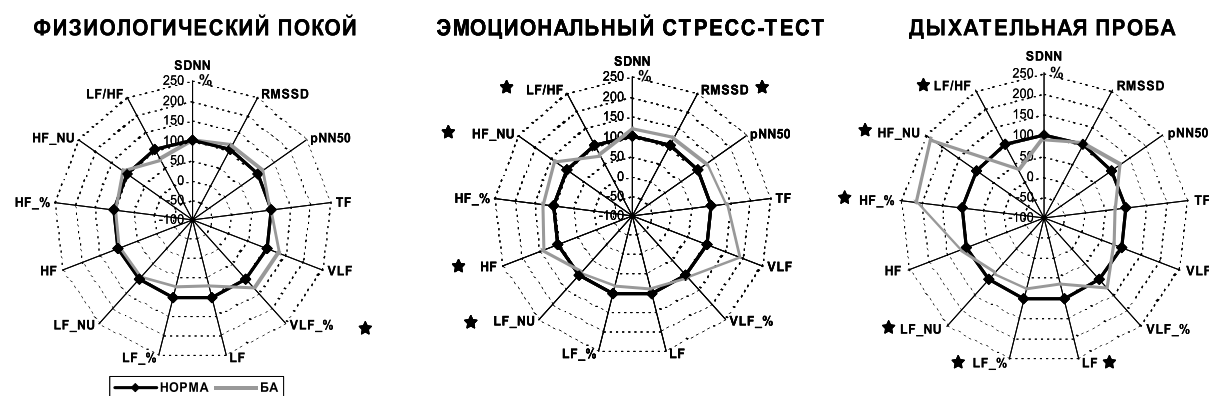


Рис. 1. Диаграмма распределения временных и частотных показателей вариабельности сердечного ритма у больных бронхиальной астмой (БА) в состоянии физиологического покоя, а также в процессе выполнения эмоционального стресс-теста и дыхательной пробы (в % по отношению к группе контрольных испытуемых — КИ).
 * — достоверность различий при $p < 0,05$

тотных диапазонах: сверхнизкочастотном (VLF, 0,0033-0,04 Гц), низкочастотном (LF, 0,04-0,15 Гц) и высокочастотном (HF, 0,15-0,4 Гц) диапазонах в натуральном, процентном и нормированном (nu) выражениях. Дополнительно рассчитывали показатель отношения низкочастотной к высокочастотной составляющих (LF/HF) спектра.

Полученные данные анализировали с помощью методов параметрической (t-тест Стьюдента) и непараметрической (тесты Вилкоксона и Мана-Уитни) статистики с использованием лицензионного статистического пакета.

Результаты

По данным психологического тестирования, эмоциональный профиль больных БА характеризовался повышенными уровнями нейротизма ($M_{KI}=8,33, m\pm 4,43$; $M_{BA}=11,81, m\pm 3,60$), ситуативной ($M_{KI}=37,27, m\pm 8,91$; $M_{BA}=44,84, m\pm 9,44$) и личностной ($M_{KI}=42,87, m\pm 8,62$; $M_{BA}=50,16, m\pm 7,82$) тревожности, депрессии ($M_{KI}=5,47, m\pm 3,89$; $M_{BA}=11,06, m\pm 5,82$) и алекситимии ($M_{KI}=41,47, m\pm 9,52$; $M_{BA}=53,42, m\pm 12,0$). Поведенческие стратегии больных БА отличались сниженными уровнями индекса физической агрессии ($M_{KI}=50,60, m\pm 14,87$; $M_{BA}=35,66, m\pm 16,01$), повышенными показателями обиды ($M_{KI}=29,47, m\pm 21,11$; $M_{BA}=47,03, m\pm 14,67$) и подозрительности ($M_{KI}=29,33, m\pm 22,65$; $M_{BA}=60,62, m\pm 18,22$), а также индекса враждебности ($M_{KI}=29,10, m\pm 19,55$; $M_{BA}=47,95, m\pm 14,27$), повышенной напряженностью защитных механизмов (все сравнения при $p<0,05$). В свою очередь, в эмоциональном профиле больных РА отмечались повышенные уровни личностной тревожности ($M_{KI}=42,87, m\pm 8,62$; $M_{PA}=49,81, m\pm 7,76$), депрессии ($M_{KI}=5,47, m\pm 3,89$; $M_{PA}=11,90, m\pm 8,09$) и алекситимии ($M_{KI}=41,47, m\pm 9,52$; $M_{PA}=52,71, m\pm 10,0$). Поведенческие стратегии больных РА отличались

сниженными уровнями физической агрессии ($M_{KI}=50,60, m\pm 14,87$; $M_{PA}=20,95, m\pm 12,97$) и индекса агрессии ($M_{KI}=51,26, m\pm 14,38$; $M_{PA}=37,14, m\pm 8,94$). В то же время, значимо более высокими оказались показатели вербальной агрессии ($M_{KI}=46,53, m\pm 19,78$; $M_{PA}=61,90, m\pm 18,80$), обиды ($M_{KI}=29,47, m\pm 21,11$; $M_{PA}=64,95, m\pm 10,95$), подозрительности ($M_{KI}=29,33, m\pm 22,65$; $M_{PA}=43,43, m\pm 17,90$), аутоагрессии ($M_{KI}=49,87, m\pm 21,15$; $M_{PA}=79,62, m\pm 14,72$), враждебности ($M_{KI}=0,23, m\pm 0,18$; $M_{PA}=0,35, m\pm 0,19$) и индекса враждебности ($M_{KI}=29,10, m\pm 19,55$; $M_{PA}=63,43, m\pm 10,29$). Повышенными также оказались показатели защитных механизмов — регрессии ($M_{KI}=0,19, m\pm 0,15$; $M_{PA}=0,36, m\pm 0,16$) и проекции ($M_{KI}=0,29, m\pm 0,26$; $M_{PA}=0,67, m\pm 0,18$) (все сравнения при $p<0,05$).

Результаты анализа ВСР в состоянии физиологического покоя у больных с БА по сравнению с КИ обнаруживают более высокие значения VLF% и снижение LF%, что свидетельствует соответственно об увеличении в механизмах регуляции метаболической компоненты и уменьшении симпатических влияний. В ответ на эмоциональный стресс-тест больные БА демонстрируют усиление парасимпатического контроля в регуляции (достоверно большие значения RMSSD, HF и HFnu, сниженные значения LF/HF), наряду со снижением симпатических влияний (уменьшение LFnu). В процессе выполнения дыхательной пробы наблюдается сходная динамика — усиление в регуляции парасимпатического контроля (рост HF%, HFnu, снижение LF/HF) наряду с ослаблением симпатических влияний (уменьшение LF, LF%, LFnu) (Рис. 1).

В процессе сравнительного анализа данных ВСР между КИ и больными с РА прежде всего необходимо отметить у больных резкое уменьшение мощности спектра и ослабление холинергических

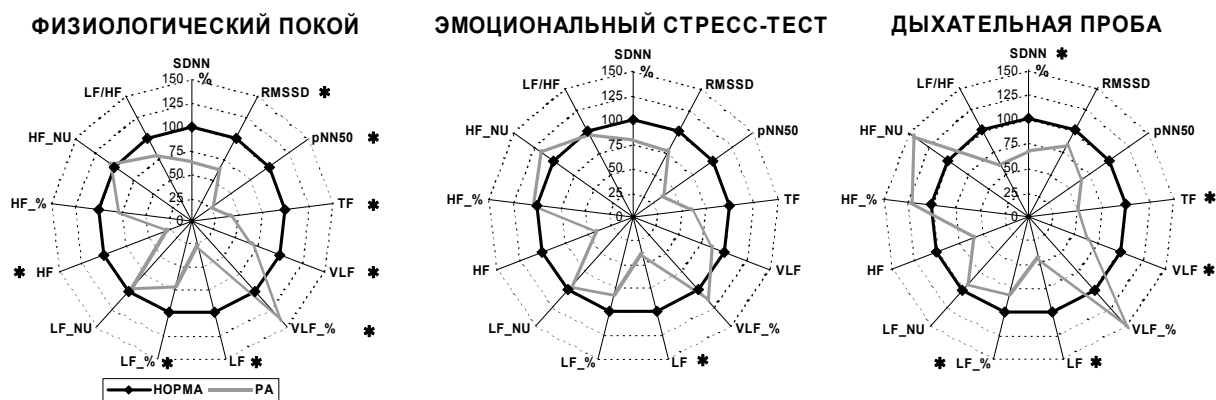


Рис. 2. Диаграмма распределения временных и частотных показателей вариабельности сердечного ритма у больных ревматоидным артритом (РА) в состоянии физиологического покоя, а также в процессе выполнения эмоционального стресс-теста и дыхательной пробы (в % по отношению к группе контрольных испытуемых — КИ).

* — достоверность различий при $p<0,05$

влияний, свидетельствующие о выраженной жесткости контура регуляции сердечной деятельности. И действительно, уже в состоянии физиологического покоя больные демонстрируют общее снижение variability и парасимпатического контроля (снижение значений SDNN, RMSSD, PNN50, TF, HF) на фоне усиления метаболических влияний (увеличение VLF%) (Рис. 2). Эмоциональный стресс тест и дыхательная проба не приводят к существенным изменениям картины межгрупповых различий.

Между тем, данные о внутригрупповой динамике показателей ВСР в ответ на эмоциональный стрессор по сравнению с состоянием покоя (Рис. 3) свидетельствуют о наибольшем относительном усилении активности симпатического звена регуляции у больных РА ($LF_{\text{физ.покой}} = 322,29 \pm 367,49 \text{ мс}^2$, $LF_{\text{стресс-тест}} = 654,86 \pm 323,65 \text{ мс}^2$, увеличение на 203,14%; $LF/HF_{\text{физ.покой}} = 1,61 \pm 1,09$, $LF/HF_{\text{стресс-тест}} = 3,96 \pm 2,92 \text{ мс}^2$, увеличение на 246,15%). У КИ увеличение этих показателей было наименее выраженным ($LF_{\text{физ.покой}} = 1193,89 \pm 1016,03 \text{ мс}^2$, $LF_{\text{стресс-тест}} = 1669,58 \pm 1960,44 \text{ мс}^2$, увеличение на 139,84%; $LF/HF_{\text{физ.покой}} = 2,05 \pm 1,71$, $LF/HF_{\text{стресс-тест}} = 4,10 \pm 1,79 \text{ мс}^2$, увеличение на 200,26%), а у больных БА их значения занимали промежуточное положение ($LF_{\text{физ.покой}} = 820,29 \pm 546,27 \text{ мс}^2$, $LF_{\text{стресс-тест}} = 1449,90 \pm 843,27 \text{ мс}^2$, увеличение на 176,75%; $LF/HF_{\text{физ.покой}} = 1,47 \pm 1,54$, $LF/HF_{\text{стресс-тест}} = 2,92 \pm 1,77 \text{ мс}^2$, увеличение на 198,68%). Тем самым, у больных РА в ответ на слабый лабораторный стрессор, возникает относительное преобладание активности симпатического звена регуляции сердечной деятельности на фоне изначально самых низких показателей ВСР.

Обсуждение полученных результатов

В нашем наблюдении психологически больные с БА характеризовались повышенными уровнями личностной тревожности, депрессии, алексити-

мии, враждебности, обиды и подозрительности в сочетании с низко адаптивными механизмами психологических защит в виде регрессии и проекции. Отмеченные нарушения в совокупности формируют синдром психоэмоционального напряжения. Наши данные согласуются с результатами других авторов в том, что повышенная тревожность и невротическое развитие являются характерными психологическими особенностями больных БА [18]. Психологический статус этих пациентов, вне зависимости от фазы заболевания, близок к психологическому статусу пациентов с психическими расстройствами невротического уровня (тревожное или тревожно-депрессивное расстройства). Об актуализации у больных с БА когнитивных элементов тревоги свидетельствуют полученные нами ранее результаты анализа биоэлектрической активности мозга об асимметричном функциональном сдвиге в сторону относительно большей активности передних и задних отделов коры левого полушария по сравнению с правым [1]. Оценки нейровегетативного статуса по данным ВСР, указывающие на относительное преобладание у больных БА активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, также согласуются с особенностями вегетативной регуляции, наблюдаемыми при тревожных расстройствах невротического уровня [18].

У пациентов с РА, наряду с характерным для больных с БА повышением уровней личностной тревожности, депрессии и алекситимии, ключевой особенностью психологического статуса является аутоагрессия (т.е., изменение нормальной направленности агрессии «внутрь», на себя). А в сочетании с такими дезадаптивными механизмами психологических защит как проекция, регрессия, реактивное образование и отрицание у пациентов формируется картина хронического внутриличностного стресса. В свою очередь,

РЕАКЦИЯ НА ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС-ТЕСТ

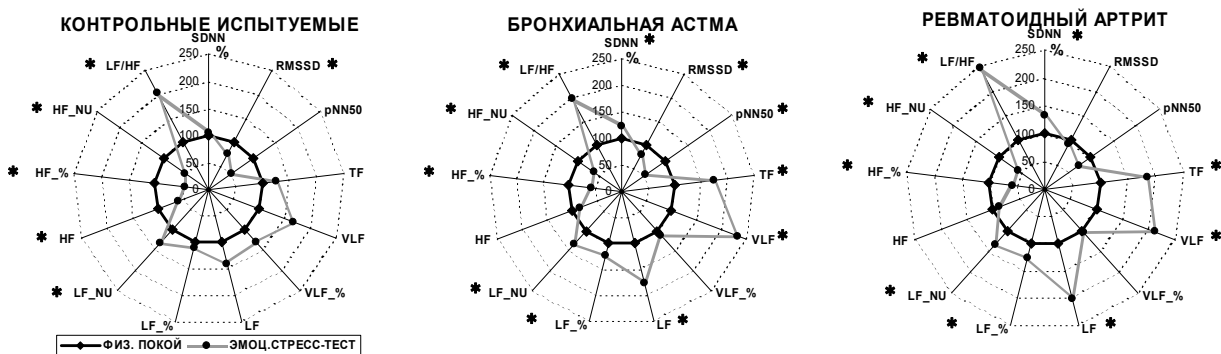


Рис. 3. Диаграмма распределения временных и частотных показателей variability сердечного ритма у контрольных испытуемых (КИ), больных бронхиальной астмой (БА) и ревматоидным артритом (РА) в ответ на эмоциональный стресс тест по сравнению с состоянием покоя (в %). * — достоверность различий при $p < 0,05$

внутриличностный стресс является одним из пусковых или предрасполагающих факторов в развитии РА. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные о дифференцированном влиянии различных типов стресса на клиническое течение РА и повышенную стресс-реактивность больных РА в ответ на малые стрессоры, связанные с повседневными жизненными событиями [17]. Хроническая аутоагрессия у больных с РА приводит к выраженным изменениям в активности мозговых регулирующих систем и отражается в ограничении их гибкости, пластичности и адаптивности [2]. Аналогичная картина наблюдается и на уровне вегетативной регуляции — тотальное подавление спектра ВСР и резкое ослабление холинергических влияний, в сочетании с относительным преобладанием симпатикотонии, свидетельствует о жесткости контура регуляции сердечной деятельности, его «метаболизации» и формировании выраженной вегетативной невропатии.

В целом полученные данные демонстрируют, что вегетативная нервная система осуществляет важный вклад в патогенез БА и РА, тесно ассоциируясь с особенностями регуляции кардиоваскулярной активности. Данные настоящего исследования свидетельствуют о наличии различных по характеру и степени выраженности проявлений вегетативной невропатии при БА и РА. Становится очевидным, что для повышения эффективности комплексной терапии этих больных необходимо учитывать особенности их нейровегетативного профиля. Такой подход позволит формировать более эффективные программы направленной коррекции с использованием как фармакологических агентов селективного действия, так и современных методов функциональной реабилитации [9].

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM REGULATORY MECHANISMS IN PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISEASES: BRONCHIAL ASTHMA AND RHEUMATOID ARTHRITIS

S.V. Trufakin, R.G. Valeev, L.I. Aftanas,
V.A. Kozlov

Heart rate variability (HRV) was studied in healthy control and patients with bronchial asthma (BA) and rheumatoid arthritis (RA) under controlled rest and during emotional stress-test and respiratory test. It was revealed that under controlled rest patients with BA manifested higher value of VLF% and reduction of LF%, that accordingly evidence about increase of metabolic component in regulation mechanisms and decrease of sympatic influences. In response to emotional stressor and respiratory test, patient with BA demonstrated similar dynam-

ics — increase of parasympatic control and decrease of sympatic influences. Patients with RA displayed sharp decrease of power spectrum of HRV, total decrease of variability and parasympatic control (lower value of SDNN, RMSSD, pNN50, TF, HF) on a background of increase metabolic influences (higher value of VLF%). The relative prevalence of sympatic activity in regulation of cardiac function in patient with RA was revealed in response on the weak laboratory stressor. Our data suggest that patients with BA and RA have manifestations of vegetative neuropathies with different characters and degrees of activity.

Литература

1. Анализ биоэлектрической активности головного мозга в условиях физиологического покоя и отрицательной эмоциональной активации у больных с психосоматическими расстройствами: (I) бронхиальная астма / Р.Г. Валеев, С.В. Труфакин, В.В. Лещинская, М.И. Леонова, Л.И. Афтанас, В.А. Козлов // Бюлл. СО РАМН. — 2005. — № 3. — С. 52-58.
2. Анализ биоэлектрической активности головного мозга в условиях физиологического покоя и отрицательной эмоциональной активации у больных с психосоматическими расстройствами: (II) ревматоидный артрит / С.В. Труфакин, Р.Г. Валеев, В.В. Лещинская, А.Э. Сизиков, Л.И. Афтанас, В.А. Козлов // Бюлл. СО РАМН. — 2005. — № 3. — С. 59-64.
3. Анализ вариабельности ритма сердца при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 1-23.
4. Малышева О.А. Изучение нервной регуляции сердечного ритма у больных ревматоидным артритом и рассеянным склерозом / О.А. Малышева, С.В. Труфакин, В.С. Ширинский // Терапевтический архив. — 2002. — № 10. — С. 48-51.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов В.М. — Иваново. — 2002. — 290 с.
6. Скаврорский В.И. Состояние автономной нервной системы у больных бронхиальной астмой / В.И. Скаврорский, Л.Н. Батвинкова, М.М. Чирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 2. — С. 50-51.
7. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А.Н. Флейшман — Новосибирск: Изд-во СО РАМН. — 1999. — 263 с.
8. Airflow and autonomic responses to stress and relaxation in asthma: the impact of stressor type / D. Aboussafy, T.S. Campbell, K. Lavoie, F.E. Aboud, B. Ditto // Int. J. Psychophysiol. — 2005. — Vol. 57 (3). — P. 195-201.
9. Biofeedback treatment for asthma / P.M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo, S.E. Lu, A. Scardella, M. Siddique, R.H. Habib // Chest. — 2004. — Vol. 126 (2). — P. 352-361.
10. Du J. A study of heart rate variability in asthma / J. Du, J. He, Y. Wang // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2001. — Vol. 24 (12). — P. 744-745.

11. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children / N. Kazuma, K. Otsuka, I. Matsuoka, M. Murata // *Chronobiol. Int.* — 1997. — Vol. 14 (6). — P. 597-606.
12. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis / H. Evrengul, D. Dursunoglu, V. Cobankara, B. Polat, D. Selec, S. Kabukcu, A. Kaftan, E. Semiz, M. Kilic // *Rheumatol. Int.* — 2004. — Vol. 24 (4). — P. 198-202.
13. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart. J.* — 1996. Vol. 17. P. 354-381.
14. *Lagana B.* Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders / B. Lagana, R. Gentile, C. Vella // *Recenti Prog. Med.* — 1997. — Vol. 88 (12). — P. 579-584.
15. Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge / A. Pichon, C. de Bisschop, V. Diaz, A. Denjean // *Chest.* — 2005. — Vol. 127 (1). — P. 23-29.
16. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma / C.S. Garrard, A. Seidler, A. McKibben, L.E. McAlpine, D. Gordon // *Clin. Auton. Res.* — 1992. — Vol. 2 (2). — P. 105-111.
17. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach / J.G. Walker, G.O. Littlejohn, N.E. McMurray, M. Cutolo // *Rheumatology.* — 1999. — Vol. 38. — P. 1050-1057.
18. *Wright R.J.* Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach / R.J. Wright, M. Rodriguez, S. Cohen // *Thorax.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1066-1074.