

На правах рукописи

ВАСЕМАЗОВА

Екатерина Николаевна

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПОСРЕДСТВОМ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

14.01.11 Нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель **Повереннова Ирина Евгеньевна,**
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:** **Якупов Эдуард Закирзянович,**
доктор медицинских наук, профессор;
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; кафедра неврологии и
нейрохирургии; заведующий кафедрой

Воскресенская Ольга Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор;
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
университет); кафедра неврологии и нейрохирургии;
профессор кафедры

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский
университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.04 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте www.sgmtu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Цереброваскулярные заболевания – одна из наиболее актуальных и приоритетных проблем современной медицины. С увеличением продолжительности жизни отмечается значительный рост цереброваскулярной патологии, в частности, хронической ишемии головного мозга, с четкой корреляцией между дисфункцией сердечно-сосудистой и других висцеральных систем организма и ухудшением состояния и функционирования центральной нервной системы (Гусев Е.И. и соавт., 2015; Путилина М.В., 2016; Воскресенская О.Н. и соавт., 2017; Суслина З.А. и соавт., 2017; Федин А.И. и соавт., 2018; Collias A. et al., 2016; Keenan W. et al., 2017).

Синдром вегетативной дисфункции в настоящее время рассматривается как коморбидная патология хронической ишемии головного мозга, сопровождающая ее по мере развития (Вейн А.М. и соавт., 2010; Воробьева О.В., 2011; Mathias C.J., Bannister R., 2013; Avetisyan E. et al., 2018). С увеличением возраста у пациента происходит градация вегетативной дисфункции. Изменения, происходящие в вегетативной нервной системе, предшествуют возникающим впоследствии неврологическим нарушениям и служат проявлением дезадаптивных реакций (Якупов Э.З., Налбат А.В., 2014; Мякотных В.С. и соавт., 2017; Чутко Л.С. и соавт., 2018; Pohontsch N.S. et al., 2018; Liang S. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования. Синдром вегетативной дисфункции при хронической ишемии мозга проявляется преимущественно вегетативными симптомами и эмоциональными нарушениями. Клинические проявления вегетативной дисфункции и их диагностика достаточно субъективны, поскольку базируются на ощущениях самого пациента. В этой связи вопросы диагностики и объективизации нарушений вегетативных функций при хронической ишемии головного мозга приобретают особую актуальность.

Для диагностики вегетативной дисфункции используется метод исследования вариабельности ритма сердца, что также способствует подбору адекватной терапии и оценке эффективности проводимого лечения (Яблчанский Н.И. и соавт., 2010; Демин Д.Б. и соавт., 2017; Bilchick K.C., Berger R.D., 2006; Al-

Qudah Z.A. et al., 2015; Mortan L. et al., 2017). Кардиоинтервалография применяется во многих областях медицины, в том числе и в неврологии. Позволяя объективизировать состояние вегетативного статуса, кардиоинтервалография является адекватным методом диагностики изменений вегетативной нервной системы при хронической ишемии головного мозга (Бабунц И.В. и соавт., 2011; Баевский Р.М. и соавт., 2014; Якупов Э.З. и соавт., 2015; Riganello F. et al., 2019).

Цель исследования: улучшить диагностику вегетативных нарушений у пациентов с различными стадиями хронической ишемии головного мозга и разных возрастных групп, используя оценку вариабельности ритма сердца.

Задачи исследования

1. Провести комплексное неврологическое исследование для выявления нарушений со стороны вегетативной нервной системы у пациентов с различными стадиями хронической ишемии головного мозга разных возрастных групп.

2. Определить возможности кардиоинтервалографии как метода объективной диагностики и оценки наличия и выраженности вегетативной дисфункции при хронической ишемии головного мозга.

3. Проанализировать клинические и инструментальные данные исследования вегетативной функции при различных стадиях хронической ишемии мозга.

4. Дать оценку состояния вегетативной нервной системы при различных стадиях хронической ишемии мозга. Разработать математические модели прогнозирования развития вегетативных нарушений при хронической ишемии мозга.

Научная новизна исследования. На основании комплексного обследования с использованием нейропсихологического тестирования и компьютерной кардиоинтервалографии проведено исследование нарушений вегетативной функции у больных с хронической ишемией головного мозга. Проведены сравнительные исследования у пациентов с I, II, III стадиями хронической ишемии мозга, относящихся к разным возрастным группам (пожилые, старческого возраста, долгожители). Дана оценка эффективности кардиоинтервалографии в диагностике и объективизации вегетативных нарушений при хронической ишемии мозга, а

также в определении динамики состояния вегетативной нервной системы. Разработаны математические модели вероятности развития вегетативных нарушений в зависимости от стадии хронической ишемии мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы. В клинической картине хронической ишемии мозга у пациентов старших возрастных групп необходимо выявлять и учитывать комплекс нарушений со стороны вегетативной нервной системы. Результаты исследования показали, что компьютерная кардиоинтервалография способствует объективной диагностике и оценке вегетативных нарушений у пациентов с различными стадиями хронической ишемии мозга, является эффективной функциональной методикой, которая может быть использована для диагностики и оценки динамики вегетативного статуса у больных с хронической ишемией головного мозга. Разработанные математические модели способствуют диагностике вегетативных нарушений при хронической ишемии мозга и объективной оценке ее течения.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных о механизмах развития, клинических проявлениях и диагностике вегетативных нарушений у лиц с различными стадиями хронической ишемии мозга и различных возрастных групп. Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного ретроспективного исследования с использованием клинических, электрофизиологических и статистических методов. В исследование включено 157 пациентов с хронической ишемией головного мозга. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SPSS для Windows (версия 15.0, SPSS, Chicago IL). В качестве метода оценки наличия и выраженности вегетативных нарушений у исследованных больных применен метод логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Симптомокомплекс вегетативных нарушений является частью клинической картины хронической ишемии головного мозга. Выраженность вегетативных

нарушений увеличивается с нарастанием тяжести заболевания и возраста пациентов.

2. Оценка вариабельности ритма сердца – адекватный метод объективной диагностики вегетативных нарушений при хронической ишемии мозга. Динамика показателей вариабельности ритма сердца может служить критерием эффективности проводимой терапии.

3. По данным кардиоинтервалографии, при прогрессировании хронической ишемии мозга наблюдается тенденция в сторону возрастания вариативности сердечного ритма с преобладанием автономной регуляции на фоне выраженной децентрализации при физических нагрузках, что свидетельствует о развитии напряженности функционирования симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы с последующим истощением симпатикотонического звена и «срывом» надсегментарного уровня регуляции с преобладанием парасимпатикотонии.

Личное участие автора в получении результатов. Диссертантом лично сформулирована основная идея и разработан дизайн исследования, получены научные результаты, изложенные в диссертации. На всех этапах работы самостоятельно проведено неврологическое обследование всех больных, выполнен анализ полученных данных и их статистическая обработка, оформлен текст научных публикаций и диссертации. На основании проведенного исследования и полученных результатов достоверно обоснованы выводы и представлены практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов в ходе исследования основывается на изучении и глубоком анализе фактического материала и использовании высокоинформативных методов клинического и инструментального исследования с применением критериев доказательной медицины.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн, неврологического отделения

Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и практических занятиях со студентами лечебно-профилактического и педиатрического факультетов, с ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения работы доложены на ежегодной Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения. Молодые ученые XXI века – от идей к практике» (Самара, 2014 – 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Интервенционная неврология» (Тольятти, 2017), IV научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинической помощи» (Тольятти, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Тольяттинская осень» (Тольятти, 2019).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 15 рисунками. Указатель литературы содержит 308 источников, из них 163 отечественных и 145 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах исследования 157 пациентов с хронической ишемией головного мозга. Все больные находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн. Среди исследованных было 85 мужчин (54,1%) и 72 женщины (45,9%) в возрасте от 60 до 95 лет (средний возраст составил $72,3 \pm 0,38$ лет). В соответствии с классификацией ВОЗ (1963), пациентов пожилого возраста (60-74

года) было 57 (36,3%), старческого возраста (75-89 лет) – 56 (35,7%), долгожителей (90 лет и более) – 44 (28,0%) (табл. 1).

Мужчин в возрасте 60-74 лет было 31 (19,7%), 75-89 лет – 30 (19,1%), в возрасте 90 лет и старше – 24 (15,3%). Средний возраст мужчин, вошедших в исследование, был $75,0 \pm 11,6$ лет. Женщины пожилого возраста составили 26 (16,6%) наблюдений, старческого возраста – 26 (16,6%), долгожителей среди женщин было 20 (12,7%). Средний возраст женщин был $76,8 \pm 9,9$ лет.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу к моменту обследования

Возраст в годах	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
60-74 года (пожилой возраст)	31	19,7	26	16,6	57	36,3
75-89 лет (старческий возраст)	30	19,1	26	16,6	56	35,7
90 лет и старше (долгожители)	24	15,3	20	12,7	44	28,0
Итого	85	54,1	72	45,9	157	100,0

У всех исследованных больных была диагностирована хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН (Максудов Г.А., 1975, Шмидт Е.В., 1985). Диагноз ХИМ каждому пациенту ставился согласно международным критериям на основании проведенного клинического и дополнительных методов обследования (Суслина З.А. и соавт., 2017). В лечении ХИМ использовали стандартную медикаментозную терапию (антигипертензивные, гиполипидемические, дезагреганты, сосудистые, метаболические, нейропротекторные препараты, витамины), физиотерапию, медико-психологическую реабилитацию.

Комплексное исследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза заболевания, истории жизни пациента, клинико-неврологическое обследование с проведением нейропсихологического тестирования, исследование состояния вегетативной нервной системы, проведение компьютерной кардиоинтервалографии.

Для анализа variability ритма сердца (BPC) применяли аппарат РИТМ-МЭТ, предназначенный для комплексного исследования функций вегетативной нервной системы (ВНС). Вегетативный статус изучали по анализу variability ритма сердца по пятиминутным записям кардиоинтервалограммы (КИГ) в состоянии расслабленного бодрствования в положении лежа после 15 минут адаптации и при проведении ортостатической пробы. Исследовали спектральные характеристики ритма сердца, которые позволяют выделить периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и оценить количественно их вклад в общую динамику ритма.

При статистическом анализе данные оценивали с помощью программного обеспечения SPSS для Windows (версия 15.0, SPSS, Chicago IL). Для оценки характера распределения данных использовали графический метод и метод Шапиро-Уилка.

Для построения математических моделей применяли метод логистической регрессии, включающий результаты кардиоинтервало-графического обследования сравниваемых групп. В качестве переменных уравнения выбирали предикторы с высоким уровнем значимости в предлагаемой модели. Многофакторный дисперсионный анализ применяли при соответствии данных нормальному распределению.

Результаты исследования

В табл. 2 представлено распределение исследованных больных по группам в зависимости от стадии ХИМ. Пациентов с I стадией ХИМ было 60 (33 мужчины и 27 женщин), со II стадией ХИМ – 59 (32 мужчины и 27 женщин), с III стадией ХИМ – 38 (20 мужчин и 18 женщин).

Таким образом, прямой пропорциональной зависимости возраста и стадии ХИМ не прослеживается, но отмечается четкая тенденция к нарастанию проявлений ХИМ по мере увеличения возраста пациентов.

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от стадии хронической
ишемии головного мозга**

Стадии хронической ишемии головного мозга	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I стадия	33	21,0	27	17,2	60	38,2
II стадия	32	20,4	27	17,2	59	37,6
III стадия	20	12,7	18	11,5	38	24,2
Итого	85	54,1	72	45,9	157	100,0

В табл. 3 представлено распределение исследованных больных в зависимости от возраста и стадии ХИМ.

Таблица 3

**Распределение исследованных больных в зависимости от возраста
и стадии хронической ишемии мозга**

Стадия хронической ишемии головного мозга	Возрастная группа пациентов						Всего	
	Пожилые		Старики		Долгожители		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
I стадия	31	19,7	29	18,5	-	-	60	38,2
II стадия	19	12,1	19	12,1	21	13,4	59	37,6
III стадия	7	4,5	8	5,1	23	14,6	38	24,2
Итого	57	36,3	56	35,7	44	28,0	157	100,0

У всех исследованных больных были выявлены различные сопутствующие заболевания: атеросклероз сосудов головного мозга, стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет II типа, хронический гастродуоденит, деформирующий спондилез и спондилоартроз и др. У каждого пациента отмечалось от 2 до 5 сопутствующих заболеваний.

Пациенты с I стадией ХИМ, среди которых были лица пожилого (31/60) и старческого (29/60) возраста, жаловались на головную боль, головокружение несистемного характера, шум в голове, снижение памяти, раздражительность, эмоциональную лабильность, нарушения сна, общую астенизацию и др. При осмотре выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика. Пациенты со II стадией ХИМ, среди которых были пожилые (19/59), старческого возраста (19/59)

и долгожители (21/59), кроме жалоб имели, как правило, один или два неврологических синдрома: амиостатический, пирамидный, псевдобульбарный, вестибуло-атактический и др. При оценке когнитивной функции в этой группе отмечено умеренное снижение когнитивной деятельности. Пациенты с III стадией заболевания (7/38 пожилых, 8/38 старческого возраста и 23/38 долгожителя) имели два и более неврологических синдромов, а также значительное снижение когнитивных функций и снижение критики к своему состоянию. Исследование по шкале Цунга показало отсутствие депрессии при I стадии ХИМ, при II стадии – легкое депрессивное расстройство, при III стадии ХИМ – умеренное депрессивное расстройство. Исследование уровня тревоги и депрессии по шкале HADS выявило усиление тревожно-депрессивных проявлений по мере нарастания стадии ХИМ. У пациентов с I стадией ХИМ отмечалось только состояние тревоги, при II и III стадиях присоединялись депрессивные проявления. При МРТ головного мозга признаки церебральной атрофии выявлены в 62,4% наблюдений, очаговые изменения вещества мозга в виде лейкоареоза и расширения периваскулярных пространств отмечены у всех 157 пациентов. Ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола выявляло эндотелиальную дисфункцию и признаки атеросклероза внечерепных и внутричерепных артерий. Данные дополнительных методов исследования подтверждали клинический диагноз хронической ишемии мозга.

У больных с хронической ишемией головного мозга наряду с неврологическими соматическими нарушениями отмечены вегетативные нарушения, нарастающие соответственно степени выраженности ХИМ. При опросе пациенты предъявляли жалобы на различные вегетативные нарушения, выраженность которых нарастала в зависимости от стадии ХИМ. Превалирующими жалобами были лабильность артериального давления у 150 пациентов (95,5%); снижение работоспособности, быстрая утомляемость у 142 пациентов (90,4%); сердцебиение, «перебои» в работе сердца у 131 пациента (83,4%); покраснение или побледнение кожных покровов у 97 пациентов (61,8%); чувство нехватки воздуха у 87 пациентов (55,4%).

Среди вегетативных нарушений можно условно выделить позитивные (симптомы «раздражения» или симпатикотонические проявления) и негативные (симптомы «выпадения» или парасимпатическое превалирование). Симптомы «раздражения» могут свидетельствовать о компенсаторной активации симпатического отдела вегетативной регуляции и «напряжении» этих слабеющих механизмов ВНС, особенно на начальных стадиях ХИМ. Полученные данные свидетельствуют о преобладании симпатикотонической направленности регуляции ВНС у пациентов с I стадией ХИМ с уменьшением ее выраженности во II и особенно в III стадии ХИМ. Негативные симптомы можно рассматривать как «симптомы выпадения» симпатического звена с преобладанием парасимпатикотонической направленности вегетативной регуляции. Отмечается увеличение количества больных с преобладанием парасимпатикотонии от I стадии к III стадии ХИМ, что свидетельствует об истощении и снижении активности симпатического звена вегетативной регуляции по мере нарастания проявлений ХИМ.

При обследовании пациентов с ХИМ проводили определение типа конституции (Черноруцкий М.В., 1927). В результате проведенного исследования выявлено, что среди пациентов с I стадией ХИМ астенический тип наблюдался у 7 больных (11,7%), у 22 пациентов отмечен нормостенический тип (36,7%), в 31 наблюдении (51,6%) – гиперстенический тип конституции. При II стадии ХИМ астенический тип наблюдался у 9 пациентов (15,3%); нормостенический тип – у 27 (45,8%); гиперстенический – у 23 больных (38,9%). При III стадии ХИМ астенический тип наблюдался у 4 пациентов (10,5%); у 8 пациентов (21,1%) – нормостенический тип; у 26 пациентов (68,4%) – гиперстенический тип (табл. 4.).

Методикой, позволяющей объективизировать состояние вегетативного статуса, является кардиоинтервалография. Посредством КИГ определяется эйтонический, симпатикотонический или парасимпатикотонический типы вегетативной регуляции. При проведении КИГ у исследованных больных были получены результаты, представленные в табл. 5.

Таблица 4

Распределение больных по стадиям ХИМ и типу конституции

Стадия ХИМ Конституциональный тип	I стадия		II стадия		III стадия		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астенический	7	11,7	9	15,3	4	10,5	20	12,7
Нормостенический	22	36,7	27	45,8	8	21,1	57	36,3
Гиперстенический	31	51,6	23	38,9	26	68,4	80	51,0
Итого	60	100,0	59	100,0	38	100,0	157	100,0

Таблица 5

Распределение исследованных больных по стадиям ХИМ и преобладающему типу вегетативной регуляции по данным кардиоинтервалографии

Стадия ХИМ Преобладающий тип вегетативной регуляции	I стадия ХИМ (n = 60)		II стадия ХИМ (n = 59)		III стадия ХИМ (n = 38)		Всего (n = 157)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эйтонический	21	35,0	7	11,8	6	15,8	34	21,6
Симпатикотонический	39	65,0*	24	40,6	4	10,5	67	42,7
Парасимпатикотонический	-	-	28	47,6	28	73,7*	56	35,7
Итого	60	100,0	59	100,0	38	100,0	157	100,0

Примечание: * – $p < 0,01$

У пациентов с I стадией ХИМ эйтонический тип вегетативной регуляции отмечен в 21 наблюдении (35,0%), симпатикотонический тип – в 39 (65,0%).

При II стадии ХИМ эйтонический тип выявлен у 7 пациентов (11,9%), симпатикотонический – у 24 (40,7%), парасимпатикотонический тип – у 28 больных (47,5%). При III стадии ХИМ эйтонический тип определен у 6 пациентов (15,8%), симпатикотонический тип – у 4 (10,5%), парасимпатикотонический тип – в 28 наблюдениях (73,7%). Полученные различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

Таким образом, симпатикотонический тип регуляции вегетативной нервной системы выступает как наиболее ранний предиктор вегетативного дисбаланса наряду с эмоциональными нарушениями и тревогой у пациентов с I стадией ХИМ и преобладает над парасимпатикотоническим и эйтоническим типами вегетативной регуляции. При II стадии происходит нарастание выраженности парасимпатикотонических влияний ВНС, отмечается наличие

симпатикотонического и эйтонического типов регуляции ВНС. Среди нарушений психоэмоционального фона наряду с тревожными отмечаются расстройства депрессивного круга. При III стадии ХИМ отмечается преобладание парасимпатикотонического типа вегетативной регуляции по сравнению с симпатикотоническим и эйтоническим типами. Таким образом, висцерально-вегетативные нарушения при ХИМ нарастают соответственно степени выраженности соматической и неврологической патологии.

В 1996 году были изложены «Стандарты Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии» к проведению кардиоинтервалографии, как методики анализа вариабельности ритма сердца. Анализ вариабельности ритма сердца является общепризнанной, неинвазивной методикой, позволяющей выявить изменения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС).

В качестве основной гипотезы, лежащей в основе оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с различной степенью выраженности ХИМ послужило предположение, что стадия ХИМ оказывает различное влияние на активность вегетативных регуляторных систем сегментарного и надсегментарных уровней и таким образом вносит дисбаланс в многоуровневую вегетативную регуляцию ритма сердца. Учитывая сложность анализируемой системы, ее многоуровневость и многокомпонентность, в качестве исследуемых факторов использовали параметры ВРС, полученные в результате статистического, спектрального методов анализа как в покое, так и при проведении функциональных проб, позволяющих выявить и акцентировать скрытые изменения. В качестве метода статистического анализа, позволяющего провести комплексную оценку множества параметров ВРС с учетом проведенных функциональных проб, был выбран регрессионный анализ. В качестве основных предикторов, анализируемых данными статистическими методами, были выбраны параметры общей ВРС (временной анализ, статистические параметры), исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ, и их интегративные показатели). Были соблюдены все условия проведения данного анализа, а именно, нормальность

распределения включаемых признаков, нормальность распределения остатков, гомоскедастичность данных, отсутствие мультиколлинеарности включенных в анализ данных. Из исходных 55 параметров, полученных в ходе исследования, дальнейшему статистическому анализу была подвергнута только их незначительная часть.

В качестве показателя состояния надсегментарных структур ВНС выступает $MxDMn$ (вариационный размах моды интервала RR), который отражает как активность гуморального звена регуляции, так и параметры, полученные в результате непараметрических методов спектрального анализа, а именно, их интегральные показатели (например, индекс централизации). В качестве предиктора, отражающего состояние сегментарного уровня, характеризующего активность автономного контура регуляции, выступает параметр $rMSSD$ (The square root of successive NN-interval (квадратный корень из среднего интервала NN)).

Формула математической модели изменений КИГ, позволяющая определить их как соответствующие II стадии ХИМ:

Вероятность классификации изменений КИГ, как соответствующих пациентам со II стадией ХИМ = $- 3,83 + 0,92*(MxDMn) + 0,10*(rMSSD)$. Вариационный размах интервала RR получен при статистическом анализе КИГ, выполненной в покое, а $rMSSD$ – при проведении функционального теста с изометрической нагрузкой. -2 Log Правдоподобие модели – 91,14. Формула для практического использования предложенной модели:

$$p = 1 / (1 + e^{(3,83 - 0,92 * (MxDMn) - 0,11 * (rMSSD))})$$

Чувствительность данной модели – 79,1%, специфичность – 48,4%. Общая надежность модели – 66,2%. ROC–кривая (англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника), являющаяся графическим отображением полученной модели, представлена на рис. 1.

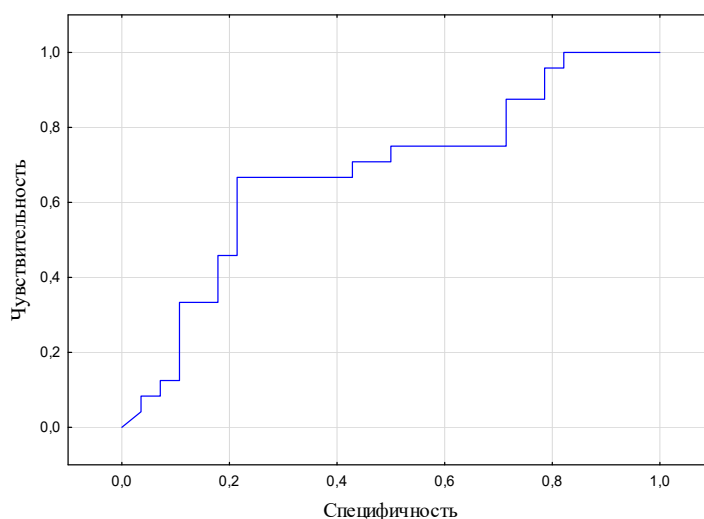


Рисунок 1. ROC-кривая математической модели изменений КИГ, позволяющая определить их, как соответствующие II стадии ХИМ

Площадь под кривой составляет 0,698, что соответствует среднему качеству математической модели.

Формула математической модели изменений КИГ, позволяющая определить их как соответствующие III стадии ХИМ, выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{(-1,06 - 0,77 * (MxDMn) + 1,22 * (rMSSD))})$$

-2 Log Правдоподобие предложенной модели – 51,36.

ROC-кривая, являющаяся графическим отображением полученной модели, представлена на рис. 2.

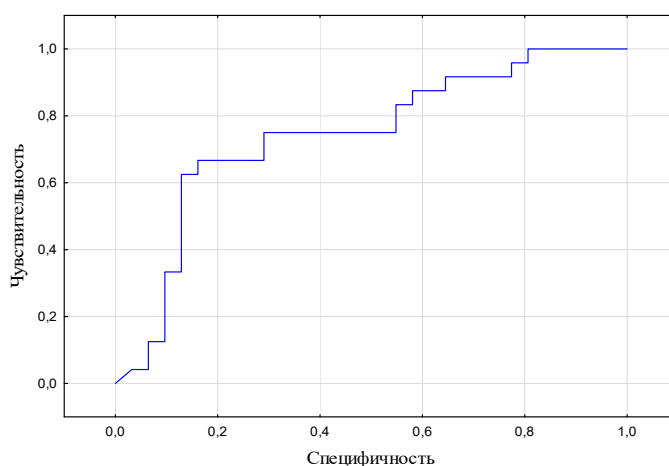


Рисунок 2. ROC-кривая математической модели изменений КИГ, регистрируемой в фоновом состоянии и при изометрической нагрузке, позволяющие определить изменения, как соответствующие III стадии ХИМ

Следует отметить, что данная модель отличается большей надежностью, так как включенные в нее предикторы обладают большим весом и значимостью в классификации дихотомического признака (I или III стадии ХИМ). Площадь под кривой составляет 0,82, что свидетельствует о хорошем качестве математической модели. В результате проведенного анализа можно сделать вывод о нарастании вегетативной дисфункции при увеличении стадии ХИМ в надсегментарных и сегментарных отделах вегетативной нервной системы с акцентом на активацию в ее сегментарных отделах.

В качестве дополнительного метода, позволяющего объединить предикторы, включенные по отдельности в логистический регрессионный анализ относительно отдельных степеней тяжести ХИМ, был выполнен множественный регрессионный анализ, учитывающий все три группы пациентов, при этом модель, полученная в результате данного анализа, продемонстрировала наибольшую надежность, так как включенные параметры имели высокую степень значимости ($p < 0,01$) и достаточно высокий вклад в классификацию (в соответствии с критерием Вальда).

Формула, полученная в результате данного анализа, имеет следующий вид:

$$Y = -6,15 + 5,82 * (MxDMn) + 2,99 * (rMSSD))$$

На рис. 3 отображено взаимодействие оцениваемых предикторов при различной степени выраженности ХИМ.

Спектральный анализ позволяет проводить количественную оценку разных частотных колебаний, генераторы которых соответствуют различным звеньям регуляторного механизма. В качестве альтернативного, дополнительного метода статистического анализа выполнена количественная оценка спектра мощности отдельных ритмов и их интегрирующих показателей, полученных в результате проведения непараметрического спектрального анализа. Высокочастотные колебания (HF, англ. High Frequency) диапазона 0,4-0,15 Гц имеют тесную связь с дыханием и коррелируют с парасимпатическим влиянием на сердечную деятельность. Низкочастотные колебания (LF, англ. Low Frequency) 0,15-0,04 Гц

связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой.

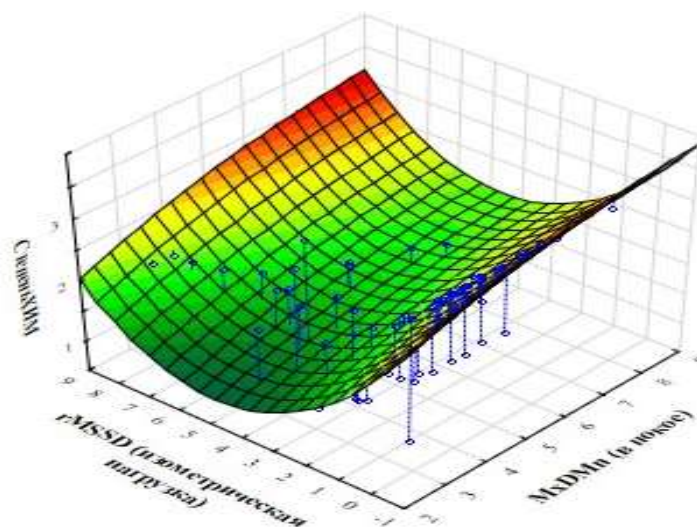


Рисунок 3. График взаимодействия гуморального и автономного уровней регуляции ВРС при различной степени выраженности ХИМ

Генез очень низкочастотных колебаний (VLF, англ. Very Low Frequency) 0,04-0,015 Гц до сих пор не ясен и, вероятнее всего, связан с влиянием надсегментарных, в первую очередь, гипоталамических центров ВНС. По отдельности анализ динамики мощности данных частот демонстрировал увеличение их значений в III стадии ХИМ, что являлось одним из признаков увеличения, например, сегментарного влияния.

Эта динамика отображена на рис. 4, показывающем изменение мощности спектра низких частот, что является следствием активности симпатической нервной системы на сегментарном уровне. Но, несмотря на явную визуальную динамику показателей мощности, при статистическом анализе достоверных изменений обнаружено не было.

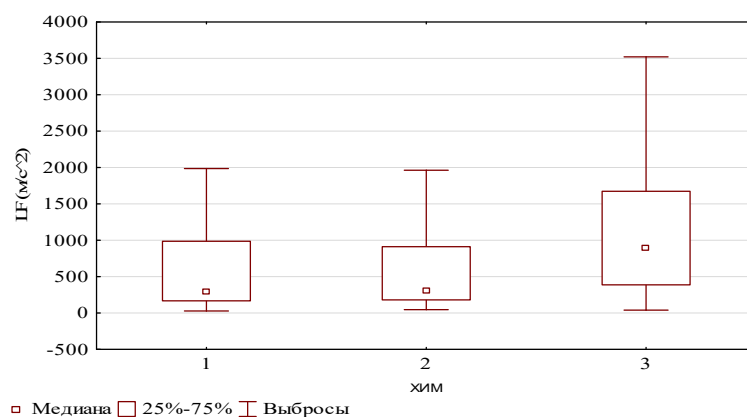


Рисунок 4. Динамика мощности низких частот при различной степени выраженности ХИМ (в состоянии покоя)

Таким образом, при I стадии ХИМ отмечается некоторое возрастание степени активности автономной регуляции при изометрической нагрузке, что является аналогом испытываемых организмом ежедневных физических нагрузок. Это свидетельствует об уже формирующейся регуляционной слабости надсегментарных структур, активность которых должна повышаться при адаптации деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях физических нагрузок. Вместе с тем, отмечается относительный баланс активности сегментарных и надсегментарных влияний на ВРС.

При II стадии ХИМ происходит возрастание активации гипоталамо-гипофизарного уровня и автономного контура контроля ВРС, поэтому можно говорить о напряжении, испытываемым системой регуляции ВРС, наибольшие проявления которого наблюдаются во время выполнения изометрической пробы. Характерна определенная напряженность как со стороны симпатической, так и парасимпатической системы. Эта тенденция наблюдается в покое и существенно не влияет на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы при проведении функциональных проб. Вариативность сердечного ритма является следствием активации симпатической нервной системы. При этом сохраняется относительная стабильность между различными контурами контроля регуляции сердечной деятельности.

При III стадии ХИМ отмечается «срыв» надсегментарного уровня регуляции ВРС: в момент проведения функциональных проб с изометрической нагрузкой

возникает преобладание автономного контроля частоты сердечных сокращений, в первую очередь, за счет парасимпатических влияний. Данные изменения свидетельствуют о снижении адаптивных влияний надсегментарных структур ВНС на частоту сердечных сокращений при физической нагрузке, что может являться одним из факторов, усугубляющих течение сердечно-сосудистых заболеваний. При этом различные статистические методы анализа кардиоинтервалографии позволяют провести многоуровневую оценку для выявления не только явной патологии регуляции сердечной деятельности, но и нарушений ее адаптационных механизмов.

Результаты исследования показывают, что при прогрессировании ХИМ наблюдается тенденция в сторону возрастания вариативности сердечного ритма с преобладанием автономной регуляции на фоне выраженной децентрализации при физических нагрузках. Эти нарушения адаптационных механизмов регуляции сердечной деятельности могут выступать и в качестве самостоятельных факторов, усугубляющих течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

ВЫВОДЫ

1. Вегетативные нарушения при хронической ишемии головного мозга выявляются в 100% наблюдений и характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, затрагивающими различные системы организма (сердечно-сосудистую, дыхательную, мочеполовую, желудочно-кишечный тракт и др.) и оказывающими существенное влияние на течение хронической ишемии мозга. Встречаемость и выраженность вегетативных нарушений нарастает с прогрессированием заболевания и с увеличением возраста пациента. На выраженность вегетативных нарушений в большей степени влияет стадия хронической ишемии мозга, чем возраст пациента.

Наряду с вегетативными нарушениями происходит изменение психоэмоционального состояния, характеризующееся состояниями тревоги и депрессии, изменяющегося в зависимости от стадии заболевания. У пациентов с I стадией отмечены только тревожные расстройства ($8,0 \pm 1,5$ баллов по шкале

HADS). При II стадии наблюдается нарастание тревоги ($12,3 \pm 1,5$ баллов по шкале HADS) и депрессии ($13,1 \pm 1,9$ баллов по шкале HADS).

2. Кардиоинтервалографии является неинвазивным высокоинформативным методом диагностики, что определяет возможность использования его как скрининговой методики. Оценка вариабельности ритма сердца – адекватный объективный метод диагностики вегетативных нарушений при хронической ишемии мозга, который определяет возможность развития вегетативной дисфункции уже на субклиническом уровне, на что указывают результаты исследования у пациентов с I стадией заболевания. Показатели кардиоинтервалографии определяют состояние и динамику вегетативного статуса при хронической ишемии мозга, что позволяет осуществлять коррекцию вегетативных нарушений на всех стадиях заболевания.

3. Для I стадии хронической ишемии мозга характерен относительный баланс активности сегментарных и надсегментарных влияний на вариабельность ритма сердца. В качестве предиктора, отражающего состояние сегментарного уровня, характеризующего активностью автономного контура регуляции, выступает параметр $\sqrt{\text{MSSD}}$ – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами.

Для II стадии характерна определенная напряженность как со стороны симпатической, так и парасимпатической системы. Эта тенденция наблюдается в покое и существенно не влияет на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы при проведении функциональных проб. Вариативность сердечного ритма является следствием активации симпатической нервной системы, при этом сохраняется относительная стабильность между различными контурами контроля регуляции сердечной деятельности.

При III стадии заболевания отмечается «срыв» надсегментарного уровня регуляции вариабельности ритма сердца: в момент проведения функциональных проб с изометрической нагрузкой возникает преобладание автономного контроля частоты сердечных сокращений, в первую очередь, за счет парасимпатических влияний.

4. При увеличении степени выраженности хронической ишемии мозга наблюдается явная тенденция в сторону возрастания вариативности сердечного ритма с преобладанием автономной регуляции на фоне выраженной децентрализации при физических нагрузках. Данные изменения в нарушении адаптационных механизмов регуляции сердечной деятельности могут выступать, в том числе, в качестве самостоятельных факторов, усугубляющих течение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Предложенные математические модели, описывающие вероятность развития вегетативных нарушений в зависимости от стадии хронической ишемии мозга, обладают достаточной надежностью, чувствительностью и специфичностью, что определяет возможность использования их в клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хронической ишемией головного мозга, особенно у лиц старших возрастных групп, помимо основных неврологических симптомов заболевания необходимо выявлять вегетативные нарушения, представляющие собой совокупность клинических проявлений со стороны различных систем организма. Выраженные вегетативные нарушения утяжеляют течение хронической ишемии мозга и заметно влияют на качество жизни пациентов.

2. В диагностике вегетативных нарушений при хронической ишемии головного мозга необходимо использовать данные клинического обследования, шкалы и тесты, определяющие наличие вегетативной дисфункции у пациента, а также кардиоинтервалографию, с помощью которой можно выявить дизрегуляцию вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатотонического или парасимпатотонического влияния.

3. Основными кардиоинтервалографическими показателями, отражающими активность того или иного отдела вегетативной нервной системы, являются LF – низкочастотные колебания, HF – высокочастотные колебания, TP – общая спектральная мощность, VLF – очень низкая частота колебаний.

4. В клинической практике целесообразно использовать предложенные математические модели, описывающие риск возникновения вегетативных

нарушений в зависимости от стадии хронической ишемии мозга, которые обладают достаточной надежностью, чувствительностью и специфичностью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ вариабельности сердечного ритма в оценке вегетативного статуса у пожилых / Е.Н. Васемазова // Аспирантские чтения – 2014. Мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям». – Самара, 2014. – С. 139–140.

2. Analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic status in elderly / Е.Н. Васемазова // «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. – Vienna, 2014. – С. 57–58.

3. Анализ соматических заболеваний у лиц пожилого возраста в зависимости от вегетативного статуса / Е.Н. Васемазова // Сб. науч. трудов, посвящ. 95-летию кафедры неврологии и нейрохирургии СамГМУ. – Самара, 2015. – С. 76–80.

4. Анализ проявлений вегетативных расстройств у пожилых / Е.Н. Васемазова // Сборник материалов Всероссийской науч.-практ. студ. конф. с международным участием «Медицинская весна–2016». – М.:Издательство Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, 2016. – С. 266–267.

5. Синдром вегетативной дисфункции у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.Н. Васемазова // Сборник материалов Всероссийской науч.-практ. студ. конф. «Мечниковские чтения-2016». – Ч. I. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – С. 134–135.

6. Диагностика вегетативных нарушений в пожилом возрасте. Клинико-профилактическая значимость / Е.Н. Васемазова // Мат. межрег. студ. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена: здоровье и профилактика». – Самара, 2016. – С. 57–59.

7. Значимость диагностики вегетативных нарушений у пожилых / Е.Н. Васемазова // Аспирантские чтения – 2016. Мат. науч.-практ. конф. с

междунар. участием «Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям». – Самара, 2016. – С. 83.

8. Вегетативные нарушения у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / И.Е. Повереннова, Е.Н. Васемазова // Мат. II Межрегиональн. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Инновации в медицине. Междисциплинарный подход к взаимодействию профильных специалистов в решении диагностических и лечебных задач». – Тольятти, 2016. – С. 74–75.

9. Клинико-диагностическая картина вегетативной дисфункции при хронической ишемии головного мозга / Е.Н. Васемазова // Соматоневрология: материалы VIII Всероссийской науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – Ростов: Изд-во РостГМУ, 2017. – С. 15–19.

10. Анализ вариабельности ритма сердца в оценке вегетативного статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.Н. Васемазова // Материалы VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2017. – С. 123–124.

11. Проявления вегетативного дисбаланса у пожилых при хронической ишемии головного мозга / Е.Н. Васемазова // Сборник мат. VIII конф. молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО. – Т. I. – 2017. – С. 106–108.

12. Изменение вегетативного баланса при хронической ишемии мозга / Е.Н. Васемазова, И.Е. Повереннова, В.П. Терещенко // Мат. III Межрегиональн. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена». – Тольятти, 2017. – С. 23–25.

13. Нарушение вегетативной регуляции при хронической ишемии головного мозга / Е.Н. Васемазова // Материалы III национального конгресса «Кардионеврология». – Москва, 2018. – С. 42.

14. Клинико-диагностические особенности вегетативной дисфункции у пожилых / Е.Н. Васемазова // Аспирантские чтения – 2018. Мат. науч.-практ. конф.

с междунар. участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики». – Самара, 2018. – С. 72.

15. Анализ эффективности второго этапа реабилитации больных, перенесших инсульт / С.Н. Васемазов, И.Е. Повереннова, Е.Н. Васемазова // Материалы X международного конгресса «Нейрореабилитация – 2018». – М., 2018. – С. 32–35.

16. **Особенности вегетативной регуляции при хронической ишемии головного мозга / И.Е. Повереннова, С.Н. Васемазов, Е.Н. Васемазова // Вестник медицинского университета «Реавиз». – 2018. – № 1 (31). – С. 37–39.**

17. Клиническая картина и диагностика вегетативной дисфункции при хронической ишемии головного мозга / Е.Н. Васемазова // Аспирантские чтения – 2019. Мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации», посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2019. – С. 103–105.

18. **Изменения со стороны вегетативной нервной системы при хронической ишемии мозга / И.Е. Повереннова, Е.В. Хивинцева, А.В. Захаров, Е.Н. Васемазова, С.А. Ананьева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. – №1. – С. 167–171.**

19. Вегетативная дисфункция как значимая проблема у пожилых / И.Е. Повереннова, Е.Н. Васемазова // Мат. XII Межрегиональн. науч.-практ. конф. с межд. участием «Тольяттинская осень – 2019». – Тольятти, 2019. – С. 6–8.

20. **Оценка вариабельности ритма сердца в диагностике вегетативной дисфункции при хронической ишемии головного мозга / И.Е. Повереннова, А.В. Захаров, Е.Н. Васемазова, Е.В. Хивинцева, Н.П. Новикова // Наука и инновации в медицине. – 2020. – № 1. – С. 25-28.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность ритма сердца

РАМН – Российская академия медицинских наук

ХИМ – хроническая ишемия мозга

HADS – (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

HF – (High frequency) – высокая частота колебаний

LF – (Low frequency) – низкая частота колебаний

$MxDMn$ – вариационный размах моды интервала RR

rMSSD – (The square root of successive NN-interval) – квадратный корень из среднего NN

VLf – (Very low frequency) – очень низкая частота колебаний

Научное издание

Васемазова

Екатерина Николаевна

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПОСРЕДСТВОМ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ
РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.11. Нервные болезни

Подписано в печать _____ 2020 г.

Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Объем 1 усл. печ. лист

Тираж 100 экз. Заказ №