

УДК 616.127

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112531>

# Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных синдромом такоцубо

Д.С. Евдокимов, С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова, С.Ю. Ермолов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Обоснование.** Патофизиологические механизмы, лежащие в основе синдрома такоцубо, до сих пор активно исследуются, однако общепризнано, что гиперактивность симпатической нервной системы имеет среди них ключевое значение. Метод оценки вариабельности сердечного ритма позволяет изучить вегетативный статус пациента, однако научных работ на эту тему в настоящее время мало, и их результаты неоднозначны.

**Цель работы** — изучить вариабельность сердечного ритма у больных синдромом такоцубо в острый и отдаленные периоды заболевания в состоянии покоя, при выполнении вегетативных проб (пробы с глубоким дыханием и активной ортостатической пробой), а также до и после ментальных стресс-тестов и сопоставить полученные данные с результатами обследования контрольной группы.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с синдромом такоцубо ( $n = 48$ ), из них 43 (89,6 %) женщины, средний возраст составил  $63,3 \pm 13,5$  года, а также здоровые добровольцы ( $n = 40$ ), сопоставимые по полу и возрасту с больными основной группы. У всех обследуемых с синдромом такоцубо в остром (в первые 7–14 дней от начала заболевания) и отдаленных (через 1 год и через 2 года) периодах заболевания и лиц контрольной группы оценена вариабельность сердечного ритма при помощи кардиоритмографии в покое, после ментальных стресс-тестов и на фоне вегетативных проб.

**Результаты.** По данным кардиоритмографии, в покое у 47 (97,9 %) пациентов с синдромом такоцубо преобладало влияние симпатической нервной системы на сердечный ритм, сохранявшееся и в отдаленном периоде заболевания. При вегетативных пробах выявлена парадоксальная реакция симпатической нервной системы и сниженная активность парасимпатической нервной системы в остром и отдаленных периодах течения синдрома такоцубо в сравнении с показателями контрольной группы. В остром и отдаленных периодах у больных синдромом такоцубо после ментальных стресс-тестов в отличие от пациентов контрольной группы не наблюдали рост активности парасимпатической нервной системы.

**Выводы.** По результатам исследования у больных синдромом такоцубо выявлена вегетативная дисфункция в виде избыточного повышения активности симпатической нервной системы как до начала заболевания, так и в остром и отдаленных периодах, а также снижение вагусного тонуса, что нашло отражение в подавленном ответе парасимпатической нервной системы на пробу с глубоким дыханием и ментальный стресс-тест.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо; вариабельность сердечного ритма; дисбаланс вегетативной нервной системы; вегетативная дисфункция.

## Как цитировать:

Евдокимов Д.С., Болдуева С.А., Феоктистова В.С., Ермолов С.Ю. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных синдромом такоцубо // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 1. С. 73–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112531>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112531>

# Features of autonomic regulation of heart rate in patients with takotsubo syndrome

Dmitriy S. Evdokimov, Valeria S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Sergey Yu. Ermolov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The pathophysiological mechanisms underlying takotsubo syndrome are still being actively investigated, but it is generally accepted that sympathetic nervous system hyperactivity is of key importance. The method for assessing heart rate variability allows to study the vegetative status of a patient, however, there are few scientific works on this topic at present, and the results obtained are ambiguous.

**AIM:** To study heart rate variability in patients with takotsubo syndrome in acute and late periods of the disease at rest, when performing vegetative tests (the deep-breath test, active orthostatic test), as well as before and after mental stress tests and to compare the data obtained with the results of the examination of the control group.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included patients with takotsubo syndrome ( $n = 48$ ), including 43 (89.6%) women; the average age of the patients was  $63.3 \pm 13.5$  years, and healthy volunteers of the same sex and age (control group,  $n = 40$ ). All the subjects with takotsubo syndrome in the acute (first 7–14 days from the onset of the disease) and in the long-term periods of the disease (after 1 year and 2 years) and the ones in the control group underwent cardiorrhymography at rest to assess the heart rate variability after mental stress tests and against the background of vegetative tests.

**RESULTS:** According to the cardiorrhymography at rest, in 47 (97.9%) patients with takotsubo syndrome, the influence of sympathetic nervous system on the heart rate prevailed, which persisted in the long-term period of the disease. The vegetative tests revealed a paradoxical reaction of the sympathetic nervous system and reduced activity of the parasympathetic nervous system in the acute and late periods of takotsubo syndrome, compared with the control group. In the acute and long-term periods in the patients with takotsubo syndrome after mental stress tests, in comparison with control group, there was no increase in parasympathetic nervous system activity.

**CONCLUSIONS:** According to the study findings, the patients with takotsubo syndrome revealed autonomic dysfunction in the form of an excessive increase in the activity of the sympathetic nervous system both before the onset of the disease, and in the acute and long-term periods as well as a decrease in vagal tone, which was reflected in the suppressed response of the parasympathetic nervous system to the deep-breath test and mental stress tests.

**Keywords:** takotsubo syndrome; heart rate variability; imbalance of the autonomic nervous system; autonomic dysfunction.

**To cite this article:**

Evdokimov DS, Feoktistova VS, Boldueva SA, Ermolov SYu. Features of autonomic regulation of heart rate in patients with takotsubo syndrome. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(1):73–86. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112531>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ) — это заболевание, провоцируемое у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекающее с транзиторной дисфункцией преимущественно левого желудочка, клинически и электрокардиографически напоминающее острый коронарный синдром [1]. Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе СТ, до сих пор изучаются, общепризнано, что гиперактивность симпатической нервной системы (СНС) имеет среди них ключевое значение [2]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают гипотезу о том, что чрезмерная симпатическая активность может вызывать сократительную дисфункцию левого желудочка посредством катехоламин-опосредованного повреждения миокарда [3–6]. С. Templin и соавт. в 2019 г. при выполнении функциональной магнитно-резонансной томографии обнаружили нарушение взаимосвязей между структурами головного мозга, отвечающими за контроль симпатического и парасимпатического звеньев автономной нервной системы, у пациентов с СТ [7].

Одним из неинвазивных методов количественной оценки вегетативной регуляции является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) при помощи кардиоритмографии [8]. ВСР отражает непрерывное совместное влияние СНС и парасимпатической нервной системы (ПНС) на сердечный ритм [9]. ВСР у больных СТ малоизучена, опубликованных работ по этой теме крайне мало. Остается неясным, насколько долго у больных СТ сохраняется повышенная активность СНС, как «ведет себя» при стрессе ПНС и является ли симпатикотония следствием или причиной заболевания.

**Цель работы** — изучить ВСР у больных СТ в острый и отдаленные периоды заболевания в состоянии покоя, до и после ментальных стресс-тестов и при выполнении вегетативных проб (пробы с глубоким дыханием и активной ортостатической пробы), а также сопоставить полученные данные с результатами обследования контрольной группы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое контролируемое проспективное исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено на базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения для основной группы был верифицированный на основании международных требований interTAK диагноз «синдром такоцубо» (по согласительному документу Европейского общества кардиологов 2018 г.); для контрольной группы — сопоставимость по полу и возрасту с пациентами основной группы, а также отсутствие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний за исключением умеренной артериальной гипертензии (I стадии и I степени). Критерием исключения был отказ пациентов и испытуемых от участия в исследовании.

В основную группу вошли 48 пациентов с СТ, средний возраст которых составил  $63,3 \pm 13,5$  лет, из них 89,6 % женщин ( $n = 43$ ). В контрольную группу включены 40 человек со средним возрастом  $66,6 \pm 10,4$  лет, из них 97,5 % женщин ( $n = 39$ ). Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, за исключением хронической сердечной недостаточности, которая чаще встречалась у пациентов с СТ (табл. 1).

**Таблица 1.** Общая характеристика исследуемых групп

**Table 1.** General characteristics of the studied groups

Показатели	Основная группа ( $n = 48$ )	Контрольная группа ( $n = 40$ )	Статистическая значимость
Возраст, $M \pm SD$ , лет	$63,3 \pm 13,5$	$66,6 \pm 10,4$	НД
Женщины, $n$ (%)	43 (89,6)	39 (97,5)	НД
Женщины в менопаузе, $n$ (%)	37 (77,1)	37 (92,5)	НД
Индекс массы тела более $30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение), $n$ (%)	8 (16,7)	5 (12,5)	НД
Индекс массы тела $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела), $n$ (%)	13 (27,1)	16 (40)	НД
Курение, $n$ (%)	7 (14,6)	6 (15)	НД
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	35 (72,9)	25 (62,5)	НД
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, $n$ (%)	37 (77,1)	25 (62,5)	НД
Фибрилляция/трепетание предсердий, $n$ (%)	4 (8,3)	0 (0)	НД
Постинфарктный кардиосклероз, $n$ (%)	2 (4,2)	0 (0)	НД
Хроническая сердечная недостаточность, $n$ (%)	13 (27,1)	0 (0)	$p = 0,0004$
Цереброваскулярные заболевания, $n$ (%)	2 (4,2)	0 (0)	НД
Сахарный диабет, $n$ (%)	4 (8,3)	1 (2,5)	НД

Примечание. НД — нет достоверных отличий ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2.** Оцениваемые показатели вариабельности сердечного ритма**Table 2.** Measured outcome of heart rate variability

Переменная	Описание	Рост влияния ПНС	Рост влияния СНС	Баланс ПНС и СНС	Изменения при доминировании СНС
Математическое ожидание, мс	Среднее значение продолжительности интервала R–R в анализируемом массиве. При доминировании адренергических воздействий на сердце, в том числе активности СНС, значение математического ожидания уменьшается, а при доминировании влияния ПНС — возрастает			+	Снижение
Мода, мс	Значение длительности интервалов R–R в гистограмме. При доминировании влияния СНС на сердце значение моды уменьшается, а при доминировании влияния ПНС — возрастает			+	Снижение
Амплитуда моды, %	Доля кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, от их общего количества. Отражает преимущественно активность СНС		+		Повышение
Среднеквадратическое отклонение, мс	Суммарный показатель вариабельности величин интервалов R–R за весь рассматриваемый период. Отражает суммарный эффект влияния СНС и ПНС на синусовый узел			+	Снижение
Коэффициент вариации, %	Представляет собой процентное отношение среднеквадратического отклонения к математическому ожиданию. Нормированный показатель, отражающий суммарный эффект вегетативной регуляции			+	Снижение
RR <sub>max</sub> , мс	Отражает преимущественно парасимпатическую активность	+			Снижение
RR <sub>min</sub> , мс	Отражает преимущественно симпатическую активность		+		Снижение
pRR50, %	Показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим	+			Снижение
Индекс напряжения, у. е.	Отражает соотношение активности СНС и ПНС			+	Повышение
Показатель адекватности процессов регуляции, у. е.	Отношение амплитуды моды (в процентах) к значению моды (в секундах). Отражает баланс между влияниями СНС и ПНС на синусовый узел		+		Повышение
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	Общая мощность колебаний интервалов R–R на всем сегменте в диапазоне 0,003–0,5 Гц. Отражает общую вариабельность сердечного ритма или суммарное влияние СНС и ПНС на синусовый узел			+	Снижение
HF, мс <sup>2</sup>	Мощность высокочастотных колебаний интервалов R–R в диапазоне 0,1–0,5 Гц. Отражает активность ПНС	+			Снижение
LF, мс <sup>2</sup>	Мощность низкочастотных колебаний интервалов R–R в диапазоне 0,03–0,1 Гц. Отражает активность СНС и/или изменение активности СНС и ПНС	+	+		Снижение или повышение
HF <sub>норм</sub> , %	Отражает соотношение с LF без учета очень низкочастотных волн. Рассчитывается по формуле $HF_{норм} = HF / (HF + LF)$ . При активации СНС или снижении активности ПНС значение показателя уменьшается	+			Снижение
LF <sub>норм</sub> , %	Отражает соотношение с HF без учета очень низкочастотных волн. Рассчитывается по формуле $LF_{норм} = LF / (HF + LF)$ . Возрастает при стрессе		+		Повышение

*Примечание.* СНС — симпатическая нервная система; ПНС — парасимпатическая нервная система; HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн; <sub>норм</sub> — нормированная; RR<sub>max</sub> — максимальный интервал R–R; RR<sub>min</sub> — минимальный интервал R–R; pRR50 — доля последовательных интервалов R–R с различием больше 50 мс.

Мужчины, составляющие 10,4 % пациентов, не исключены из групп по следующим соображениям: 1) при сравнении показателей кардиоритмографии мужчин и женщин значимых отклонений не выявлено; 2) СТ не столько редкая, сколько малоизвестная для врачей патология, больные с данным диагнозом встречаются нечасто, пациентов для исследования набирали в течение 4 лет по всем стационарам Санкт-Петербурга; 3) существует представление, что СТ болеют только женщины, однако в последнее время СТ все чаще описывают у мужчин, и врачи должны знать об этом. В результатах, представленных в иностранных работах, мужчины всегда присутствуют.

На основе опросника А.М. Вейна определяли наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии [10], а также устанавливали исходный тип вегетативного статуса, то есть наличие базовых симпатикотонии, парасимпатикотонии или эйтонии [11].

ВСП оценивали с помощью аппаратно-диагностической системы «Кардиоритмография» (АНК «Валента»). Исследования проводили в тихой затемненной комнате при комфортной температуре воздуха 20–24 °С в одно и то же время суток (16:00–17:00). Обследуемым было рекомендовано за 48 ч до процедуры не употреблять алкоголь, кофе/крепкий чай, энергетические напитки, шоколад, газированные напитки, лекарственные средства, способные повлиять на результаты исследования (β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), а также не курить и не заниматься интенсивными физическими упражнениями, а за 2 ч до процедуры отказаться от приема пищи. Первую запись кардиоритмографии осуществляли в покое в положении лежа на спине в течение 5 мин после 10–15 мин отдыха. Затем оценивали динамическое состояние ВНС с помощью вегетативных проб (пробы с глубоким дыханием и активной ортостатической пробы) во время непрерывной записи кардиоритмографии. При пробе с глубоким дыханием в течение 5 мин в положении лежа больному предлагали по команде исследователя глубоко и спокойно дышать с частотой 6 раз в минуту (5 с для вдоха и 5 с для выдоха). При активной ортостатической пробе после 5 мин отдыха по команде исследователя больной плавно, без рывковых движений, вставал и оставался в вертикальном положении в течение 5 мин. Переходный период смены положения (от 30 с до 1,5 мин) не анализировали, а из записи ВСП автоматически исключали артефакты и интервалы R–R, обусловленные эктопическими импульсами. Непрерывные пятиминутные записи кардиоритмографии анализировали согласно международным рекомендациям [12, 13]. Показатели, использованные для оценки ВСП представлены в табл. 2 [14].

Для воспроизведения острой психической стресс-реакции в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов/проб согласно протоколу, предложенному Д.Ю. Алексеевой и др. (2016), включающему ментальный стресс-тест Струпа, тест на арифметический счет, пробу

воспроизведения/возврата гнева и пробу «разговор о болезни» [15]. Данные тесты достаточно просты и доступны для людей разных возрастов и уровней образования.

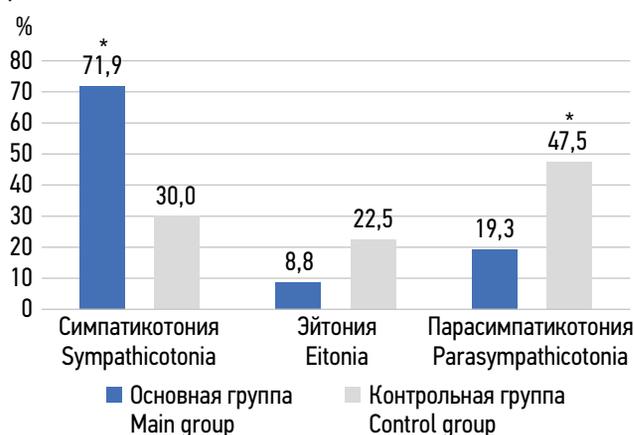
Таким образом, в экспериментальный протокол исследования ВСП у пациентов с СТ и лиц контрольной группы вошли четыре этапа:

- 1) пятиминутная регистрация электрокардиограммы в покое;
- 2) вегетативные пробы (проба с глубоким дыханием и активная ортостатическая проба);
- 3) последовательное выполнение комплекса ментальных стресс-тестов, включающих ментальный стресс-тест Струпа, пробу воспроизведения/возврата гнева, тест на арифметический счет, пробу «разговор о болезни»;
- 4) пятиминутная регистрация электрокардиограммы после ментальных стресс-тестов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 10. Средние величины описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), либо представлены в виде медианы и квартильного размаха [ $Me (Q_1-Q_3)$ ]. Статистическую значимость отличий оценивали с помощью *U*-теста Манна – Уитни. Критерием статистической достоверности выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении исходного вегетативного тонауса по методике А.М. Вейна выявлено, что у больных СТ достоверно преобладала симпатикотония, в то время как в контрольной группе чаще наблюдали парасимпатикотонию (рисунок). Помимо этого, по результатам опросника А.М. Вейна синдром вегетативной дистонии в основной группе выявлен у достоверно большего количества человек, чем в контрольной группе (у 68,4 против 35 %;  $p < 0,05$ ).



**Рисунок.** Состояние исходного вегетативного тонауса в обследуемых группах (согласно опроснику А.М. Вейна). \* Достоверное различие между группами ( $p < 0,05$ )

**Figure.** The state of the initial vegetative tone in the examined groups (according to the questionnaire of A.M. Vein). \* Significant difference between the groups ( $p < 0.05$ )

На основании данных индивидуального программного анализа ВСР в покое у 47 (97,9 %) пациентов обнаружено преобладание симпатического влияния на сердечный ритм, у одного больного тип регуляции был сбалансированным, а в контрольной группе у 10 (25 %) человек выявлено преобладание симпатической активности, у 12 (30 %) — сбалансированный тип, у 18 (45 %) — преобладание парасимпатического тонуса. При сравнении анализируемых показателей кардиоритмографии между исследуемыми группами установлено, что у больных СТ достоверно выше показатели, характеризующие активность СНС, в том числе частота сердечных сокращений, амплитуда моды, индекс напряжения, показатель адекватности процессов регуляции, нормированная мощность медленных волн ( $LF_{\text{норм}}$ ), а такие показатели, как коэффициент вариации, общая мощность спектра, мощность быстрых волн ( $HF$  и  $HF_{\text{норм}}$ ), были достоверно ниже, что характерно при доминирующем влиянии СНС на сердечный ритм (табл. 3).

Для определения характера реакции ПНС на стимуляцию в обследуемых группах проведена проба с глубоким дыханием. В норме увеличение частоты и глубины дыхания контролируется блуждающим нервом и сопровождается усилением парасимпатического влияния на сердечный ритм [16].

На фоне пробы с глубоким дыханием у пациентов с СТ в остром периоде не наблюдали существенного повышения активности ПНС. Только 3 показателя изменились достоверно (повысились среднееквадратическое отклонение и  $HF_{\text{норм}}$ , снизилась  $LF_{\text{норм}}$ ), а 10 — имели лишь тенденцию к изменению. О росте влияния ПНС свидетельствовали снижение частоты сердечных сокращений, амплитуды моды, индекса напряжения и показателя адекватности процессов регуляции, а также повышение математического ожидания, коэффициента вариации, минимального интервала R–R ( $RR_{\text{min}}$ ), доли последовательных интервалов R–R с различием больше 50 мс ( $pRR50$ ), общей мощности спектра и HF. Рост влияния СНС показало снижение моды, максимального интервала R–R ( $RR_{\text{max}}$ ) и LF. Это указывает на снижение активности ПНС в остром периоде у пациентов с СТ (табл. 4), что подтверждают результаты обследования в контрольной группе, где на фоне пробы с глубоким дыханием наблюдали достоверный рост активности ПНС, о чем свидетельствует достоверное изменение соответствующих 11 показателей, при которых 4 показателя отражали лишь тенденцию к изменениям (росту, либо снижению) (табл. 4).

Активная ортостатическая проба предназначена преимущественно для оценки реакции СНС. При переходе из горизонтального положения в вертикальное происходит ее рефлекторная активация, что принято считать физиологической реакцией ВНС на активную ортостатическую пробу. Парадоксальными реакциями ВНС на пробу являются усиление парасимпатикотонии или избыточная/недостаточная симпатикотония.

У пациентов с СТ в остром периоде заболевания наблюдали парадоксальную реакцию ВНС на активную

ортостатическую пробу, выраженную в отсутствии отчетливого повышения активности СНС, о чем свидетельствует достоверное изменение показателей, отражающих рост активности и СНС (снижение математического ожидания и  $RR_{\text{min}}$ ), и ПНС (повышение среднееквадратического отклонения и коэффициента вариации), остальные параметры ВСР имели только тенденцию к изменениям (табл. 5). Вместе с тем, в контрольной группе отмечали адекватный ответ ВНС на активную ортостатическую пробу в виде роста активности СНС (достоверное повышение 8 соответствующих показателей и 3 показателя с тенденцией к характерным изменениям), на повышение активности ПНС указывали только 3 показателя с достоверными изменениями и 2 — с тенденцией к характерным изменениям (табл. 5).

Большой интерес представляло изучение у пациентов с СТ ответа ВНС на ментальный стресс, так как в настоящий момент опубликована всего одна работа с оценкой только значения среднееквадратического отклонения и стандартного отклонения средних значений интервалов R–R, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи на фоне и сразу после ментальных стресс-тестов у больных СТ при помощи холтеровского мониторинга электрокардиограммы. Согласно международным рекомендациям по оценке ВСР такого количества параметров недостаточно для объективной оценки [17]. Адекватным ответом на стресс у здоровых лиц считается активация стресс-лимитирующей системы, к которой относится ПНС [18].

После выполнения ментальных стресс-тестов у пациентов с СТ наблюдали лишь некоторый рост активности ПНС: только 2 показателя изменились достоверно (повысилась математическое ожидание и снизился показатель адекватности процессов регуляции), а 8 — продемонстрировали тенденцию к характерным изменениям. Остальные показатели ВСР после ментальных стресс-тестов отражали рост активности СНС ( $RR_{\text{max}}$  снижался достоверно, а 5 — имели тенденцию к характерным изменениям) (табл. 3). При этом в контрольной группе выявлено выраженное усиление активности ПНС, о чем свидетельствовало достоверное изменение соответствующих 14 показателей, в то время как на повышение активности СНС указывали только 2 показателя (табл. 3).

Через 1 год (на первом визите) после дебюта заболевания у пациентов с СТ в покое сохранялось доминирование СНС в сравнении с контрольными данными, но было меньше, чем в остром периоде (табл. 3).

Спустя год ответ ПНС на пробу с глубоким дыханием у больных СТ был более выраженным, чем в остром периоде заболевания, но все равно оставался ниже, чем в контрольной группе: 5 соответствующих показателей изменились достоверно (возросли  $RR_{\text{max}}$ ,  $RR_{\text{min}}$ ,  $pRR50$ ,  $HF_{\text{норм}}$  и снизилась  $LF_{\text{норм}}$ ) и 9 имели тенденцию к характерным изменениям (табл. 4).

Ответ СНС на активную ортостатическую пробу через 1 год в основной группе был сопоставим с реакцией

**Таблица 3.** Показатели вариабельности сердечного ритма до (в покое) и после ментального стресс-теста в обследуемых группах  
**Table 3.** Heart rate variability indicators at rest and after mental stress in the examined groups

Показатель	Основная группа в разные периоды заболевания						Контрольная группа <sup>4</sup> (n = 40)		Статистическая значимость
	до 14 дней <sup>1</sup> (n = 34)		через 1 год <sup>2</sup> (n = 38)		через 2 года <sup>3</sup> (n = 34)		До	После	
	До	После	До	После	До	После			
Частота сердечных сокращений, в минуту	67 (65; 73)	70 (62; 75)	66 (61; 72)	69 (65; 75)	68,5 (60; 74)	67,5 (58; 71)	65,5 (60,5; 72)	62 (60; 67)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,04$ . Между визитами: 1-2 — $p = 0,04$ ; 1-3, 2-3 — НД. Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,03$ ; 2-4 — НД; 3-4 — $p = 0,04$
Математическое ожидание, мс	875 (780; 1040)	890 (800; 1020)	900 (820; 990)	840 (780; 920)	900 (820; 1010)	885 (770; 1020)	820 (745; 900)	915 (880; 985)	До и после теста: 1 — $p = 0,03$ ; 2 — $p = 0,01$ ; 3 — НД; 4 — $p < 0,00001$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: 1-4 — НД; 2-4 — $p = 0,005$ ; 3-4 — $p = 0,01$
Мода, мс	980 (820; 1080)	930 (880; 1080)	980 (880; 1020)	905 (820; 980)	930 (880; 1080)	930 (820; 1080)	880 (770; 980)	980 (930; 1080)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,01$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,04$ ; 2-4 — $p = 0,01$ ; 3-4 — $p = 0,02$
Амплитуда моды, %	61,5 (50; 72)	58 (49; 77)	55 (46; 71)	53,5 (39; 63)	52 (40; 64)	48 (36; 64)	50 (37,5; 60)	39 (32; 49)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p < 0,0001$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,003$ ; 2-4 — $p = 0,02$ ; 3-4 — $p = НД$
Среднеквадратическое отклонение, мс	40 (30; 60)	45 (40; 50)	50 (40; 60)	50 (30; 70)	50 (40; 60)	50 (40; 60)	50 (40; 60)	60 (50; 80)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,005$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: НД
Коэффициент вариации, %	5,04 (3,57; 6,41)	5,1 (3,9; 5,9)	5,0 (4,1; 6,0)	5,7 (3,8; 7,1)	5,6 (4,1; 7,0)	5,3 (4,0; 6,7)	6,2 (4,8; 7,3)	6,3 (5,6; 9,6)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,04$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,03$ ; 2-4 — $p = 0,04$ ; 3-4 — НД
RR <sub>max</sub> , мс	1060 (840; 1130)	1010 (900; 1160)	1020 (930; 1100)	980 (880; 1160)	1055 (900; 1140)	1030 (940; 1140)	990 (880; 1115)	1095 (995; 1190)	До и после теста: 1 — $p = 0,04$ ; 2, 3 — НД; 4 — $p < 0,0001$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: НД
RR <sub>min</sub> , мс	740 (66; 860)	745 (670; 890)	770 (670; 870)	745 (650; 800)	755 (700; 880)	800 (700; 860)	695 (644; 755)	740 (630; 795)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,02$ . Между визитами: НД. Между группами до теста: 1-4 — НД; 2-4 — $p = 0,03$ ; 3-4 — $p = 0,01$
pRR50, %	1 (0;3)	0,5 (0; 4)	0 (0; 2)	0 (0; 4)	1 (0; 4)	0,5 (0; 8)	2 (0; 10)	6 (2; 14)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,004$ . Между визитами: 1-2 — $p = 0,04$ ; 1-3, 2-3 — НД. Между группами до теста: 1-4 — НД; 2-4 — $p = 0,01$ ; 3-4 — НД

Окончание табл. 3 / End of Table 3

Показатель	Основная группа в разные периоды заболевания								Контрольная группа <sup>4</sup> (n = 40)		Статистическая значимость
	до 14 дней <sup>1</sup> (n = 34)		через 1 год <sup>2</sup> (n = 38)		через 2 года <sup>3</sup> (n = 34)		До	После	До	После	
	До	После	До	После	До	После					
Индекс напряжения, у. е.	156 (89; 324)	126 (73; 199)	122 (90; 233)	135,5 (59; 229)	87 (63; 183)	111 (56; 238)	93 (59; 168,5)	63,5 (37,5; 97,0)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,02$ . Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,03$ ; 2-4 — НД; 3-4 — НД										
Показатель адекватности процессов регуляции, у. е.	68,9 (49,1; 80,0)	54,2 (48,0; 68,3)	53,8 (47,7; 68,2)	60,2 (42,0; 73,2)	55,8 (42,5; 65,7)	52,6 (39,8; 65,7)	53,1 (40,0; 70,4)	41,9 (32,1; 51,1)	До и после теста: 1 — $p = 0,03$ ; 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,02$ . Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,04$ ; 2-4 — НД; 3-4 — НД										
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	440,5 (189; 1471)	523 (379; 1463)	628 (326; 1040)	501,5 (209; 1512)	655 (481; 1584)	728,5 (422; 1473)	915,5 (628; 1337,5)	1441 (929; 3465)	До и после теста: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,007$ . Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,03$ ; 2-4 — $p = 0,03$ ; 3-4 — НД										
HF, мс <sup>2</sup>	117 (48; 576)	175 (86; 317)	143,5 (65; 355)	176,5 (60; 314)	157,5 (100; 652)	140 (62; 494)	416,5 (182; 676)	494,5 (248,5; 1288)	До и после МС: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p = 0,007$ . Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,007$ ; 2-4 — $p = 0,01$ ; 3-4 — НД										
LF, мс <sup>2</sup>	199 (80; 545)	254,5 (188; 428)	254 (144; 515)	196 (123; 846)	394,5 (234; 681)	293,5 (166; 612)	258 (185,5; 404)	683 (370; 1526)	До и после МС: 1, 2, 3 — НД; 4 — $p < 0,0001$ . Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,005$ ; 2-4 — $p = 0,005$ ; 3-4 — $p = 0,01$										
HF <sub>норм</sub> , %	378 (22,6; 52,8)	32,2 (25,3; 58,8)	34,4 (21,2; 58,6)	35,6 (18,4; 57,5)	31,0 (19,6; 54,8)	38,2 (20; 57,3)	54,4 (36,6; 72,6)	47,9 (32,9; 61,1)	До и после МС: НД. Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,02$ ; 2-4 — $p = 0,005$ ; 3-4 — $p = 0,01$										
LF <sub>норм</sub> , %	62,2 (47,2; 77,4)	67,8 (41,2; 74,7)	65,6 (41,4; 78,8)	64,4 (42,5; 81,6)	60,0 (45,2; 80,4)	61,8 (42,7; 80,0)	45,6 (27,5; 63,4)	52,1 (38,9; 67,1)	До и после теста: НД. Между визитами: НД.		
	Между группами до теста: 1-4 — $p = 0,02$ ; 2-4 — $p = 0,005$ ; 3-4 — $p = 0,01$										

Примечание. Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха. НД — нет достоверных отличий ( $p > 0,05$ ); HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн;  $RR_{\text{норм}}$  — нормированная;  $RR_{\text{max}}$  — максимальный интервал R-R;  $RR_{\text{min}}$  — минимальный интервал R-R;  $pRR50$  — доля последовательных интервалов R-R с различием больше 50 мс; у. е. — условные единицы.

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика показателей variability сердечного ритма при пробе с глубоким дыханием в обследуемых группах  
**Table 4.** Comparative characteristics of heart rate variability indices in the deep-breath test in the examined groups

Показатель	Основная группа в разные периоды заболевания										Контрольная группа <sup>4</sup> (n = 40)		Статистическая значимость
	до 14 дней <sup>1</sup> (n = 34)		через 1 год <sup>2</sup> (n = 38)		через 2 года <sup>3</sup> (n = 34)						Проба		
	Покой	Проба	Покой	Проба	Покой	Проба	Покой	Проба	Покой	Проба			
Частота сердечных сокращений, в минуту	67 (65; 73)	65 (59; 72)	66 (61; 72)	63 (60; 68)	68,5 (60; 74)	64 (62; 69)	65,5 (60,5; 72)	70,5 (63,5; 79)	1, 2, 3, 4 — НД				
Математическое ожидание, мс	875 (780; 1040)	920 (820; 1000)	900 (820; 990)	920 (870; 970)	900 (820; 1010)	925 (860; 970)	820 (745; 900)	845 (760; 935)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,004				
Мода, мс	980 (820; 1080)	980 (880; 1020)	980 (880; 1020)	980 (880; 1020)	930 (880; 1080)	980 (880; 1020)	880 (770; 980)	880 (795; 980)	1, 2, 3, 4 — НД				
Амплитуда моды, %	61,5 (50; 72)	52,5 (40; 70)	55 (46; 71)	42 (38; 61)	52 (40; 64)	48 (36; 62)	50 (37,5; 60)	35,5 (26,5; 41)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,004				
Среднеквадратичное отклонение, мс	40 (30; 60)	50 (30; 70)	50 (40; 60)	60 (40; 70)	50 (40; 60)	50 (40; 90)	50 (40; 60)	80 (60; 110)	1 — p = 0,02; 2, 3 — НД; 4 — p < 0,00001				
Коэффициент вариации, %	5,04 (3,57; 6,41)	5,8 (4,2; 7,7)	5,0 (4,1; 6,0)	5,7 (4,3; 7,8)	5,6 (4,1; 7,0)	6,0 (4,5; 9,3)	6,2 (4,8; 7,3)	9,5 (6,6; 11,9)	1, 2, 3 — НД; 4 — p < 0,0001				
RR <sub>max</sub> , мс	1060 (840; 1130)	1050 (910; 1200)	1020 (930; 1100)	1110 (960; 1200)	1055 (900; 1140)	1045 (940; 1230)	990 (880; 1115)	1040 (935; 1250)	1, 3, 4 — НД; 2 — p = 0,01				
RR <sub>min</sub> , мс	740 (66; 860)	825 (660; 870)	770 (670; 870)	830 (740; 880)	755 (700; 880)	815 (720; 860)	695 (644; 755)	700 (630; 775)	1, 3, 4 — НД; 2 — p = 0,01				
pRR50, %	1 (0; 3)	1 (0; 5)	0 (0; 2)	3 (0; 7)	1 (0; 4)	0 (0; 11)	2 (0; 10)	5 (2,5; 12,5)	1, 3 — НД; 2 — p = 0,02; 4 — p = 0,04				
Индекс напряжения, у. е.	156 (89; 324)	139 (61; 273)	122 (90; 233)	74 (44; 214)	87 (63; 183)	117 (35; 241)	93 (59; 168,5)	51,5 (26; 88)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,02				
Показатель адекватности процессов регуляции, у. е.	68,9 (49,1; 80,5)	61,2 (39,0; 79,4)	53,8 (47,7; 68,2)	44,2 (37,2; 65,9)	55,8 (42,5; 65,7)	49,2 (36,7; 65,3)	53,1 (40,0; 70,4)	40,7 (29,5; 52,8)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,003				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	440,5 (189; 1471)	572,5 (285; 2605)	628 (326; 1040)	1090 (349; 1889)	655 (481; 1584)	779,5 (221; 2889)	915,5 (628; 1338)	2658 (1022; 6620)	1, 2, 3 — НД; 4 — p < 0,0001				
HF, мс <sup>2</sup>	117 (48; 576)	220,5 (68; 578)	143,5 (65; 355)	316 (112; 853)	157,5 (100; 652)	258,5 (90; 1626)	416,5 (182; 676)	882 (388; 2257)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,0003				
LF, мс <sup>2</sup>	199 (80; 545)	146 (57; 295)	254 (144; 515)	237 (71; 785)	394,5 (234; 681)	362 (85; 598)	258 (185,5; 404)	339,5 (138; 986)	1, 2, 3, 4 — НД				
HF <sub>норм</sub> , %	37,8 (22,6; 52,8)	63,1 (36,9; 82,6)	34,4 (21,2; 58,6)	60,8 (39,1; 87,0)	31,0 (19,6; 54,8)	58,6 (31,3; 84,0)	54,4 (36,6; 72,6)	71,4 (56,2; 85,6)	1 — p = 0,03; 2 — p = 0,006; 3 — p = 0,01; 4 — p = 0,0009				
LF <sub>норм</sub> , %	62,2 (47,2; 77,4)	36,9 (17,4; 63,1)	65,6 (41,4; 78,8)	39,2 (13,0; 60,9)	60,0 (45,2; 80,4)	41,4 (16,1; 68,7)	45,6 (27,5; 63,4)	28,6 (14,4; 43,9)	1 — p = 0,03; 2 — p = 0,005; 3 — p = 0,01; 4 — p = 0,0007				

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха. НД — нет достоверных отличий (p > 0,05); HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн; <sub>норм</sub> — нормированная; RR<sub>max</sub> — максимальный интервал R-R; RR<sub>min</sub> — минимальный интервал R-R; pRR50 — доля последовательных интервалов R-R с различием больше 50 мс; у. е. — условные единицы.

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика показателей вариабельности сердечного ритма при активной ортостатической пробе в обследуемых группах  
**Table 5.** Comparative characteristics of heart rate variability indicators in active orthostatic test in the examined groups

Показатель	Основная группа в разные периоды заболевания										Контрольная группа <sup>4</sup> (n = 40)		Статистическая значимость
	до 14 дней <sup>1</sup> (n = 34)		через 1 год <sup>2</sup> (n = 38)		через 2 года <sup>3</sup> (n = 34)		Покой		Проба		Покой	Проба	
	Покой	Проба	Покой	Проба	Покой	Проба	Покой	Проба					
Частота сердечных сокращений, в минуту	67 (65; 73)	68,5 (64; 87)	66 (61; 72)	69,5 (64; 77)	68,5 (60; 74)	75,5 (68; 88)	65,5 (60,5; 72)	84,5 (72,5; 91)	1, 2 — НД; 3 — p = 0,005; 4 — p < 0,0001				
Математическое ожидание, мс	875 (780; 1040)	865 (690; 960)	900 (820; 990)	830 (770; 910)	900 (820; 1010)	780 (680; 890)	820 (745; 900)	705 (655; 825)	1 — p = 0,008; 2 — p = 0,001; 3 — p = 0,008; 4 — p < 0,00001				
Мода, мс	980 (820; 1080)	930 (770; 1020)	980 (880; 1020)	880 (770; 980)	930 (880; 1080)	820 (730; 930)	880 (770; 980)	770 (680; 880)	1, 2 — НД; 3 — p = 0,003; 4 — p = 0,0002				
Амплитуда моды, %	61,5 (50; 72)	48 (37; 62)	55 (46; 71)	55,5 (41; 65)	52 (40; 64)	54 (43; 71)	50 (37,5; 60)	48,5 (39,5; 56)	1, 2, 3, 4 — НД				
Среднеквадратическое отклонение, мс	40 (30; 60)	50 (40; 70)	50 (40; 60)	50 (40; 60)	50 (40; 60)	40 (40; 50)	50 (40; 60)	60 (40; 65)	1 — p = 0,006; 2, 3, 4 — НД				
Коэффициент вариации, %	5,04 (3,57; 6,41)	6,3 (4,5; 9,4)	5,0 (4,1; 6,0)	5,5 (4,4; 7,5)	5,6 (4,1; 7,0)	5,6 (4,5; 6,8)	6,2 (4,8; 7,3)	7,5 (6,1; 9,6)	1 — p = 0,01; 2, 3 — НД; 4 — p = 0,007				
RR <sub>max</sub> , мс	1060 (840; 1130)	985 (900; 1110)	1020 (930; 1100)	995 (860; 1100)	1055 (900; 1140)	890 (780; 1010)	990 (880; 1115)	880 (785; 1035)	1, 2 — НД; 3 — p = 0,001; 4 — p = 0,0003				
RR <sub>min</sub> , мс	740 (66; 860)	715 (530; 800)	770 (670; 870)	715 (640; 840)	755 (700; 880)	680 (590; 790)	695 (644; 755)	605 (560; 715)	1 — p = 0,008; 2 — НД; 3 — p = 0,04; 4 — p < 0,0001				
pRR50, %	1 (0; 3)	2 (0; 14)	0 (0; 2)	0 (0; 5)	1 (0; 4)	0 (0; 5)	2 (0; 10)	1 (0; 2)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,01				
Индекс напряжения, у. е.	156 (89; 324)	103,5 (57; 137)	122 (90; 233)	156 (61; 227)	87 (63; 183)	168 (103; 390)	93 (59; 168,5)	116 (79,5; 188)	1, 2, 3, 4 — НД				
Показатель адекватности процессов регуляции, у. е.	68,9 (49,1; 80,)	49,2 (39,8; 82,5)	53,8 (47,7; 68,2)	63,4 (45,1; 71,6)	55,8 (42,5; 65,7)	68,4 (49,6; 95,9)	53,1 (40,0; 70,4)	59,7 (48,9; 78,7)	1, 2, 3, 4 — НД				
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	441 (189; 1471)	1062 (443; 1802)	628 (326; 1040)	559,5 (300; 1142)	655 (481; 1584)	466 (215; 1101)	915,5 (628; 13378)	1028 (468; 1584)	1, 2, 3, 4 — НД				
HF, мс <sup>2</sup>	117 (48; 576)	208 (82; 862)	143,5 (65; 355)	116 (30; 423)	157,5 (100; 652)	111 (51; 334)	416,5 (182; 676)	220,5 (77; 327)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,007				
LF, мс <sup>2</sup>	199 (80; 545)	255,5 (103; 865)	254 (144; 515)	260,5 (93; 449)	394,5 (234; 681)	165 (98; 412)	258 (185,5; 404)	610 (198; 1015)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,02				
HF <sub>norm</sub> , %	37,8 (22,6; 52,8)	37,0 (18,2; 82,5)	34,4 (21,2; 58,6)	41,0 (10,4; 69,2)	31,0 (19,6; 54,8)	41,1 (21,5; 67,6)	54,4 (36,6; 72,6)	23,2 (13,1; 45,9)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,003				
LF <sub>norm</sub> , %	62,2 (47,2; 77,4)	63,0 (17,5; 81,8)	65,6 (41,4; 78,8)	59,1 (30,8; 89,6)	60,0 (45,2; 80,4)	58,9 (32,4; 78,5)	45,6 (27,5; 63,4)	76,8 (54,1; 86,9)	1, 2, 3 — НД; 4 — p = 0,003				

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха. НД — нет достоверных отличий (p > 0,05); HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн;  $RR_{min}$  — минимальный интервал R-R;  $RR_{max}$  — максимальный интервал R-R; pRR50 — доля последовательных интервалов R-R с различием больше 50 мс; у. е. — условные единицы.

при остром периоде, так как, несмотря на то что достоверное изменение только одного показателя (снижение математического ожидания) отражало рост влияния СНС, а 10 имели соответствующие тенденции, не выявлено достоверных изменений показателей, свидетельствующих о росте ПНС, как это было в остром периоде (табл. 5).

После ментальных стресс-тестов через 1 год у больных СТ не было зарегистрировано ни одного достоверного изменения параметров, отражающих рост влияния ПНС на сердечный ритм, следовательно, ответ ПНС был еще ниже, чем в остром периоде заболевания и в контрольной группе (табл. 3).

Через 2 года (на втором визите) в покое симпатическое влияние на ВСП у больных СТ стало менее выраженным в сравнении с данными как при остром периоде заболевания, так и при первом визите, но активность СНС оставалась выше, чем в контрольной группе.

При пробе с глубоким дыханием через 2 года после СТ рост активности ПНС на пробу был еще ниже, чем в остром периоде заболевания, о чем свидетельствует достоверное изменение только 2 показателей (повышение  $HF_{\text{норм}}$  и снижение  $LF_{\text{норм}}$ ), еще 10 имели лишь характерную тенденцию.

Реакция ВНС на активную ортостатическую пробу у основной группы через 2 года после СТ нормализовалась и характеризовалась ростом активности СНС (повысилась частота сердечных сокращений, снизились математическое ожидание, мода,  $RR_{\text{max}}$ ,  $RR_{\text{min}}$ ) в отличие от реакций в остром периоде заболевания и на первом визите, однако она все равно была ниже, чем в контрольной группе.

После ментальных стресс-тестов на втором визите реакция ВСП была схожа с реакцией, полученной на первом визите, и характеризовалась отсутствием достоверного роста влияния ПНС на ритм сердца в отличие от контрольных данных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам кардиоритмографии у больных СТ в покое наблюдали доминирование СНС как в остром, так и в отдаленных периодах заболевания в сравнении с контрольными данными. При проведении активной ортостатической пробы, выявляющей резервы симпатической активности, в норме отмечается усиление симпатических влияний на сердечный ритм. У пациентов с СТ обращал на себя внимание факт парадоксальной реакции СНС на активную ортостатическую пробу в острый период заболевания, а именно отсутствие ожидаемого прироста ее активности и, напротив, некоторое повышение парасимпатических влияний. Авторы статьи не нашли причину этого явления в литературе, так как вегетативные пробы при оценке ВСП у пациентов с СТ ранее не проводились, и предлагают следующую гипотезу. Из-за чрезмерного напряжения симпатических влияний у данных пациентов в остром периоде заболевания даже в покое СНС не в состоянии дать адекватный ответ на нагрузочную пробу, то есть повысить свою активность так же, как в норме

и у лиц контрольной группы. Интересно, что со временем реакция на активную ортостатическую пробу у пациентов с СТ изменялась: через год наблюдали тенденцию к улучшению, а через 2 года — нормализацию, что подтверждает представленную гипотезу о перенапряжении симпатической активности в острый период заболевания с постепенным снижением роли СНС в контроле вегетативного влияния на сердечный ритм в отдаленном периоде.

При оценке параметров ВСП в динамике несмотря на то, что активность СНС в покое все равно превышала таковую в контрольной группе, в отдаленном периоде она все-таки снижалась. Вероятно, частично это связано также с тем, что многие больные после эпизода СТ получали препараты, влияющие на ВНС, а именно бета-адреноблокаторы.

Каковы были особенности вегетативного статуса у пациентов до болезни? Для ответа на этот вопрос использован опросник А.М. Вейна. Оказалось, что с несмотря на то, что обследуемые группы достоверно не различались по полу и возрасту, согласно опроснику А.М. Вейна, 71,9 % пациентов с СТ до дебюта заболевания относились к симпатотоникам, как и 30 % лиц в контрольной группе, в которой чаще наблюдали парасимпатикотонию, чем в группе СТ (в 47,5 и 19,3 % случаев соответственно).

Таким образом, учитывая полученные данные по методике А.М. Вейна, а также результаты кардиоритмографии в отдаленном периоде заболевания можно сделать вывод, что доминирование СНС в регуляции сердечного ритма — это не следствие СТ, а скорее предрасполагающий фактор для его развития.

Представляло интерес изучить реакцию парасимпатического звена ВНС у пациентов с СТ, так как ПНС относится к стресс-лимитирующим факторам, включаясь в ответ на стресс. У больных СТ выявлена сниженная активность ПНС как в покое, так и в ответ на пробу с глубоким дыханием и в остром, и в отдаленном периодах, в сравнении с контрольными данными, что говорит о наличии вегетативных нарушений и в этом звене. Это, вероятно, связано с избыточным напряжением симпатического отдела ВНС, подавляющего тонус блуждающего нерва, что особенно характерно для состояний хронического стресса [19–21].

В литературе информации по обсуждаемой теме мало. Только в отдельных работах при изучении ВСП, по данным суточного мониторинга, выявлено, что в остром периоде СТ, как и в настоящем исследовании, у пациентов наблюдали угнетение парасимпатической активности и доминирование роли СНС в регуляции ритма сердца с последующим восстановлением вегетативной модуляции через 3 мес. [22–24]. Следует отметить, что в этих исследованиях не выполняли пробы с глубоким дыханием, оценивающие резервы ПНС, а изучали лишь несколько параметров ВСП. Сведений о ВСП у пациентов с СТ в более отдаленные периоды после острого события в доступной литературе также нет.

Представляются важными полученные в настоящей работе данные о реакции ВНС на экспериментальный

ментальный стресс, и именно у пациентов с СТ, для которых стресс является ключевым механизмом заболевания. По данным литературы, у здоровых лиц ответ на стрессоры опосредуется одновременной и взаимосвязанной реакцией как СНС, так и ПНС, то есть сохранением симпатовагального баланса [19]. В ответ на стресс также происходит активация главной стресс-реализующей оси — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, которая приводит к высвобождению кортизола из коры надпочечников [20]. После прекращения стрессовой ситуации активность СНС снижается, а активность ПНС начинает расти, тем самым позволяя организму восстановить ресурсы после стресса [18]. При хроническом действии стресса развивается синдром вегетативной дисфункции, приводящий к непредсказуемому усилению ответа ВНС на триггеры, снижению контроля нейроэндокринной реакции, нарушению адаптации организма к стрессу [19–21].

По данным настоящего исследования, после выполнения ментальных стресс-тестов в контрольной группе наблюдали адекватный выраженный рост активности ПНС, что следует рассматривать в качестве физиологической реакции на предшествующее повышение симпатической активности. В то же время у больных СТ в остром периоде после ментальных стресс-тестов значимого доминирующего роста активности ПНС выявлено не было, наблюдали примерно в равной степени рост влияний обоих звеньев ВНС. В отдаленном периоде после ментальных стресс-тестов также не зарегистрировано более значимого роста активности ПНС у больных СТ, чем при остром периоде заболевания, что вероятно, может свидетельствовать о сохраняющемся вегетативном дисбалансе и риске рецидива заболевания в ответ на стресс из-за неспособности ВНС адекватно скомпенсировать возрастающее влияние СНС в ответ на триггер. В литературе мы не нашли информации о проведении кардиоритмографии после ментальных стресс-тестов у пациентов с СТ. Однако в работе R. Sciaga и соавт. показано, что на фоне ментальных стресс-тестов у больных СТ, в отличие от лиц контрольной группы, при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлены дефекты перфузии миокарда левого желудочка (у 15 из 22 пациентов) [25].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии вегетативной дисфункции у больных СТ как в раннем, так и в отдаленных периодах заболевания и дезадаптации организма в ответ на стресс, заключающейся в более длительной стимуляции СНС и неадекватном ответе ПНС. И тот и другой факты открывают возможности лечения данных больных путем снижения выраженности симпатических влияний и «тренировки» вагусных реакций как медикаментозными, так и немедикаментозными способами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что вегетативная дисфункция в виде избыточного повышения

активности СНС выявлена у обследованных пациентов с СТ как до начала заболевания, так и в остром и отдаленных периодах, следовательно, симпатикотония — это не следствие СТ, а предрасполагающий фактор для его развития. В настоящее время доказано, что у женщин в постменопаузе происходит повышение симпатической активности, что может обуславливать высокую частоту СТ у женщин и именно в этой возрастной группе.

Интересным фактом является обнаруженный у пациентов с СТ вегетативный дисбаланс, заключающийся также в снижении вагусного тонуса, что нашло отражение в подавленном ответе ПНС на пробу с глубоким дыханием и ментальный стресс-тест, свидетельствуя о недостаточной активности стресс-лимитирующих вагусных влияний при стрессовых ситуациях у данных пациентов. Такая картина имела место как в остром, так и в отдаленных периодах заболевания, что можно рассматривать как фактор риска рецидива заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Д.С. Евдокимов* — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, выполнение исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста и редактирование статьи; *С.А. Болдуева* — анализ литературных источников, анализ полученных данных, подготовка и написание текста статьи; *В.С. Феоктистова* — анализ полученных данных, подготовка и написание текста статьи; *С.Ю. Ермолов* — анализ литературы, выполнение кардиоритмографии, редактирование текста статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no internal funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions.** All the authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The greatest contribution is distributed as follows: *D.S. Evdokimov* — literature review, collection and analysis of literary sources, research implementation, data collection, data analysis, text writing and article editing; *S.A. Boldueva* — literature analysis, analysis of the data obtained, preparation and writing of the article; *V.S. Feoktistova* — analysis of the obtained data, preparation and writing of the article; *S.Yu. Ermolov* — literature analysis, cardiorhythmography, editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 3S. С. 108–119. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
2. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology // *Eur. Heart J.* 2018. No. 39. P. 2032–2046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F. et al. Current knowledge and future challenges in takotsubo syndrome: part 1-pathophysiology and diagnosis // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No. 3. P. 479. DOI: 10.3390/jcm10030479
4. Lyon A.R., Rees P.S., Prasad S. et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy — a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 5, No. 1. P. 22–29. DOI: 10.1038/ncpcardio1066
5. Vaccaro A., Despas F., Delmas C. et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 3. P. e93278. DOI: 10.1371/journal.pone.0093278
6. Akashi Y.J., Nakazawa K., Sakakibara M. et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “takotsubo” cardiomyopathy // *J. Nucl. Med.* 2004. Vol. 45, No. 7. P. 1121–1127.
7. Templin C., Hanggi J., Klein C. et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40, No. 15. P. 1183–1187. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz088
8. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // *Анналы аритмологии.* 2009. Т. 6, № 4. С. 21–32.
9. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Кардиоритмография как метод функциональной диагностики (обзор литературы) // *Сибирское медицинское обозрение.* 2013. № 2(80). С. 44–49.
10. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. Москва: Медицина, 1991.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. Москва: Медицинское информационное агентство, 2000.
12. Camm A.J., Malik M., Bigger J.T. et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* 1996. Vol. 93, No. 5. P. 1043–1065.
13. Sassi R., Cerutti S., Lombardi F. et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace.* 2015. Vol. 17, No. 9. P. 1341–1353. DOI: 10.1093/europace/euv015
14. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник.* 2011. № 3–4. С. 60–70.
15. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н. и др. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией // *Трансляционная медицина.* 2016. Т. 3, № 2. С. 6–16. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16
16. Гузёва В.М., Ярмош И.В., Евдокимов Д.С. и др. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с вазоспастической стенокардией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2021. Т. 13, № 4. С. 71–78. DOI: 10.17816/mechnikov80403
17. Collste O., Tornvall P., Sundin Ö. et al. No myocardial vulnerability to mental stress in Takotsubo stress cardiomyopathy // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 4. P. e93697. DOI: 10.1371/journal.pone.0093697
18. Долбышев А.В. Нейрофизиологические механизмы стресса // *StudNet.* 2020. Т. 3, № 7. С. 163–167. DOI: 10.24411/2658-4964-2020-10052
19. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120, № 5. С. 131–137. DOI: 10.17116/jnevro2020120051131
20. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства // *Медицинский совет.* 2022. Т. 16, № 2. С. 127–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133
21. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 31. P. 45–70. DOI: 10.1007/7854\_2016\_28
22. Ortak J., Khatib K., Barantke M. et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2000. Vol. 32 Suppl 1. P. S21–S25. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02221.x
23. Akashi Y.J., Barbaro G., Sakurai T. et al. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy // *QJM.* 2007. Vol. 100, No. 6. P. 335–343. DOI: 10.1093/qjmed/hcm028
24. Waldenborg M., Soholat M., Kähäri A. et al. Multidisciplinary assessment of tako tsubo cardiomyopathy: a prospective case study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011. Vol. 11. P. 14. DOI: 10.1186/1471-2261-11-14
25. Sciarà R., Parodi G., Del Pace S. et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 37, No. 4. P. 765–772. DOI: 10.1007/s00259-009-1362-z

## REFERENCES

1. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3S):4993. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39:2032–2046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
3. Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current knowledge and future challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-pathophysiology and diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(3):479. DOI: 10.3390/jcm10030479
4. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy — a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22–29. DOI: 10.1038/ncpcardio1066
5. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, et al. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy. *PLoS One.* 2014;9(3):e93278. DOI: 10.1371/journal.pone.0093278
6. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “takotsubo” cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1121–1127.

7. Templin C, Hanggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1183–1187. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz068
8. Bokeria LA, Bokeria OL, Volkovskaya IV. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annals of Arrhythmology*. 2009;6(4):21–32. (In Russ.)
9. Chernova AA, Nikulina SYu, Tretyakova SS. Cardiorhythmography as a method of functional diagnostics (literature review). *Siberian Medical Review*. 2013;2(80):44–49. (In Russ.)
10. Wayne AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, et al. Zabolevaniya vegetativnoi nervnoi sistemy. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ.)
11. Vegetativnye rasstroistva: Klinika, lechenie, diagnostika. Ed. by A.M. Vein. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2000. (In Russ.)
12. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
13. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341–1353. DOI: 10.1093/europace/euv015
14. Khodyrev GN, Khybova SV, Tsirkin VI, Dmitrieva SL. Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (literature review). *Vyatka Medical Bulletin*. 2011;(3–4):60–70. (In Russ.)
15. Alekseeva DYu, Tsurinova EA, Solntsev VN, et al. The role of mental tests in the examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translational medicine*. 2016;3(2):6–16. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16
16. Guzeva VM, Yarmosh IV, Evdokimov DS, et al. Features of endothelial function and autonomic regulation of heart rhythm in patients with vasospastic angina. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(4):71–78. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov80403
17. Collste O, Tornvall P, Sundin Ö, et al. No myocardial vulnerability to mental stress in Takotsubo stress cardiomyopathy. *PLoS One*. 2014;9(4):e93697. DOI: 10.1371/journal.pone.0093697
18. Dolbyshev AV. Neurophysiological mechanisms of stress. *Studnet*. 2020;3(7):163–167. (In Russ.) DOI: 10.24411/2658-4964-2020-10052
19. Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Stress-induced disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):131–137. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120051131
20. Ebzeeva EYu, Polyakova OA. Stress and stress-induced disorders. *Medical Council*. 2022;16(2):127–133. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133
21. Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:45–70. DOI: 10.1007/7854\_2016\_28
22. Ortak J, Khattab K, Barantke M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 Suppl 1:S21–S25. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02221.x
23. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, et al. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2007;100(6):335–343. DOI: 10.1093/qjmed/hcm028
24. Waldenborg M, Soholat M, Kähäri A, et al. Multidisciplinary assessment of tako tsubo cardiomyopathy: a prospective case study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:14. DOI: 10.1186/1471-2261-11-14
25. Sciagrà R, Parodi G, Del Pace S, et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):765–772. DOI: 10.1007/s00259-009-1362-z

## ОБ АВТОРАХ

### \* Дмитрий Сергеевич Евдокимов;

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>;  
eLibrary SPIN: 5260-0063; e-mail: kasabian244@gmail.com

### Светлана Афанасьевна Болдуева, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>;  
Scopus Author ID: 6506877971; eLibrary SPIN: 3716-3375;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

### Валерия Сергеевна Феоктистова, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>;  
Scopus Author ID: 56955596000; eLibrary SPIN: 3714-9090;  
e-mail: lerissima@yandex.ru

### Ермолов Сергей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>;  
eLibrary SPIN: 3530-6097; e-mail: Pgg2005@rambler.ru

## AUTHORS INFO

### \* Dmitriy S. Evdokimov;

address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>;  
eLibrary SPIN: 5260-0063; e-mail: kasabian244@gmail.com

### Svetlana A. Boldueva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>;  
Scopus Author ID: 6506877971; eLibrary SPIN: 3716-3375;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

### Valeriya S. Feoktistova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>;  
Scopus Author ID: 56955596000; eLibrary SPIN: 3714-9090;  
e-mail: lerissima@yandex.ru

### Sergey Y. Ermolov, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>;  
eLibrary SPIN: 3530-6097; e-mail: Pgg2005@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author