

УДК 616.12.766.1–008.31–073.584(045)

*В. И. Гриднев, А. Р. Киселев, О. М. Посненкова, А. Н. Струнина, В. А. Шварц***ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА
ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ
НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ***Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи*

Среди многочисленных клинико-диагностических методов исследований в кардиологии большое значение придается функциональным пробам с дозированной физической нагрузкой, характеризующимся низкой избирательностью действия на отдельные элементы системы кровообращения и адаптационно-компенсаторные механизмы, так как во время их проведения происходит активация всех звеньев кардиореспираторной системы [1]. Учитывая данную особенность этих проб, сложно оценивать отдельные элементы системы кровообращения, однако возможно получение информации о состоянии этой системы в целом и ее функциональной работоспособности методом анализа переходных процессов в кардиореспираторной системе, являющихся критерием качества регуляторных механизмов [2].

В диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) наиболее часто применяются субмаксимальные пробы с динамической нагрузкой, чувствительность и специфичность которых весьма ограничены, что снижает прогностическую ценность указанных проб [3–6]. Определение условий, при которых субмаксимальные нагрузочные пробы могут давать как адекватный, так и неадекватный результат, является важной задачей практической кардиологии. Особенно нежелательно получение в клинической практике ложноотрицательного результата исследования, поскольку такие больные могут выпадать из поля зрения кардиологов и, соответственно, не получать необходимого лечения.

Показано, что большинство клинических симптомов ИБС (например одышка и низкая толерантность к физической нагрузке) слабо согласовывается с показателями миокардиальной функции. В то же время уровень вегетативной регуляции сердцем оказался чувствительным индикатором миокардиального статуса [7, 8] и при острой окклюзии коронарных артерий, и при наблюдении за больными с хронической ИБС [9, 10], так как состояние вегетативной регуляции сердца играет важную роль в патогенезе ИБС [11] наряду с поражением коронарного русла.

Одним из доступных неинвазивных методов исследования вегетативных влияний на сердце является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), что позволяет оценивать функциональное состояние различных отделов вегетативной нервной системы посредством их воздействия на сердечный ритм [9, 12]. В изучении свойств вегетативной регуляции сердца большое значение принадлежит созданию модели управления сердечным ритмом на основе барорефлекса [13–17], получившей название De Voer's-модели, объясняющей возможную природу низкочастотной компоненты спектра ВСР. Позже появились данные

© В. И. Гриднев, А. Р. Киселев, О. М. Посненкова, А. Н. Струнина, В. А. Шварц, 2008

о том, что устойчивая компонента спектра ВСР в области 0,1 Гц (LF-диапазон) характеризует свойства центрального звена системы вегетативной регуляции деятельности сердца [18–21], в частности, эффект барорефлекторной петли обратной связи в контуре регуляции, что дополняет предложенную De Voeg's-модель [19, 22, 23]. На основании этих данных можно утверждать, что LF-компонента спектра ВСР представляет наибольший интерес для оценки центральных механизмов вегетативной регуляции сердечным ритмом [24], анализ которых в ходе проведения субмаксимальных нагрузочных проб может позволить адекватно оценивать уровень вегетативной регуляции сердцем у пациента и использовать для интерпретации результатов нагрузочных проб с определенной или заданной вероятностью ложных заключений.

Целью настоящего исследования являлось изучение значимости параметров вегетативной регуляции сердечным ритмом для интерпретации результатов нагрузочных проб у больных ИБС.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 243 больных ИБС мужского пола в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст 49 ± 8 лет). Среди них 132 человека ранее перенесли инфаркт миокарда давностью не менее 3 месяцев (признаки перенесенного Q-инфаркта на ЭКГ имелись у 67 пациентов, у остальных — нетрансмуральные изменения), стенокардия I–II функционального класса наблюдалась у 86 человек, стенокардия III–IV функционального класса — у 120 больных ИБС, сопутствующую артериальную гипертензию I–II степени имели 59 пациентов.

В исследование не включались лица с наличием почечной патологии, клапанными пороками сердца, нарушениями ритма и проводимости сердца, препятствующими анализу variability сердечного ритма.

Диагноз ИБС и функциональный класс стенокардии определялись на основе данных анамнеза, клиники, лабораторных и инструментальных методов.

Выраженность коронарной патологии оценивалась при помощи селективного коронароангиографического исследования по методике M. Judkins — использовался ангиографический комплекс “POLYDIAGNOST-C” фирмы “PHILIPS”, при этом тяжесть коронарного атеросклероза определялась по степени максимального сужения просвета сосуда, вычислялся суммарный процент поражения коронарного русла (СПКР) по методике Ю.С. Петросяна и Д. Г. Иоселиани [25]. Необходимо отметить, что отрицательным результатом коронароангиографии условно считалось отсутствие гемодинамически значимого стеноза (50 % и более) коронарных артерий, а не полное отсутствие их атеросклеротического поражения.

Дополнительно анализировались результаты велоэргометрической (ВЭМ) пробы, доплерэхокардиографии, спектрального анализа ВСР.

ВЭМ-проба выполнялась по методике ступенчато-возрастающей нагрузки, продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 3 мин, начальный уровень нагрузки — 25 Вт [26, 27]. Использовался велоэргометрический комплекс “ES-1200” фирмы “HELLIGE”. Динамическая нагрузка продолжалась до достижения больным 75 % частоты сердечных сокращений (ЧСС) от максимального возрастного уровня, предложенного K. Andersen и соавт. [28] и рекомендованного к применению Комитетом экспертов ВОЗ. При этом пациент находился в положении сидя и ему производилось мониторирование ЭКГ в отведениях по Nebh. В случае, если во время ВЭМ-пробы наблюдался эпизод депрессии сегмента ST не менее 2 мм косонисходящего или горизонтального типа хотя бы в одном отведении и (или) развивалась стенокардия выраженностью не менее 2-х баллов на высоте нагрузки, результат исследования признавался положительным. Отрицательным считался результат пробы, если пациент достигал субмаксимальной (75 %) возрастной ЧСС

на высоте нагрузки или выполнял тест при мощности не менее 150 Вт в течение 3 мин без появления критериев прекращения пробы. Пациенты с другими причинами прекращения пробы в исследование не включались.

При анализе результатов субмаксимальных нагрузочных проб учитывался уровень максимальной достигнутой нагрузки (толерантности). Подготовка испытуемых к исследованию включала в себя отмену антиангинальных средств: нитратов — за 1 сут., β -адреноблокаторов — за 3–7 сут.

При помощи доплерэхокардиографии вычислялись размеры левого желудочка в систолу и диастолу (КСР и КДР), фракция выброса (ФВ), скорость циркуляторного сокращения (V_{cf}), время изоволюмического расслабления (ВИР), состояние локальной сократимости левого желудочка в 18 сегментах. Применялся доплерэхокардиограф “SONOLINE Si-450” фирмы “SIEMENS”.

Всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях — использовали цифровые электрокардиографы “VSD-804” фирмы “Волготех” (Саратов) и “ЕК-53R” фирмы “HELLIGE”.

Регистрация RR-рядов производилась в течение 3 мин в спокойном состоянии испытуемого и через 90 с после начала ступени нагрузочной пробы, что позволило исключить влияние на результаты исследования переходных процессов адаптации функции сердца. Анализ показателей ВСП производился в состоянии покоя и при нагрузке малой интенсивности — 25 Вт, так как проведенные нами исследования показали, что спектральный анализ ВСП при нагрузках большей интенсивности становится неинформативным [29, 30]. Анализируемые RR-ряды не содержали помех, экстрасистол и выраженного линейного тренда.

Частотные оценки ВСП получали при помощи параметрического метода построения спектра RR-ряда на основе авторегрессионной модели до 14 порядка, что позволило, в отличие от классического фурье-преобразования спектра, более качественно выделять и оценивать наиболее значимые гармонические составляющие спектра ВСП [31, 32]. Программа анализа спектра, разработанная в Саратовском НИИ кардиологии [33, 34], обеспечивает разрешение по частоте 0,01 Гц в диапазоне от 0,0002 до 0,5 Гц, период квантования массива RR-интервалов — 0,5 с. Для дальнейшего анализа выделялись три частотных диапазона: высокочастотный (HF: 0,15–0,4 Гц), низкочастотный (LF: 0,04–0,15 Гц) и сверхнизкочастотный (VLF: <0,04 Гц) [35], в которых вычислялась частотная мощность спектра.

Наряду с чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) ВЭМ-проб рассчитывались отношения правдоподобия положительного (ОП+) и отрицательного (ОП–) результатов ВЭМ-пробы. [36]. Чем больше величина ОП+, тем больше достоверность выявления пациента, страдающего ИБС, при положительном результате ВЭМ-пробы; чем больше величина ОП–, тем достовернее выявление «здорового» пациента при отрицательном результате ВЭМ-пробы. Расчеты показателей ОП+ и ОП– проводились по формулам, применяемым Международным журналом медицинской практики (ISSN 1027–8265):

- отношение правдоподобия положительного результата [ОП (+)] показывает, во сколько раз вероятность истинноположительного результата (в данном случае — велоэргометрической пробы) превышает вероятность ложноположительного:

$$\text{ОП (+)} = \text{Se} / (1 - \text{Sp});$$

- отношение правдоподобия отрицательного результата [ОП (–)] показывает отношение вероятности истинноотрицательного результата велоэргометрической пробы к вероятности ложноотрицательного результата:

$$OP (-) = (1 - Se) / Sp.$$

В основу определения специфичности и чувствительности велоэргометрической пробы был положен принцип классической четырехпольной таблицы, где в качестве референтного теста использовались результаты коронароангиографии, а в качестве тестируемого метода — велоэргометрическая проба (определение ее истинно- и ложноположительных, истинно- и ложноотрицательных результатов) (табл. 1). Необходимо отметить, что отрицательным результатом коронароангиографии считалось отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, а не полное отсутствие их атеросклеротического поражения.

Таблица 1

Четырехпольная таблица для определения истинных и ложных результатов ВЭМ-проб

Результат коронарной ангиографии	Положительный результат ВЭМ-пробы	Отрицательный результат ВЭМ-пробы
Положительный	Истинноположительный (ИП)	Ложноотрицательный (ЛО)
Отрицательный	Ложноположительный (ЛП)	Истинноотрицательный (ИО)

Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) были использованы общепринятые выражения:

$$Se (\%) = [ИП / (ИП + ЛО)] \cdot 100,$$

$$Sp (\%) = [ИО / (ИО + ЛП)] \cdot 100,$$

где ИП — истинноположительный результат; ИО — истинноотрицательный результат; ЛО — ложноотрицательный результат; ЛП — ложноположительный результат [36].

Статистический анализ результатов производился при помощи программного пакета Excel MS Office-97 Professional. Сравнение средних значений осуществлялось с использованием *t*-критерия, выборки сравнивались на основе *F*-критерия, частоты показателей или значений — на основе χ^2 -критерия. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ для средних и в виде квартилей [*Me* (25 %, 75 %) где *Me* — медиана значений, 25 % — первый квартиль, 75 % — третий квартиль] для выборок. Уровень значимости ошибок первого рода (α) принимался не более 5 %.

Результаты и обсуждение. По результатам ВЭМ-проб все больные ИБС разделены на две группы:

- первая группа включала 125 пациентов (возраст 50 ± 7 лет), которые в ходе ВЭМ-пробы показали положительный результат;
- вторая группа включала 118 больных ИБС (возраст 47 ± 8 лет), которые при проведении ВЭМ-пробы показали отрицательный результат.

Проведенное исследование показало, что больные, отличающиеся по результатам ВЭМ-пробы, имели сходные клинико-функциональные характеристики (по полу, возрасту, частоте Q-инфарктов в группах, частоте сопутствующей артериальной гипертензии, показателям насосной и сократительной функций левого желудочка). Анализ временных показателей ВСР (SDNN, SDANN, SDNN-index, rMSSD, pNN50) по данным суточного мониторирования ЭКГ не выявил между группами статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Временные показатели ВСР по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС с положительным и отрицательным результатом ВЭМ-пробы (M±σ)

Показатель В тексте ms ²	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN-index (ms)	rMSSD (ms)	pNN50 (ms)
Положительный результат ВЭМ-пробы	77±31	46±20	51±21	30±14	8±7
Отрицательный результат ВЭМ-пробы	76±18	47±13	54±14	31±11	10±9
p	0,79	0,56	0,42	0,94	0,17

Группа с положительным результатом ВЭМ-пробы отличалась от группы с отрицательным исходом

- 1) меньшей толерантностью — на 36 % ($p < 0,0001$);
- 2) более тяжелой клиникой стенокардии среди пациентов — у 56 % была стенокардия III–IV функционального класса и только у 30 % — I–II функционального класса (против 36 и 42 % соответственно при отрицательном результате ВЭМ-пробы);
- 3) большей частотой обнаружения ишемических эпизодов при холтеровском мониторировании ЭКГ — в 29 % случаев мониторирования (против 3,4 % — при отрицательном результате ВЭМ-пробы);
- 4) большей тяжестью коронарного поражения — многососудистое поражение встречалось на 39 % чаще при сходной частоте однососудистых поражений. Суммарный процент поражения коронарного русла (СПКР) для групп в целом и для лиц, имеющих коронаросклероз, был достоверно выше ($p < 0,0001$).

Всем пациентам бала проведена коронарная ангиография, по результатам которой у 136 обследованных выявлено гемодинамически значимое стенозирование коронарных артерий, что составило 56 % от всех обследованных, у которых клинически был выставлен диагноз ишемической болезни сердца. Из этих 136 больных, имевших гемодинамически значимые стенозы одной или более коронарных артерий, у 40 (29,4 %) человек (фактически у каждого четвертого) велоэргометрическая проба была отрицательной. Даже из числа 78 больных со стенозом двух и более коронарных артерий у 15 (19,2 %) велоэргометрическая проба была отрицательной. У пациентов, у которых по результатам коронарной ангиографии не было выявлено гемодинамически значимого коронарного стеноза, велоэргометрическая проба оказывалась положительной у 29 человек (27,1 %) (табл. 3).

Таблица 3

Количество пораженных коронарных артерий у обследованных лиц с положительным и отрицательным результатами ВЭМ-пробы; n (%)

Количество пораженных коронарных артерий Вид поражения артерии?	Положительный результат ВЭМ-пробы (n = 125)	Отрицательный результат ВЭМ-пробы (n = 118)
Стеноз одной коронарной артерии (≥ 50 %)	33 (26,4)	25 (21,2)
Стеноз двух и более коронарных артерий (≥ 50 %)	63 (50,4)	15 (12,7)
Без гемодинамически значимого поражения коронарных артерий	29 (23,2)	78 (66,1)

Диагностическая значимость ВЭМ-пробы, примененной в настоящем исследовании, была оценена в критериях чувствительности (Se) и специфичности (Sp) с учетом величины СПКР, и метод коронароангиографии использовался в качестве референтного диагностического теста. При этом не выявлено значимой зависимости чувствительности ВЭМ-пробы от показателей СПКР, а специфичность уменьшается до низкого уровня (49 %) при увеличении тяжести коронарного поражения (СПКР > 40 %) (рис.1), что сопровождается увеличением числа ложноотрицательных результатов ВЭМ-проб.

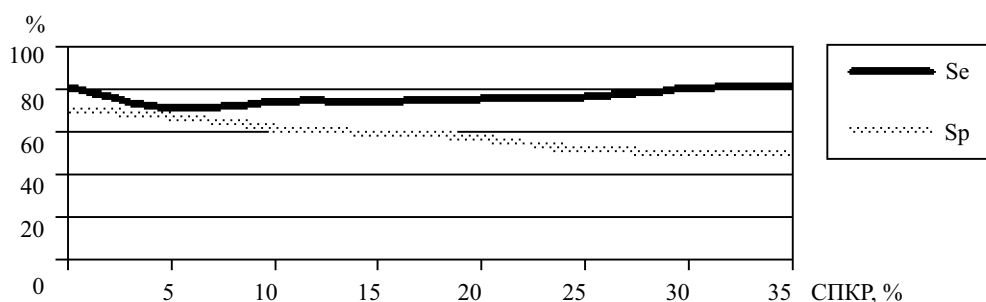


Рис. 1. Зависимость чувствительности (Se) и специфичности (Sp) ВЭМ-пробы от величины суммарного процента поражения коронарного русла (СПКР)

Максимальная диагностическая эффективность ВЭМ-проб достигалась при небольших значениях СПКР, при которых сумма величин Se и Sp наибольшая. Итоговая оценка ВЭМ-пробы — вероятность истинноположительного результата ВЭМ-пробы — превышает вероятность ложноположительного почти в два раза — ОП (+) = 1,8, а отношение вероятности ложноотрицательного результата ВЭМ-пробы к вероятности истинноотрицательного результата не менее 0,4 (ОП (-) = 0,39).

Таким образом, представленные данные позволяют считать, что результаты ВЭМ-проб не могут являться достоверными критериями оценки степени поражения коронарного русла.

Для дальнейшего анализа все обследованные больные с ишемической болезнью сердца, имевшие значимое коронарное поражение, были разделены на три группы по величине толерантности к физической нагрузке: низкой (<75 Вт), средней (75–125 Вт), высокой (>125 Вт). Достигнутая пациентом мощность выполненной нагрузки — толерантность — служит одной из характеристик физической нагрузки, при которой получены критерии прекращения ВЭМ-пробы. Эта величина теоретически должна коррелировать как с тяжестью течения ИБС, так и со степенью поражения коронарных артерий. Основные данные обследования этих групп приведены в табл. 4. Во всех группах пациенты имели сравнимую частоту перенесенных Q-инфарктов миокарда, были близкого возраста. ЭхоКГ-данные по размерам полостей сердца, сократительной и насосной функций сердца также не различались. Частота положительных результатов ВЭМ-проб была больше в группе с низкой толерантностью относительно других групп ($p < 0,01$). Основной причиной прекращения ВЭМ-пробы в группе с низкой толерантностью являлась стенокардия, а частота возникновения ишемических изменений на ЭКГ преобладала в группе с высокой толерантностью (77 %) по сравнению с группами со средней (64 %) и низкой (41 %) толерантностью.

Таблица 4

**Основные данные обследования больных ИБС
с различной толерантностью к физической нагрузке ($M \pm \sigma$)**

Показатель	Низкая толерантность (не более 75 Вт) ($n=54$)	Средняя толерантность (от 75 до 125 Вт) ($n=113$)	Высокая толерантность (более 125 Вт) ($n=59$)
Возраст, лет	51±8	49±8	46±8
Толерантность, Вт	39±13	102±20	155±12
ДП, у. е.	166±38	210±37	230±40
Положительный результат ВЭМ-пробы, % лиц	91	55	25
Ишемические изменения на ЭКГ при холтер-монитор., % лиц	35	18	12
КДР, см	5,4±0,4	5,4±0,4	5,4±0,4
КСР, см	3,6±0,4	3,6±0,5	3,6±0,3
ФВ, %	59±7	59±8	61±6
V_{ep} , c^{-1}	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1
ВИР, мс	81±15	75±11	81±10
Выявлены нарушения локальной сократимости, % лиц	78	87	81
Перенесенный Q- инфаркт миокарда, % лиц	22	34	20

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ и квартилях значений [Me (25 %; 75 %)].

Среди лиц, имеющих значимый стеноз коронарных артерий (табл. 5), бóльшие значения СПКР отмечались в группе с низкой толерантностью относительно групп со средней ($p < 0,01$) и высокой толерантностью ($p < 0,01$) — сравнение по F -критерию. Средние значения СПКР достоверно не различались. По мере увеличения толерантности частота значимых стенозов коронарных артерий в группах достоверно уменьшалась: в группе с высокой толерантностью — в 1,7 раза ($p < 0,001$) относительно группы с низкой толерантностью и в 1,5 раза ($p < 0,01$) относительно группы со средней толерантностью. При положительной ВЭМ-пробе во всех группах, независимо от уровня толерантности, число случаев поражения коронарных артерий было больше, но достоверной эта разница была только в группе при среднем уровне толерантности ($p < 0,01$).

Таблица 5

**Состояние коронарного поражения обследованных в группах
с различной толерантностью к физической нагрузке**

Показатель	Низкая толерантность (не более 75 Вт) ($n=54$)	Средняя толерантность (от 75 до 125 Вт) ($n=113$)	Высокая толерантность (более 125 Вт) ($n=59$)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
СПКР, %	29 (17; 43)	28 (13; 30)	19 (10; 28)

Окончание табл. 5

1	2		3		4	
Наличие стеноза КА, % лиц	78		71		47	
Наличие стеноза КА, % лиц	Положит. ВЭМ-проба	Отрицат. ВЭМ-проба	Положит. ВЭМ-проба	Отрицат. ВЭМ-проба	Положит. ВЭМ-проба	Отрицат. ВЭМ-проба
	80	60	89	51	55	45
	$p > 0,05$		$p < 0,01$		$p > 0,05$	

Примечание. Значения СПКР представлены в виде Me (25 %; 75 %).

Полученные результаты подчеркивают условность использования толерантности к нагрузке при интерпретации результатов ВЭМ-проб как показателя тяжести коронарного поражения.

При анализе данных групп получено, что по мере увеличения толерантности повышается способность нагрузочного теста правильно выявлять больных ИБС среди всех обследованных пациентов (рис. 2). Отношение вероятности истинноположительного результата к вероятности ложноположительного (ОП+) достигает максимума при средней

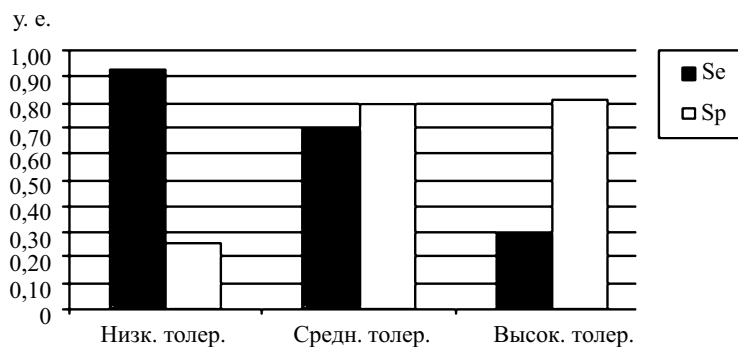


Рис 2. Зависимость чувствительности (Se) и специфичности (Sp) ВЭМ-пробы от уровня толерантности к физической нагрузке

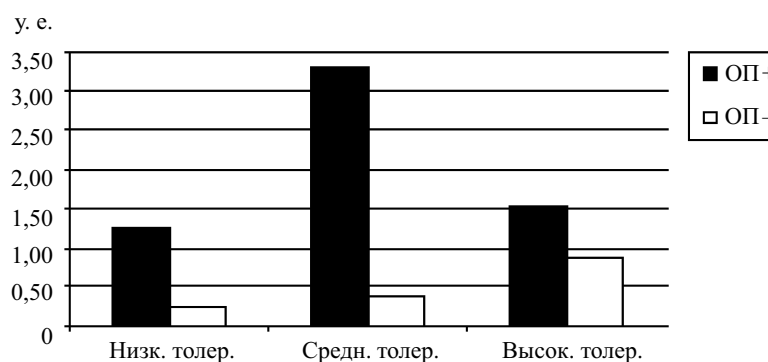


Рис 3. Зависимость отношения вероятности истинноположительного к вероятности ложноположительного результата ВЭМ-пробы (ОП+) и отношения вероятности истинноотрицательного к вероятности ложноотрицательного результата ВЭМ-пробы (ОП-) от уровня толерантности к физической нагрузке

толерантности, отношение вероятности истинноотрицательного результата к вероятности ложноотрицательного (ОП–) максимально в группе с высокой толерантностью, что указывает на избыточность ложноотрицательных исходов при высокой толерантности стандартной процедуры ВЭМ-пробы (рис. 3).

Анализ показателей частотной мощности спектра ВСР проиллюстрировал достоверные различия между группами больных ИБС с положительным и отрицательным результатами ВЭМ-пробы. Эта разница отмечалась как в состоянии покоя, так и при малых нагрузках — в 25 Вт (табл. 6).

Таблица 6

Показатели ВСР у больных ИБС с положительным и отрицательным результатом ВЭМ-пробы в исходном состоянии и при нагрузке 25 Вт [Me (25 %; 75 %)]

Показатель ВСР	Для положительного результата ВЭМ-пробы (n=125)	Для отрицательного результата ВЭМ-пробы (n=118)	Отличие по F-критерию
Исходное состояние			
RR, с ⁻¹	0,77 (0,67; 0,84)	0,76 (0,67; 0,87)	н. д.
TP, ms ²	771 (494; 1405)	900 (510; 1647)	0,005
LF, ms ²	212 (118; 427)	306 (157; 563)	3,3·10 ⁻⁵
HF, ms ²	64 (36; 136)	77 (50; 207)	8,3·10 ⁻⁹
Нагрузка 25 Вт			
RR, с ⁻¹	0,63 (0,59; 0,71)	0,66 (0,59; 0,74)	н. д.
TP, ms ²	406 (203; 600)	426 (260; 722)	н. д.
LF, ms ²	88 (48; 165)	136 (75; 213)	0,0001
HF, ms ²	29 (14; 60)	51 (27; 89)	0,03

Таким образом, больные ИБС, давшие отрицательный результат при ВЭМ-пробе, имеют отличный от группы с положительным исходом теста уровень вегетативных влияний на сердечный ритм при сходном клинико-инструментальном статусе и состоянии коронарного русла как в состоянии покоя, так и при малой нагрузке. В группе с отрицательным результатом ВЭМ-пробы отмечалось достоверное преобладание LF- и HF-мощностей диапазонов спектра ВСР. Параметры ВСР (ЧСС, частотные мощности в диапазонах спектра), измеренные в исходном состоянии, не зависели от величины СПКР как при положительном, так и при отрицательном исходах ВЭМ-пробы. Множественный коэффициент корреляции для всей группы обследованных составил 0,17, а доля дисперсии, описываемая множественной регрессией, не превышала 3 %. Толерантность к физической нагрузке и описанные параметры ВСР в исходном состоянии достоверно коррелировали лишь при отрицательных результатах ВЭМ-пробы. Множественный коэффициент корреляции составил 0,41 ($p=0,004$), но охватывал лишь 17 % дисперсии множественной регрессии. Для группы с положительным результатом ВЭМ-пробы достоверной корреляционной связи между спектральными параметрами ВСР и данными ВЭМ-исследования (толерантность) не наблюдалось.

Обнаруженные достоверные различия в частотной мощности LF-диапазона, а также их независимость от параметров при ВЭМ-пробе (ЧСС, уровень достигнутой нагрузки и т. п.) при положительных и отрицательных результатах ВЭМ-пробы послужили основой для анализа диагностической эффективности данного метода с учетом значений LF-мощ-

ности у пациентов как в состоянии покоя, так и при малой нагрузке — 25 Вт. Применение физических нагрузок малой мощности (25 Вт) позволяет предполагать, что в момент регистрации RR-ряда система управления сердечным ритмом находится в определенном функциональном напряжении. Это можно расценивать как способ стандартизации условий применения процедур спектрального анализа ВСП. Выделены три диапазона значений LF-мощности у пациентов: менее 200 ms^2 , от 200 до 400 ms^2 , более 400 ms^2 — для состояния покоя; менее 75 ms^2 , от 75 до 150 ms^2 , более 150 ms^2 — для нагрузки 25 Вт. Границы диапазонов соответствуют 33 и 66 % персентилям значений в выборке обследованных лиц, т. е. в каждой группе представлена приблизительно одна треть всех обследованных.

Наибольшей диагностической эффективностью ВЭМ-проба отличается при значениях LF-мощности спектра ВСП больших 400 ms^2 для состояния покоя и больших 150 ms^2 — для нагрузки 25 Вт. В этих случаях сумма значений чувствительности и специфичности максимальна (табл. 7).

Таблица 7

**Оценки диагностической эффективности ВЭМ-пробы
у больных ИБС в зависимости от величины
LF-мощности в исходном состоянии и при нагрузке 25 Вт**

Группа	Se	Sp	ОП (+)	ОП (-)
	Исходное состояние			
<200 ms^2	0,75	Исходное состояние 0,63	2,0	0,4
200–400 ms^2	0,59	0,63	1,6	0,6
>400 ms^2	0,69	0,86	4,9	0,4
Нагрузка 25 Вт				
<75 ms^2	0,77	0,59	1,9	0,4
75–150 ms^2	0,61	0,82	3,4	0,5
>150 ms^2	0,63	0,87	4,8	0,4

Использование оценок спектральной мощности LF-диапазона при интерпретации результатов ВЭМ-пробы позволит повысить достоверность последних, особенно для положительных исходов теста, относительно как стандартной процедуры ВЭМ-пробы, так и анализа исходов с учетом максимального уровня перенесенной нагрузки (табл. 8, 9). ВЭМ-проба имеет наиболее достоверные положительные результаты при средней величине выполненной нагрузки и мощности LF-диапазона при нагрузке 25 Вт большей 150 ms^2 . При других условиях диагностическая эффективность ВЭМ-пробы уменьшается. Достоверность отрицательных исходов ВЭМ-пробы наибольшая при высокой толерантности к физической нагрузке независимо от спектральной мощности в LF-диапазоне. Вероятность ложноотрицательных исходов ВЭМ-пробы сохраняется на уровне стандартной процедуры оценки результатов исследования. Из этого следует, что любой отрицательный результат пробы характеризуется низким уровнем достоверности, поэтому не может быть использован для оценки тяжести коронарной патологии, что согласуется с данными Европейской ассоциации кардиологов, показывающими, что вероятность наличия ИБС у 65-летнего пациента с истинной стенокардией превышает 75 %, даже если результат нагрузочной пробы был отрицателен [37]. Достоверность же положительных результатов ВЭМ-пробы можно оценивать с учетом мощности переносимой нагрузки и спектральной плотности в LF-диапазоне ВСП. В качестве критерия диагностической ценности результатов теста может быть

использован показатель отношения правдоподобия (ОП), который дает непосредственное представление о вероятности наличия заболевания при положительном или отрицательном исходе теста с физической нагрузкой. В клинике НИИ кардиологии (г. Саратов) использовались в качестве пороговых значения ОП+ не менее 5, а для отрицательного результата нагрузочного теста ОП — менее 0,2. При этом в случае превышения пороговых значений ОП можно считать, что результат нагрузочного теста достоверно соответствует клинике заболевания. В противном случае, если значения ОП не превышают пороговых, то результат нагрузочного теста можно расценивать как недостоверный.

Таблица 8

Отношение правдоподобия (ОП) результатов нагрузочного теста для спектральной мощности в исходном состоянии

Спектральная мощность в LF-диапазоне в исходном состоянии	Мощность нагрузки, при которой прекращен тест, Вт		
	<75	75–125	>125
ОП для положительного результата теста			
<200 ms ²	3,1	8,6	3,9
200–400 ms ²	2,5	6,9	3,2
>400 ms ²	5,3	14,5	6,6
ОП для отрицательного результата теста			
<200 ms ²	0,2	0,2	0,4
200–400 ms ²	0,2	0,2	0,5
>400 ms ²	0,2	0,2	0,4

Таблица 9

Отношение правдоподобия (ОП) результатов нагрузочного теста для спектральной мощности при нагрузке 25 Вт

Спектральная мощность в LF-диапазоне при нагрузке 25 Вт	Мощность нагрузки, при которой прекращен тест, Вт		
	<75	75–125	>125
ОП для положительного результата теста			
<75 ms ²	2,3	6,3	2,9
75–150 ms ²	4,1	11,2	5,1
>150 ms ²	5,8	15,8	7,2
ОП для отрицательного результата теста			
<75 ms ²	0,2	0,2	0,4
75–150 ms ²	0,2	0,2	0,5
>150 ms ²	0,2	0,2	0,4

Предложенный подход позволяет индивидуально у каждого пациента определять достоверность результата ВЭМ-пробы при ее положительном или отрицательном результате и снижать возможность диагностических ошибок [38, 39]. Применение данного метода доступно врачу средней квалификации, улучшает диагностику коронарной патологии у больных ИБС и у лиц с высоким риском развития данного заболевания в 2–3 раза. Ограничением к использованию предложенного метода диагностики ИБС является исходно

повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС более 100 в 1 мин) и невозможность в ходе ВЭМ-пробы получить пригодные для спектрального анализа ритмограммы из-за наличия помех и артефактов.

Таким образом, анализ показателей LF-компоненты спектра ВСР позволяет повысить диагностическую ценность результатов ВЭМ-пробы в клинике, так как при стандартной процедуре интерпретации результатов ВЭМ-проб невозможно достигнуть высокой достоверности в оценке степени поражения коронарного русла. Показано, например, что любой отрицательный результат ВЭМ-пробы не может использоваться как показатель тяжести поражения коронарного русла, поскольку характеризуется низким уровнем достоверности. Поэтому необходимо проводить комплексную оценку результатов нагрузочных проб с учетом толерантности к физической нагрузке и мощности LF-компоненты спектра ВСР, так как отдельный анализ каждого данного показателя значительно снижает диагностическую ценность ВЭМ-пробы (ср. данные табл. 6, 8 и 9). Совместное использование величин толерантности к физической нагрузке и спектральных мощностей LF-диапазона (в исходном состоянии и при нагрузке 25 Вт) увеличивает достоверность индивидуального результата пробы в 2–3 раза относительно стандартной процедуры анализа результатов ВЭМ-пробы.

Таблицей 8 можно пользоваться для предварительной оценки результатов нагрузочного теста, особенно у лиц с низкими значениями спектральной мощности (менее 400 ms²), затем по табл. 9 уточнить значения ОП. Эти таблицы построены для лиц, имеющих гемодинамически значимый стеноз хотя бы одного коронарного сосуда (степень стеноза более 50 % по данным коронароангиографии). Необходимо отметить, что применение предложенного метода практически не увеличивает трудозатрат медицинского персонала при проведении функциональных исследований.

Summary

Gridnev V. I., Kiselev A. R., Posnenkova O. M. et al. Using Spectral Analysis of Heart Rate Variability for Increasing Diagnostic Value of Stress Tests.

The aim of the present investigation was to study the suitability of autonomic heart rhythm control parameters for an interpretation of stress test results of patients with ischemic heart disease. Methods. 243 male patients aged from 27 to 67 years (average age is 49±8 years) were involved in the study. The evidence of coronary pathology was assessed with the help of selective coronary angiography. The results of a veloergometric (VEM) test, Doppler echocardiography and a spectral analysis of heart rate variability (HRV) were analyzed in addition. Likelihood ratios of positive (LR+) and negative (LR-) VEM test results were estimated together with the test sensitivity (Se) and specificity (Sp). Conclusions. The analysis of HRV spectrum allows to advance the diagnostic value of VEM test results in clinical practice, because in view of the standard procedure of VEM test result interpretation it is impossible to achieve high validity in evaluation of the degree of coronary vascular system damage.

Key words: ischemic heart disease, veloergometric test, heart rate variability

Литература

1. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск, 1998.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975.
3. Лупанов В.П. Пробы с физическими нагрузками при ишемической болезни сердца: критерии, достижения и перспективы // Кардиология. 1984. № 4. С.119–124.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии: Лекция II // Там же. 1995. № 8. С. 79–86.
5. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии: Лекции III, IV // Там же. № 12. С. 83–93.

6. Guidelines for cardiac exercise testing: ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography // *Eur. Heart J.* 1993. Vol. 14. P. 969–988.
7. *Porta C., Bernardi L.* Interaction between respiration, autonomic function, and respiratory pattern in heart failure. New possibilities of rehabilitation intervention // *Ital. Heart J.* 2001. Vol. 2. Suppl. 6. P. 624–627.
8. *Шаццлло О.И., Эрман М.В., Строганова В.А. и др.* К новому подходу в терапии кардиоваскулярной патологии // Сб. тез. Рос. Нац. конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике». Москва, 2002. 8–11 октября. М., 2002. С. 456.
9. *Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Анализ variability ритма сердца // *Кардиология.* 1996. № 10. С. 87–97.
10. *Juhani K.E., Airaksinen, Marku J., Ikaheino, Heikki V., Huikuri et al.* Responses of Heart Rate variability to coronari occlusion during coronari angioplasty // *Amer. J. Cardiol.* 1993. Vol. 72. P. 1026–1030.
11. *Чазов Е.И.* Возможность консервативной терапии ИБС. Успехи и разочарования // *Терапевт. архив.* 1995. № 9. С. 3–9.
12. *Баевский П.М., Мотылянская П.Е.* Ритм сердца у спортсменов. М., 1986.
13. *De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J.* On the spectral analysis of blood pressure variability // *Amer. J. Physiol.* 1986. Vol. 251 (3 Pt 2). P. 685–687.
14. *De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J.* Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1985. Vol. 23. № 4. P. 359–364.
15. *De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J.* Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach // *Ibid.* P. 352–358.
16. *De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J.* Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model // *Amer. J. Physiol.* 1987. Vol. 253. № 3. P. 680–687.
17. *Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J.* Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model // *Ibid.* 1989. Vol. 256. № 6. P. 1573–1579.
18. *Pagani M., Malliani A.* Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability // *J. Hypertens.* 2000. Vol. 18. № 12. P. 1709–1719.
19. *Sleight P., La Rovere M.T., Mortara A. et al.* Physiology and pathophysiology of heart rate variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? // *Clin. Sci.* 1995. Vol. 88. № 1. P. 103–109.
20. *Richter D.W., Spyer K.M.* Cardiorespiratory control // *Central regulation of autonomic function.* New York, 1990. P. 189–207.
21. *Cevese A., Grasso R., Poltronieri R., Schena F.* Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog // *Amer. J. Physiol.* 1995. Vol. 268. № 1. P. 7–16.
22. *Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al.* Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system // *Physiol. Meas.* 2000. Vol. 21. № 2. P. 305–318.
23. *Bernardi L., Passino C., Spadacini G. et al.* Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra // *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis.* Amsterdam, 1997. P. 241–252.
24. *Malpas S.C.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Amer. Physiol. Soc.* 2002. Vol. 282. № 1. P. 6–20.
25. *Петросян Ю.С., Иоселиани Д.Г.* О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1976. № 12. С. 41–46.
26. *Аронов Д.М.* Функциональные пробы в кардиологии. Ч. 1 // Там же. 1995. № 3. С. 74–82.
27. *Аронов Д.М.* Функциональные пробы с физической нагрузкой // *Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей Т. 1 / Под ред. Е.И. Чазова.* М., 1992. С. 292–311.
28. *Andersen K., Shephard R., Denolin H. et al.* Fundamentals of exercise testing. Geneva, 1979.
29. *Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Котельникова Е.В., Скурлатова Н.Е.* Анализ variability сердечного ритма больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке // *Вопр. аритмологии.* 1998. № 7. С. 42–45.
30. *Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Котельникова Е.В., Моржаков А.А.* Применение характеристик вегетативной регуляции сердечного ритма для повышения диагностической эффективности велоэргометрической пробы у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1999. № 7. С. 21–25.

31. Kay S.M., Marple S.L. Spectrum analysis: a modern perspective // Proc. IEEE. 1981. Vol. 69. P. 1380–1418.
32. Марпл С.Л. мл. Цифровой спектральный анализ и его приложения. М., 1990.
33. Гриднев В.И., Моржаков А.А. Свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ № 980656. Параметрическое оценивание спектра variability сердечного ритма // Реестр программ для ЭВМ. М., 1998.
34. Свидетельство МЗ РФ № 044 от 07.06.2000 в том, что программное средство «Параметрическое оценивание спектра variability сердечного ритма» пригодно к использованию в здравоохранении Российской Федерации. М., 2000.
35. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
36. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М., 1998.
37. Management of stable angina pectoris: recommendations of the task force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 1997. Vol. 18. P. 394–413.
38. Гриднев В.И., Моржаков А.А., Довгалецкий П.Я., Котельникова Е.В. Способ оценки диагностики ишемической болезни сердца: Патент на изобретение № 2153843. RU № 2153843 С1. Класс 7А61В5/02. М., 2000.
39. Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Котельникова Е.В. Метод диагностики ИБС на основе нагрузочной пробы со спектральным анализом variability сердечного ритма: Метод. рекоменд. М., 2003.

Статья принята к печати? 2008 г.