УДК 616.037

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОГЕННЫХ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕДИКТОРОВ СПРОВОЦИРОВАННОГО ОБМОРОКА

[1]Борт А.А., [2]Ларькин В.И.

[1]БУЗ «Областная клиническая больница», Омск;

[2]ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», Омск, e-mail: bo-rt@rambler.ru

Диагностика нейрогенных синкопальных состояний проводится с использованием провокационных проб. В качестве провокации в исследовании использованы длительная пассивная ортостатическая проба и дыхательный тест с задержкой дыхания. Мерой вегетативных изменений приняты вегетативные индексы: минутный объем крови (МОК) и индекс минутного объема крови (QVm), а также параметры гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и пульсовое артериальное давление (ПАД), отражающие вегетативную реактивность при нагрузочных пробах. В поисках предиктора вазовагального обморока проведен сравнительный анализ группы со спровоцированными обмороками и контрольной группы. Вегетативные индексы и параметры гемодинамики, имеющие статистически значимые различия в группах сравнения, включены в две модели предикторов, определены их числовые значения. Первая модель предикторов спровоцированного обморока (модель А) включает: МОК при переводе в пассивный ортостаз при показателе 4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину пассивного ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0%. Вторая модель предикторов спровоцированного обморока (модель В) включает: ПАД max в первую половину пассивного ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст. и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5% и специфичностью 75,0%. Полученные модели предикторов использованы для анализа подгруппы, состоящей из пациентов, у которых в анамнезе имелись эпизоды утраты сознания, но нейрогенный обморок не был спровоцирован в эксперименте. Дыхательный тест с регистрацией параметров гемодинамики и расчетом вегетативных индексов (минутного объема крови, индекса минутного объема крови) с использованием их в структуре моделей предикторов увеличивает чувствительность методики.

Ключевые слова: синкопальные состояния, предиктор нейрогенного обморока, вегетативный индекс, дыхательный тест, тилт-тест

DIAGNOSIS OF NEUROGENIC SYNCOPE USING PREDICTORS PROVOKED FAINTING

[1]Bort A.A., [2]Larkin V.I.

[1]Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Omsk;

[2]Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: bo-rt@rambler.ru

Diagnosis of neurogenic syncope is carried out using provocative tests. As a provocation used tilt table test and respiratory test with breath retention. Measure vegetative changes adopted vegetative indexes: minute blood volume and the index of minute blood volume, and the hemodynamic parameters: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate and pulse blood pressure, reflecting the vegetative reactivity when stress testing. In search of vasovagal syncope predictor comparative analysis with the group provoked syncope and control groups. Vegetative indices and hemodynamic parameters with statistically significant differences in the comparison groups are included in the two models of predictors. The first model of predictors provoked fainting (model A) includes: minute blood volume, when converted to passive orthostasis with index 4151,87 ml/min, the amplitude of the pulse blood pressure in the first half passive orthostasis for the index 19 mmHg and the change in pulse blood pressure of respiratory test – 6,5 mmHg with a sensitivity of 95,8% and specificity of 75,0%. The second model predictors provoked fainting (Model B) includes: pulse blood pressure maximal in the first half orthostasis for the index of 50,5 mmHg and changing minute blood volume of respiratory test for the index 1065,39 ml/min with a sensitivity of 87,5% and specificity of 75,0%. The resulting model predictors used for the analysis of a subgroup consisting of patients with a history of episodes of loss of consciousness, but neurogenic syncope was not provoked in the experiment respiratory test with registration of the hemodynamic parameters and calculation of vegetation index (minute blood volume and index of minute blood volume) with the use of them in the structure of models predictors increases the sensitivity of the technique.

Keywords: syncope, predictors of neurogenic syncope, vegetative index, respiratory test, tilt table test

Синкопальные состояния – актуальная и мультидисциплинарная проблема медицины: до 25% синкопе остаются с невыясненной причиной [6, с. 9; 7, с. 52]. Нейрогенные обмороки также представлены в группе синкопальных состояний неясного генеза, и они имеют наиболее благоприятный прогноз, меньшую вероятность риска внезапной смерти, поэтому их диагностика имеет важное прогностическое значение. Трудности диагностики у пациентов, страдающих обмороками, связаны с отсутствием опорных симптомов вне обморочного приступа.

Группа исследователей во главе с R.A. Kenny в 1986 г. предложила использовать для верификации вазовагальных обмороков длительную пассивную ортостатическую пробу (tilt table test, тилт-тест)

[8, с. 566]. Тилт-тест признан Американским обществом анестезиологов (ASA) информативным для выявления склонности пациента к вазовагальному синкопе [9, с. 2643]. Частота позитивных тестов в различных опубликованных исследованиях колеблется от 26 до 87 % [1, с. 4].

В статье приведены результаты исследования, в котором использован дополнительный тест – дыхательный тест с задержкой дыхания. Он проводился пациентам в процессе длительной пассивной ортостатической пробы с целью усиления нагрузки на вегетативную нервную систему в период формирования механизма адаптации. Дыхательный тест достаточно информативен в отношении вегетативной дисфункции: возможна количественная оценка его результатов. Тест специфичен, физиологически и клинически надежен и не требует дополнительного оборудования.

В качестве меры вегетативных изменений приняты вегетативные индексы: МОК и QVm, а также параметры гемодинамики: САД, ДАД, ЧСС и ПАД, отражающие функцию сердечно-сосудистой системы, с ее многоуровневой регуляцией, при прочих равных условиях характеризующей эквивалентный уровень функционирования целостного организма [2, с. 15].

Цель исследования – определить диагностическую значимость изменений показателей гемодинамики и вегетативных индексов при проведении нагрузочных проб (длительной пассивной ортостатической пробе и дыхательного теста) в отношении спровоцированного нейрогенного обморока.

Материал и методы исследования

Клиническим материалом послужили результаты обследования 70 человек в возрасте от 18 до 56 лет, находившихся на лечении в БУЗОО «ОКБ» в период с 2008 по 2013 гг. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на включение в исследование.

Основную группу (n = 52) составили лица, имеющие в анамнезе хотя бы один эпизод кратковременной утраты сознания. В исследование не были включены лица с патологическими изменениями при электрокардиографии (ЭКГ) в покое, мерцательной аритмией, пороками сердца, новообразованиями сердца, легочной гипертензией, стенокардией ФК II–IV, хронической сердечной недостаточностью II–III стадии, сахарным диабетом, хронотропной недостаточности функции сердца в ортостазе, постуральной тахикардией, некорригированной артериальной гипертензией, ортостатической недостаточностью, а также пациенты, принимающие лекарственные препараты, которые влияют на ход исследования. Основная группа была разделена на подгруппы: А (n = 35) с пациентами, которым нейрогенный обморок спровоцирован, и В (n = 17), которым обморок не удалось спровоцировать.

Контрольную группу составили 18 человек, сравнимые по возрасту и полу, с отсутствием в анамнезе синкопальных состояний, заболеваний, при которых вегетативные проявления были ведущими, а также тяжелой соматической патологии.

Длительную пассивную ортостатическую пробу проводили по стандартным протоколам [5, с. 14; 6, с. 566] – в утренние часы, на фоне отмены медикаментозных препаратов, натощак, с использованием поворотного стола с контролем угла положения и компьютерного электрокардиографа «Биоток 150К» для непрерывного мониторирования ЭКГ и ЧСС.

В соответствии с протоколами пробу делили на несколько этапов:

1. Горизонтальное положение (период покоя) длительностью 15 минут.
2. Вертикальное положение (пассивный ортостаз). Положение пациента изменяли с помощью поворотного стола из горизонтального в вертикальное с углом подъема до 80° в течение 10–20 с.
3. Медикаментозная нагрузка нитратами.
4. Горизонтальное положение (клиностаз).

Длительная пассивная ортостатическая проба проводилась в следующих вариантах: по Вестминстерскому протоколу в вертикальном положении пациент находился до истечения времени исследования (40 минут) либо до возникновения обморока; по Итальянскому протоколу в вертикальном положении пациент находился 20 минут, далее после медикаментозной нагрузки нитратами (изосорбид динитрат сублингвально в количестве одной дозы – 1,25 мг) до возникновения обморока либо истечения времени исследования (20 минут медикаментозной фазы).

Основные параметры (ЧСС и АД) регистрировали в исходном состоянии (в клиноположении) в продолжении 15 минут, затем после перехода в вертикальное положение и далее на протяжении исследования через каждые 2 минуты или чаще – при необходимости, например, при появлении субъективных ощущений предвестников синкопе, синкопе, изменений ЭКГ.

Дыхательный тест с задержкой дыхания (далее – дыхательный тест) проводили 45 (64,3 %) пациентам основной и контрольной групп в качестве дополнительной провокации к длительной пассивной ортостатической пробе в рандомизированном порядке.

Пациент выполнял 4 глубоких вдоха и выдоха, затем на высоте вдоха задерживал дыхание до максимально возможного. Регистрировали САД, ДАД, ЧСС до проведения пробы и после нее через одну минуту. Дыхательный тест проводили в первую половину ортостаза.

По полученным данным рассчитывали вегетативные индексы:

1. Минутный объем крови – по формуле:

$$\text{МОК} = \text{АД редуцированное} \times \text{ЧСС},$$

где АД редуцированное = ПАД×100/АД среднее;

$$\text{ПАД} = \text{САД} - \text{ДАД};$$

$$\text{АД среднее} = (\text{САД} + \text{ДАД})/2,$$

где ПАД – пульсовое артериальное давление. МОК у здоровых людей равен 3273,05 ± 966,51. При повышенном симпатическом тонусе МОК повышается, при парасимпатическом понижается [4, с. 57].

2. Индекс минутного объема крови – по формуле:

$$\text{QVm} = \text{ПАДп} \times \text{ЧССп}/\text{ПАДн} \times \text{ЧССн},$$

где ПАДп – ПАД покоя; ЧССп – ЧСС покоя; ПАДн – ПАД возрастной нормы; ЧССн – ЧСС возрастной

нормы [4, с. 57]. Возрастная норма САД, ДАД, ЧСС в соответствии со значениями, предложенными И.А. Кассирским [4, с. 53]. В норме QVm в состоянии покоя имеет значение, близкое к единице. После нагрузки повышение не менее чем на 0,2.

Анализ полученных результатов проводили с применением программы Statistika 6.0: описательной статистики групп исследования, непараметрического анализа групп с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, а также бинарной логистической регрессии и ROC-анализа из пакета SPSS 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные характеристики групп приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы с синкопальными состояниями в анамнезе по подгруппам, полу, возрасту и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Признак	Основная группа (*n* = 52)				Контрольная группа (*n* = 18)	
	подгруппа А (*n* = 35)		подгруппа В (*n* = 17)			
	кол.	%	кол.	%	кол.	%
Мужской пол	20	57,1	8	47,1	14	77,8
Женский пол	15	42,9	9	52,9	4	22,2
Возраст 18–30 лет	24	68,6	13	76,4	11	61,1
Возраст 31–40 лет	2	5,7	1	5,9	3	16,7
Возраст 41–50 лет	4	11,4	2	11,8	3	16,7
Возраст старше 50 лет	5	14,3	1	5,9	1	5,5

В поисках предиктора вазовагального обморока проведен предварительный анализ групп со спровоцированными обмороками (подгруппа А) и контрольной группой (подгруппа В была исключена из анализа как выборка с возможным обмороком) с использованием рангового критерия U Манна – Уитни (зависимая переменная 0, 1, где 0 – не спровоцирован обморок, 1 – спровоцирован), при котором выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по ряду параметров гемодинамики и вегетативных индексов (46 показателей) [2, с. 19; 3].

При пошаговом анализе в модели бинарной логистической регрессии с включением всех переменных, для которых были выявлены статистически значимые различия в индексах ($p < 0,05$), отражающих вегетативный тонус при нагрузочных пробах в отношении спровоцированного обморока, в качестве независимых предикторов развития обморока были определены две комплексные модели, имеющие в составе параметры гемодинамики и вегетативные индексы. Первая модель предикторов спровоцированного обморока (модель А) включает: МОК при переводе в ортостаз при показателе 4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0% (табл. 2).

Таблица 2

Модель А предикторов для зависимой переменной спровоцированный обморок (0 – нет, 1 – да)

	БЕТА	Стандартная ошибка	R	R^2	F	p	Значение предиктора
МОК при переводе в ортостаз (мл/мин)	–0,339500	0,000064	0,7047	0,4965	F(3,32) = 10,520	0,0088	< **4151,87**
Амплитуда ПАД* в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	–0,368191	0,007258				0,0069	< **19,00**
Изменение ПАД** при дыхательном тесте (мм рт.ст.)	–0,309542	0,005176				0,0227	< **6,5**
p для модели						0,0001	
Чувствительность модели (%)						**95,8**	
Специфичность модели (%)						**75,0**	

Примечание. * – разница между максимальным и минимальным значением ПАД; ** – разница между значением ПАД до и после теста.

Пошаговое нарастание χ^2 свидетельствует об адекватности модели. При ROC-анализе получены кривые, ограничивающие различную площадь (0,757; 0,795; 0,828 соответственно) и получены количественные значения предикторов в отношении спровоцированного нейрогенного обморока (рис. 1).

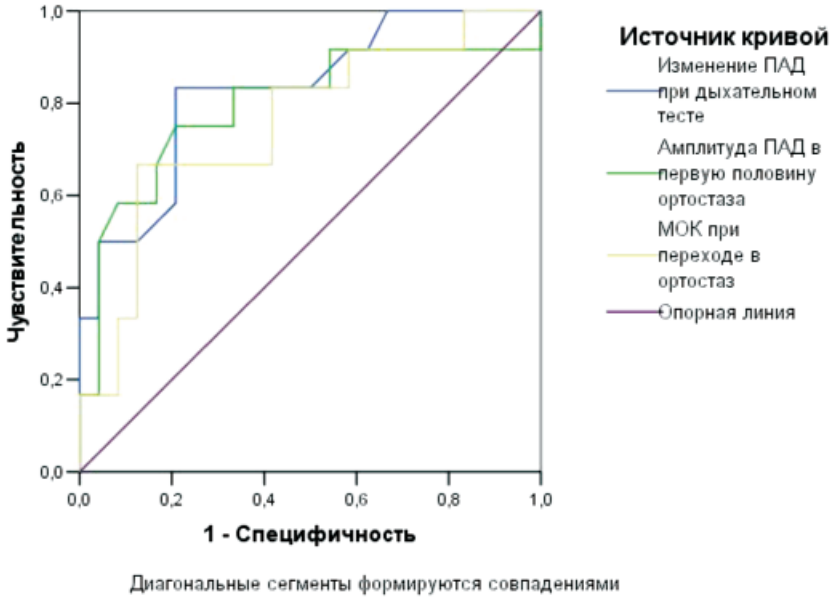

Рис. 1. ROC кривая модели предикторов А с включением показателей: изменение ПАД при дыхательном тесте, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза, МОК при переходе в ортостаз

Вторая модель предикторов спровоцированного обморока (модель В) включает: ПАД max в первую половину ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст. и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 75,0 % (табл. 3).

Таблица 3

Модель В предикторов для зависимой переменной спровоцированный обморок (0 – нет, 1 – да)

	БЕТА	Стандартная ошибка	R	R^2	F	p	Значение предиктора
ПАД max* в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	–0,439486	0,005471	0,6331	0,4008	F(2,33) = 11,036	0,0023	< **50,5**
Изменение МОК** при дыхательном тесте	–0,315980	0,000060				0,0234	< **1065,39**
p для модели						0,0002	
Чувствительность модели (%)						**87,5**	
Специфичность модели (%)						**75,0**	

Примечание. * – максимальное значение ПАД в первую половину ортостаза; ** – разница между значением МОК до и после теста.

При ROC-анализе определены числовые значения составляющих предикторов, ограничивающих площадь 0,895 и 0,830 (рис. 2).

Полученные модели использованы для анализа подгруппы В, неоднородной группы, состоящей из пациентов, у которых в анамнезе имелись эпизоды утраты сознания, но нейрогенный обморок не был спровоцирован в эксперименте.

По результатам применения модели А предикторов можно предположить нейрогенный характер обмороков у 9 (52,9 %)

человек из 17: у 4 пациентов два показателя из трех укладываются в определенные нами пороговые границы при достоверности результата 81,1 %, у 5 пациентов – три показателя из трех при достоверности результата 88,9 %.

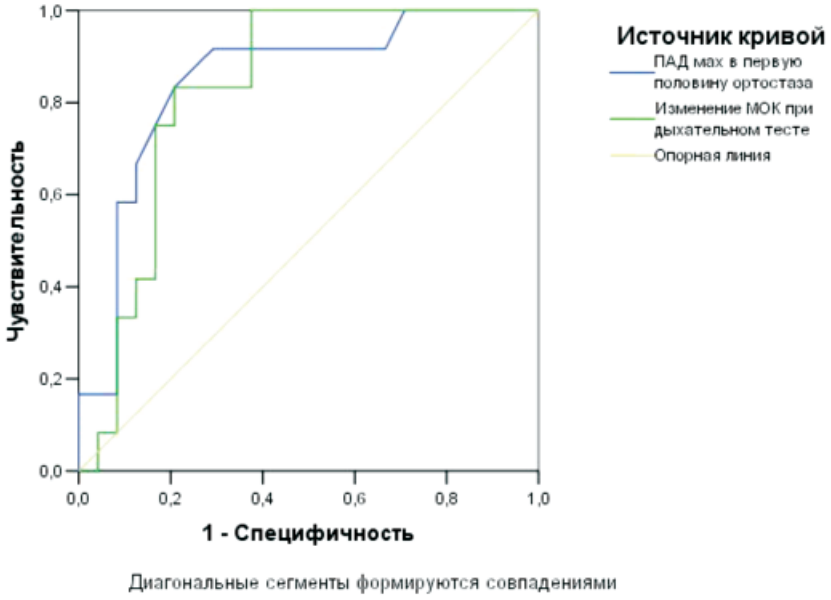

Рис. 2. ROC кривая модели предикторов B с включением показателей: изменение МОК при дыхательном тесте, ПАД max в первую половину ортостаза

При использовании модели B вероятный нейрогенный обморок с достоверностью 83,3 % определен у 6 (35,3 %) из 17 пациентов. Положительный результат применения модели B предикторов в отношении предсказания нейрогенного обморока совпадает с положительным результатом модели A предикторов у 5 пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика нейрогенных обмороков с использованием модели A предикторов

Номер пациента	Модель предикторов A				Модель предикторов B		
	МОК при переводе в ортостаз (мл/мин)	Амплитуда ПАД в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	Изменение ПАД при дыхательном тесте (мм рт. ст.)	Достоверность (%)	ПАД max в первую половину ортостаза (мм рт.ст.)	Изменение МОК при дыхательном тесте (мл/мин)	Достоверность (%)
1	**4003,54**	**17,00**	**–9,00**	**88,9**	**52,00**	**–612,40**	**83,3**
2	**3547,83**	**5,00**	**–8,00**	**88,9**	**42,00**	**–374,96**	**83,3**
3	3825,14	20,00	–13,00		**45,00**	**–832,19**	**83,3**
4	**3262,14**	**8,00**	**–10,00**	**88,9**	**40,00**	**–1182,08**	**83,3**
5	**2899,48**	**10,00**	0,00	**88,9**	**39,00**	**0,00**	**83,3**
6	**2596,00**	**16,00**	**–11,00**	**88,9**	**38,00**	**–429,45**	**83,3**

По результатам использования двух моделей можно предположить с высокой долей вероятности наличие нейрогенного обморока у 5 (29,4 %) человек из 17 в группе с неясной причиной синкопальных состояний.

Выводы

1. При пошаговом анализе в модели логистической регрессии с включением всех переменных, для которых были выявлены статистически значимые различия в индексах ($p < 0,05$), отражающих вегетативный тонус при нагрузочных пробах в отношении спровоцированного обморока, в качестве независимых предикторов развития обморока были определены две модели: модель A, включающая МОК при переводе в ортостаз при показателе

4151,87 мл/мин, амплитуда ПАД в первую половину ортостаза при показателе 19 мм рт.ст. и изменение ПАД при дыхательном тесте – 6,5 мм рт.ст. с чувствительностью 95,8% и специфичностью 75,0% и модель В, имеющая в своей структуре ПАД max в первую половину ортостаза при показателе 50,5 мм рт.ст. и изменение МОК при дыхательном тесте при показателе 1065,39 мл/мин с чувствительностью 87,5% и специфичностью 75,0%.

2. Дыхательный тест с задержкой дыхания при длительной пассивной ортостатической пробе с регистрацией параметров гемодинамики и расчете вегетативных индексов (МОК, QVm) с использованием последних в структуре моделей предикторов увеличивает чувствительность методики.

3. Модели предикторов нейрогенных обмороков при проведении провокационных проб могут быть использованы в дифференциальной диагностике синкопальных состояний неясного генеза.

Список литературы

1. Бова А.А. Синкопальные состояния в клинической практике: учеб.-метод. пособие. – Минск: Асобны, 2009. – 45 с.

2. Борт А.А. Использование вегетативных индексов при провокационных пробах в дифференциальной диагностике нейрогенных обмороков / А.А. Борт, В.И. Ларькин // Современная медицина: Актуальные вопросы: материалы XXIII Международной науч.-практ. конф.: сб. докл – Новосибирск, 2013. – № 9 (23). – С. 14–21.

3. Борт А.А. Показатели гемодинамики у пациентов с вазовагальными синкопальными состояниями при длительной пассивной ортостатической пробе / А.А. Борт, В.И. Ларькин // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2014. – № 2 (3). – URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/985 (дата обращения: 13.02.2014).

4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн [и др.]; под общ. ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 2000. – 752 с.

5. Дифференциальная диагностика синкопальных состояний в детском возрасте: методические рекомендации / М.А. Школьникова [и др.]. – М., 2002. − № 9. – 22 с.

6. Синкопальные состояния: учеб.-метод. пособие / А.Г. Щербакова [и др.]. – Казань, 2011. – 56 с.

7. Тюрина Т.В. Нейрогенные обмороки / Т.В. Тюрина, В.Н. Хирманов // Вестник аритмологии. – 2004. – № 36. – С. 51–57.

8. Kenny R. A. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders / R.A. Kenny, D.O`Shea, S.W. Parry // Heart. – 2000. – P. 564–569.

9. Moya A. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC) / A,Moya, Sutton R., Ammirati F. et al. // Heart. – 2009. – № 30(21). – P. 2631–2671.

References

1. Bova A. A. *Uchebno metodicheskoe posobie: Sinkopalnye sostoyaniya v klinicheskoy praktike* (Educational-methodical manual «Syncope in clinical practice») Minsk, Asobny, 2009. 45 p.

2. Bort A.A., Larkin V.I. *Trudy 23 Mezhdunarodnoy Konferencii «sovremennaya medicina aktualnyevoprosy»* (Proc. 23thInt. Scientific-Pract. Conf. «Modern medicine: Actual issues») Novosibirsk, 2013, no. 9, pp. 14–21.

3. Bort A.A., Larkin V.I., *Journal of Computer-Universum: Medicine and Pharmacology,* 2014, Vol. 2, no 3, available at: www.7universum.com/ru/med/archive/item/985.

4. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V., Danilov A.B., Dyukova G.M., Kolosova O.A., Moldovanu I.V., Solov'eva A.D., Tabeeva G.R., Shvarkov S.B., Haspekova N.B. *Vegetativnye rasstroystva: klinika, lechenie, diagnostika* (Vegetative disorders: Clinical, Treatment, Diagnostics) Moskow, Medicina, 2000, 752 p.

5. Shkolnikova M.A., Makarov L.M., Chuprova C.N., Shkolenko *Metodicheskoe posobie: Differencialnaya diagnostika sinkopalnyh sostoyaniy v detskom vozraste* (Methodical manual «Differential diagnosis of syncope in childhood») Moskow, 2002, no. 9, 22 p.

6. Scherbakova A.G., Potapova M.B., Amirov N.B. *Uchebnometodicheskoeposobie: Sinkopalnye sostoyaniya* (Educational-methodical manual «Syncope States») Kazan, 2011, 56 p.

7. Tyurina T.V., Hirmanov V.N. *Vestnikaritmologii – Bulletin of Arrhythmology,*2004, no. 36, pp. 51–57.

8. Kenny R.A. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders / R.A. Kenny, D.O`Shea, S.W. Parry // Heart. 2000. pp. 564–569.

9. Moya, A. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC) / A,Moya, Sutton R., Ammirati F. et al. // Heart. – 2009. no. 30(21). pp. 2631–2671.

Рецензенты:

Савченко Ю.Н., д.м.н., профессор, почетный профессор, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск;

Калиничев А.Г., д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.