



Вариабельность сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве

О.С. Антипова¹✉, М.К. Резников²

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ООО «Детский Доктор Плюс»; Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ и систематизация результатов научных работ по изучению variability сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве.

Основные положения. В многочисленных исследованиях продемонстрировано снижение показателей общей variability сердечного ритма и интенсивности вагусных влияний у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, в том числе в ответ на когнитивную или стрессовую нагрузку. У них также выявлено уменьшение барорефлекторной чувствительности. Эти нарушения наблюдаются у пациентов, ранее не получавших медикаментозное лечение, и у здоровых родственников первой линии родства. Их выраженность взаимосвязана с тяжестью продуктивной, негативной и аффективной симптоматики, а также с наличием метаболического синдрома. В психотических состояниях вегетативная кардиальная дисрегуляция выражена сильнее. Антипсихотики с М-холинолитической и/или α_1 -адренолитической активностью могут ее усугублять. Указанные нарушения выявляются не только при шизофрении, но и при других психических и соматических расстройствах, в патогенезе которых участвует дистресс.

Заключение. Возможность применения показателей variability сердечного ритма в качестве дополнительных критериев оценки тяжести психоза, прогноза эффективности терапии, а также для ранней стратификации кардиоваскулярных рисков требует дальнейшего изучения в научных исследованиях.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, вегетативная нервная система, шизофрения, шизоаффективное расстройство, антипсихотики, биомаркеры.

Вклад авторов: Антипова О.С. — поиск и обработка литературных источников, их интерпретация, определение цели обзора, разработка его плана, подготовка текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Резников М.К. — поиск литературных источников, участие в подготовке теста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антипова О.С., Резников М.К. Variability сердечного ритма при шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Доктор.Ру. 2022; 21(4): 72–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-72-78



Heart Rate Variability in Schizophrenia and Shizoaffective Disorder

O.S. Antipova¹✉, M.K. Reznikov²

¹ Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution) Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

² LLC Detskii Doctor Plus; 2/3 Begovaya Str., Voronezh, Russian Federation 394068

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyze and systematize the results of the studies of heart rate variability in schizophrenia and schizoaffective disorder.

Key points. Most studies demonstrate a reduction in total heart rate variability and a decrease in parasympathetic tone and reactivity in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, including in response to a cognitive or stress load. And also the baroreflex sensitivity decrease was revealed. Autonomic cardiac dysregulation detected in unmedicated patients with schizophrenia, as well as in healthy first-line relatives. The extent of these changes correlates with the severity of productive, negative and affective symptoms, as well as with the presence of metabolic syndrome. Autonomic cardiac dysregulation is much more pronounced in psychotic states. Antipsychotics with anticholinergic and/or α_1 -adrenolytic activity can exacerbate these changes. Reductions in total heart rate variability and vagal activity are detected not only in schizophrenia, but also in other mental and somatic disorders, in the pathogenesis of which distress is involved.

Conclusion. The possibility of using heart rate variability indicators as additional criteria for assessing the severity of psychosis, predicting the effectiveness of therapy, as well as for early stratification of cardiovascular risks requires further study in scientific research.

Keywords: heart rate variability, autonomic nervous system, schizophrenia, schizoaffective disorder, antipsychotics, biomarkers.

Contributions: Antipova, O.S. — search for literary sources, their interpretation, determination of the purpose of the review, development of its plan, preparation of the text of the manuscript, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Reznikov, M.K. — search for literary sources, participation in the preparation of the manuscript test.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Antipova O.S., Reznikov M.K. Heart Rate Variability in Schizophrenia and Shizoaffective Disorder. Doctor.Ru. 2022; 21(4): 72–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-72-78

✉ Антипова Ольга Сергеевна / Antipova, O.S. — E-mail: olgaant77@gmail.com

Нарушения вегетативной регуляции — это облигатный синдром клинической картины расстройств шизофренического спектра (РШС). Еще в 1899 году Эмиль Крепелин описал вегетативные нарушения при шизофрении: тахикардию, потливость, усиленное слюноотделение и мидриаз [1]. Вегетативные нарушения затрагивают почти все системы органов и могут способствовать манифестации коморбидных кардиоваскулярных и метаболических расстройств, а также увеличению смертности пациентов [2].

Продолжительность жизни больных шизофренией ниже на 15–20 лет, чем у населения в целом. Одной из причин является то, что риск сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов почти в 3 раза выше, чем в общей популяции [3]. Кардиоваскулярные расстройства становятся одной из основных причин смерти больных шизофренией наравне с суицидами и несчастными случаями [4–6]. РШС рассматриваются как заболевания с повышенной уязвимостью к внезапной сердечной смерти [6, 7].

Наряду с поражением коронарных артерий и миокарда важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств играет вегетативная кардиальная дисрегуляция [8]. Вегетативная дисфункция усугубляет нарушения в деятельности проводящей системы сердца, что повышает риск развития летальных аритмий, острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [2, 8].

Научные работы в этой области в основном сфокусированы на применении анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). В кардиологических исследованиях доказана прогностическая ценность данных показателей в качестве предикторов общей и внезапной сердечной смерти вне зависимости от других факторов риска [8].

Анализ ВСР — неинвазивный метод, позволяющий провести количественную оценку активности сегментарных и надсегментарных отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Метод основан на том, что интервал между последовательными ударами сердца меняется под суммарным воздействием гуморальной, эндокринной и вегетативной регуляции. Изучая изменчивость сердечного ритма, можно составить представление о регуляторных механизмах [9, 10].

Наиболее часто применяются показатели временно-го, спектрального и геометрического анализа ВСР, каждый из которых имеет свою физиологическую интерпретацию, подробно представленную в российских и международных стандартах [9, 10]. При исследованиях в условиях стресса используют методы нелинейной динамики [11–13], хотя они пока не включены в стандарты [9, 10]. В отличие от временного и спектрального анализа эти методы применимы для изучения переходных нестационарных процессов, вклад которых в вегетативную регуляцию резко возрастает во время стресса.

Результаты исследований разрозненны, что связано с различиями в контингентах испытуемых, дизайнах исследований и с большим количеством факторов, которые могут оказывать влияние на выраженность и устойчивость изменений ВСР при шизофрении. Однако в ряде метаанализов [14, 15] описаны сходные паттерны отклонений ВСР при шизофрении и других РШС.

Целями данного обзора являются анализ и систематизация результатов научных работ по изучению ВСР при шизофрении и шизоаффективном расстройстве.

ПАЦИЕНТЫ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Исследования такого рода позволяют ответить на вопрос, с чем связана кардиальная вегетативная дисрегуляция: с патогенезом шизофрении или с применением антипсихотиков. Разные авторы продемонстрировали сходные типовые паттерны изменения показателей ВСР у психотических пациентов, ранее не получавших медикаментозное лечение [12–18]. Эти результаты доказывают, что нарушения кардиальной вегетативной регуляции являются частью патогенеза РШС.

Наиболее часто выявляются повышение средней ЧСС и снижение временных (SDNN, CV) и спектральных показателей (TP) общей ВСР [12, 13, 16–18]. Редукция общей ВСР свидетельствует об уменьшении «функциональной гибкости» (autonomic flexibility) вегетативной регуляции, то есть способности ВНС к адаптивной перестройке в ответ на различные требования внешней и внутренней среды [12, 13, 19]. Последствия этой дисрегуляции проявляются в понижении индивидуального барьера толерантности к ординарным нагрузкам с чрезмерной реакцией на них.

Наблюдается также сдвиг симпатико-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатических модуляций сердечного ритма. При этом, как правило, не удается выявить значимые различия в спектральных показателях симпатической активности (LF, LF%) у пациентов и здоровых лиц [17, 20–25]. Доминирование симпатических модуляций сердечного ритма над парасимпатическими при шизофрении является не абсолютным, а относительным и обусловлено уменьшением интенсивности парасимпатических влияний [14–16, 20–26].

Снижение вагусной активности доказано на основе изучения показателей как временного (RMSSD), так и спектрального анализа ВСР (HF, HF%) на 5-минутных и суточных записях [17, 27]. Записи в течение суток фиксируют эти изменения не только в дневное, но и в ночное время [21].

Вместе с тем отдельные авторы не выявляют симпатико-парасимпатический дисбаланс, другие обнаруживают повышение спектральных показателей симпатической активности (LF) или отклонения как в симпатической, так и в парасимпатической системе [27].

Снижение барорефлекторной чувствительности (БРЧ) у психотических пациентов, ранее не получавших лечение, продемонстрировано с помощью неинвазивных методов, основанных на синхронной непрерывной регистрации ВСР и АД [28, 29]. Эффективность барорефлекторной регуляции зависит от БРЧ, которая определяется как отношение изменений ЧСС к сдвигам АД. При шизофрении снижение БРЧ обусловлено дисфункцией центральных регуляторных вегетативных систем, а не уменьшением чувствительности барорецепторов [29].

Все эти паттерны нарушения вегетативной кардиальной регуляции свойственны не только больным РШС. Они выявляются при разных психических и соматических расстройствах, а также у здоровых людей, находящихся в состоянии острого стресса [19, 24, 30–38]. В рамках теоретической модели нейровисцеральной интеграции (neurovisceral integration model)¹ данные отклонения принято рассматривать как универсальные трансдиагностические биомаркеры психопатологии, происхождение которых связано с механизмом дистресса [19].

¹ Предлагая эту модель в 2000 году, J.F. Thayer и R.D. Lane считали ВСР маркером эмоциональной регуляции. Позднее J.F. Thayer выдвинул гипотезу о том, что ВСР-показатели вагусной активности отражают способность организма ко всем видам саморегуляции: эмоциональной, когнитивной и поведенческой [19].

Префронтальная кора модулирует активность нейронных сетей, отвечающих за вегетативную регуляцию, и оказывает тоническое ингибирующее воздействие на структуры лимбической системы (в частности, амигдалу), которые, в свою очередь, влияют на интенсивность парасимпатических модуляций ритма сердца [19, 39].

Отсутствие активации в медиальной префронтальной коре при шизофрении снижает ингибиторный контроль над вегетативными функциями лимбической системы, что приводит к ее перевозбуждению и снижению активности парасимпатических модуляций сердечного ритма, а также нарушению центральных механизмов регуляции барорефлекса [32, 34–36, 39].

Чрезмерная активация надсегментарных эрготропных систем, анатомически локализованных в структурах лимбической системы, отражается в приросте такого показателя ВСП, как мощность спектра в VLF-диапазоне [10]. Кроме того, любое возмущающее воздействие на организм сопровождается перестройкой вегетативной регуляции сердечного ритма. Это проявляется в нарастании удельного веса переходных нестационарных процессов в регуляции ВСП, что также отражается в приросте мощности VLF-спектра [10]. В то же время адекватная интерпретация результатов спектрального анализа ВСП возможна только в условиях квазистационарного процесса, что в случае стрессовой перестройки вегетативной регуляции не выполняется [9].

На практике это приводит к тому, что многие авторы, изучая ВСП при шизофрении, вообще исключают VLF-диапазон из анализа, хотя именно в нем наблюдаются наибольшие изменения. Обычно подобное решение аргументируют отсутствием общепринятой интерпретации VLF и высоким удельным весом нестационарных процессов. Применение методов нелинейной динамики может помочь разрешению таких противоречий [11–13], но пока они не внесены в стандарты анализа и интерпретации ВСП.

ЗДОРОВЫЕ РОДСТВЕННИКИ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА

Редукцию общей ВСП и парасимпатической активности рассматривают как компонент эндофенотипа, который также включает в себя повышенный риск развития сердечно-сосудистых расстройств и снижение ингибирующего контроля префронтальной коры. Последнее связывают как с нарушением исполнительных функций и эмоциональной саморегуляции, так и с манифестацией и персистенцией психотической симптоматики [14].

Гипотеза эндофенотипа опирается на результаты исследований пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не получавших лечение. Однако главным основанием для этих идей является то, что редукция общей ВСП и вагусной активности выявляется не только у пациентов, но и у их здоровых родственников первой степени родства [14, 28, 40]. Неудивительно, ведь паттерны ВСП-регуляции генетически детерминированы [40]. Таким образом, родственники больных шизофренией имеют повышенную генетическую уязвимость не только к РШС, но и к заболеваниям сердечно-сосудистой системы [14].

По мнению М. Valkonen-Korhonen и соавт., эти ВСП-отклонения — не проявление эндофенотипа, а ранний признак состояний высокого психотического риска у лиц с отягощенной наследственностью [41].

СТРЕССОВАЯ И КОГНИТИВНАЯ НАГРУЗКА

Наиболее ранним признаком вегетативной дисрегуляции становится потеря функциональной гибкости ВНС, что и прояв-

ляется снижением общей ВСП [18, 27]. Выявить симпатико-парасимпатический дисбаланс чаще позволяют исследования, проведенные в условиях нагрузки, особенно когнитивной или стрессовой [20, 42–44].

Результаты этих исследований показывают, что у пациентов, страдающих шизофренией, не только снижен тонус парасимпатического звена ВНС, но и недостаточна его реактивность в ответ на когнитивную нагрузку или слуховое стимулирование [20, 43]. Стрессовая нагрузка приводит к снижению вагусных модуляций сердечного ритма как у пациентов, так и у здоровых испытуемых. При шизофрении восстановление этих показателей после нагрузки происходит значительно медленнее [11, 43].

Применение методов нелинейной динамики также демонстрирует, что у больных более низкая сложность (complexity) колебаний сердечного ритма. При этом, в отличие от здоровых людей, у них отсутствуют значимые различия между восстановительным и стрессовым периодами [11].

ВЫРАЖЕННОСТЬ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ОБЩАЯ ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ

Для того чтобы выделить относительный вклад продуктивных, негативных, аффективных или когнитивных расстройств во влияние на вегетативную регуляцию, изучают корреляции между параметрами ВСП и показателями психометрических шкал.

Показана взаимосвязь между выраженностью нарушений ВСП и общей тяжестью состояния [22, 25, 45, 46]. У пациентов с низкими баллами по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale), предназначенной для наиболее общей оценки способности к повседневной деятельности, выявлены более низкие значения общей ВСП и вагусной активности по сравнению с таковыми у здоровых лиц [22].

Установлены обратные корреляции между тяжестью психотической и/или негативной симптоматики по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) и показателями парасимпатической активности (RMSSD, HF, HF%) и общей ВСП (SDNN, TP) [46–49]. Выраженность негативной симптоматики по шкале Scale for the Assessment of Negative Symptoms также коррелировала со снижением общей ВСП (SDNN, TP) [50] и вагусного тонуса (RMSSD, HF, HF%) [17].

Дисфункция ВСП может зависеть от тяжести аффективной симптоматики вне зависимости от нозологии [24, 51, 52]. Так, отрицательные корреляции между общим баллом по шкале мании Янга (Young Mania Rating Scale) и показателем вагусного тонуса (HF_n) установлены как при шизофрении, так и при биполярном расстройстве [51].

Степень снижения общей ВСП (SDNN, TP) и вагусного тонуса (HF, RMSSD) при шизофрении коррелирует с более низкими результатами нейрокогнитивных тестов [31, 53].

Обнаружены отрицательные корреляции между ВСП-показателями вагусной активности (RMSSD, HF, HF%) и баллом по единственному пункту шкалы PANSS — «Подозрительность и чувство преследования» [15]. Степень снижения общей ВСП и парасимпатической активности ассоциирована с наличием в структуре психотического состояния псевдогаллюцинаций [54, 55], а также с общим количеством и остротой бредовых идей [29].

В 2017 году D.C. Kimhy и соавт. выдвинули гипотезу, что именно низкая парасимпатическая активность повышает риск возникновения галлюцинаций и бреда у пациентов с шизофренией, а не наоборот [54]. Эта идея согласуется с предположением о компенсаторной роли холинергических

систем мозга в отношении дофаминергической гиперактивации при шизофрении.

Редукцию общей ВСР и парасимпатической активности рассматривают в качестве потенциального биомаркера тяжести психотического состояния или прогноза эффективности терапии с учетом корреляционных связей с показателями психометрических шкал. Практическую реализацию этой идеи затрудняет отсутствие однозначной и линейной зависимости между тяжестью состояния или отдельных симптомов и показателями ВСР.

ШИЗОАФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Некоторые авторы считают редукцию общей ВСР и вагусного тонуса частью патогенеза аффективной симптоматики вне зависимости от нозологии [24, 51, 52]. Уточнить вклад собственно аффективной составляющей помогло бы изучение ВСР при шизоаффективных расстройствах, но такие работы единичны. Так, проводились исследования ВСР при различных острых психозах (параноидной шизофрении, острых полиморфных психотических расстройствах, шизоаффективном расстройстве) [41, 46, 56]. Основным выводом этих исследований является то, что независимо от конкретного диагноза психотическое состояние характеризуется более выраженными признаками вегетативной кардиальной дисфункции.

АНТИПСИХОТИКИ

Антипсихотики с М-холинолитическими и α_1 -адренолитическими свойствами могут еще больше усугублять вегетативную кардиальную дисрегуляцию, свойственную большим шизофренией [18, 25, 57]. Наиболее хорошо изученным препаратом в этом отношении является клозапин [48, 53, 55, 57–60].

Монотерапия клозапином приводит к вегетативной нейропатии, которая проявляется в виде тахикардии, редукции общей ВСР, снижения парасимпатических и повышения симпатических модуляций сердечного ритма [57]. Эти эффекты дозозависимы [25, 57].

Другие антипсихотики с М-холинолитическими свойствами оказывают сходное влияние на показатели ВСР, но оно выражено значительно слабее. На фоне монотерапии клозапином пациенты получают более низкие баллы при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test), чем при лечении другими антипсихотиками с М-холинолитическими свойствами, и у них сильнее выражена редукция парасимпатических модуляций сердечного ритма [53]. Это объясняется более сильным аффинитетом клозапина как к центральным, так и к периферическим холинорецепторам.

При назначении галоперидола и оланзапина значительно реже отмечаются снижение общей ВСР, повышение средней ЧСС и уменьшение индекса LF/HF [59]. Монотерапия зуклопентиксолом в меньшей степени усугубляет редукцию общей ВСР, нежели назначение галоперидола и, в особенности, комбинации галоперидола с клозапином [55]. Эти различия связывают не только с более высоким аффинитетом клозапина к холинорецепторам, но и с его выраженным α_1 -адренолитическим действием [57].

Интересны попытки изучения воздействия многолетних курсов антихолинергических антипсихотиков на вегетативную кардиальную регуляцию. Н. Cohen и соавт. [60] показали, что спустя 2 года терапии клозапином его замена на оланзапин привела к улучшению параметров ЭКГ и ВСР. Y.C. Wang и соавт. проанализировали динамику ВСР у больных параноидной шизофренией, которые были переведены с антипсихотиков

первого поколения на амисульприд или оланзапин [61]. Улучшение парасимпатической активности отмечалось в обеих группах, в особенности при переводе на амисульприд.

Антипсихотики без выраженных холинолитических свойств могут вообще не оказывать значительного влияния на ВСР. Так, на фоне терапии сертиндолом [58] и рисперидоном [42, 51, 58] не наблюдалась выраженная редукция вагусных влияний на ритм сердца. Более того, в работе J.S. Chang и соавт. [12] на примере рисперидона доказано, что эффективная терапия антипсихотиками, не имеющими холинолитического действия, приводит к улучшению ВСР за счет редукции тяжести психотической симптоматики.

Антипсихотики с α_1 -адренолитическими свойствами также влияют на вегетативную кардиальную регуляцию. На фоне монотерапии кветиапином отмечалось значимое снижение показателей симпатoadренальных барорефлекторных влияний (LF) и общей ВСР (TP) [62] по сравнению с таковыми при лечении арипипразолом или рисперидоном. Этот эффект можно связать с выраженным антагонизмом кветиапина к α_1 -адренорецепторам, находящимся в основном в стенках сосудов, и компенсаторным влиянием на сердечный ритм.

Изучение воздействия антипсихотиков на показатели ВСР требует накопления и систематизации научных данных. Сложности интерпретации результатов таких работ обусловлены разнообразным и многокомпонентным профилем рецепторной активности разных антипсихотиков, а также опосредованным воздействием антипсихотиков на ВСР через прибавку массы, удлинение интервала QT.

При лечении психотических форм РШС монотерапия антипсихотиком используется редко, на показатели ВСР влияют и другие препараты, входящие в состав терапевтических схем (бензодиазепины, корректоры, β -блокаторы). Имеют значение трудности регистрации ВСР у психотических больных. Мешает сильная некомплайентность, а также частая смена терапевтических схем. Фармакогенная динамика ВСР у респондеров и нонреспондеров практически не изучена.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/ОЖИРЕНИЕ

Взаимосвязь между ВСР и метаболическим синдромом в общей популяции показана во многих исследованиях [63]. Параметры временного (SDNN) и частотного (TP) анализа общей ВСР снижаются при СД [30] и ожирении [64]. Среди пациентов, страдающих РШС, распространенность метаболического синдрома очень высока [65]. Особое внимание исследователей привлекают метаболические эффекты атипичных антипсихотиков [66].

Работ по изучению связи ВСР с метаболическим синдромом при шизофрении не так много [63, 67, 68]. В крупномасштабном исследовании K. Lee и соавт. обнаружено, что показатель общей ВСР SDNN был выше в группе пациентов без метаболического синдрома [63]. Вместе с тем не удалось выявить закономерные взаимосвязи между метаболическим синдромом и изменениями ВСР-показателей симпатической (LF) и парасимпатической активности (HF). Пациенты принимали разные антипсихотики, что мешало оценить вклад собственно метаболического синдрома в вегетативную кардиальную дисрегуляцию [63].

Регулярные физические аэробные нагрузки могут положительно влиять на ВСР пациентов, страдающих шизофренией и имеющих лишний вес [68]. Однако после прекращения тренировок позитивные изменения ВСР у пациентов нивелируются значительно быстрее, чем у здоровых людей (через 1 и 6 месяцев соответственно).

Все больные проходили лечение (антипсихотиками, бензодиазепинами, антихолинергическими средствами, вальпроатами, литием, β -блокаторами), что могло повлиять на устойчивость изменений ВСР. После окончания тренинга здоровые испытуемые продолжали выполнение упражнений самостоятельно, а у пациентов не хватало на это самомотивации в связи с негативной симптоматикой.

СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РИСКОВ

Согласно исследованиям, проведенным в области кардиологии, чем ниже показатели общей ВСР, БРЧ и вагусного тонуса, тем выше риск развития острого инфаркта миокарда и фатальных аритмий [8]. Указанные нарушения выявляются при РШС даже у пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не получавших медикаментозное лечение [26, 47], а также у здоровых родственников первой степени родства [14, 40]. Они могут возникать или усиливаться под влиянием терапии антипсихотиками [57–60].

Применение ВСР для стратификации кардиоваскулярных рисков при шизофрении пока находится в стадии разработки. Требуется проведение лонгитудинальных многолетних исследований с привлечением кардиологов и психиатров, что затруднительно с данным контингентом больных.

ВСР-показатели вагусной активности предлагают использовать в качестве потенциальных биомаркеров для раннего (до появления клинических симптомов) выявления кардиоваскулярных побочных эффектов антихолинергических антипсихотиков [59]. Однако на ВСР воздействует множество различных факторов, и определить степень влияния конкретного препарата не всегда возможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенеза вегетативной дисрегуляции сердечного ритма при расстройствах шизофренического спектра является актуальным направлением научных исследований. Редукция общей вариабельности сердечного ритма (ВСР), барорефлекторной чувствительности и вагусной активности выявляется даже у тех пациентов, которые не получали лечение, а также у здоровых родственников больных первой степени родства. Антипсихотики с М-холинолитическими и/или α_1 -адреноблокирующими свойствами могут усугублять эти отклонения. Доказана роль нарушений ВСР в повышении риска развития кардиоваскулярных расстройств и летального исхода при шизофрении. В то же время остается целый ряд неизученных вопросов, решение которых позволило бы оптимизировать диагностические и терапевтические стратегии помощи пациентам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kraepelin E. *Psychiatry: a textbook for students and physicians*. Canton, MA: Watson Publishing International; 1899/1990.
- Hattori S., Suda A., Kishida I., Miyauchi M. et al. Association between dysfunction of autonomic nervous system activity and mortality in schizophrenia. *Compr. Psychiatry*. 2018; 86: 119–22. DOI: 10.1016/j.comppsych.2018.08.002
- Hennekens C.H., Hennekens A.R., Hollar D., Casey D.E. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2005; 150(6): 1115–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.007
- Loas G., Azi A., Noisette C., Yon V. Mortality among chronic schizophrenic patients: a prospective 14-year follow-up study of 150 schizophrenic patients. *Encephale*. 2008; 34(1): 54–60. DOI: 10.1016/j.encep.2007.07.005
- Ringel P.A., Engh J.A., Birkenaes A.B., Dieset I. et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease — non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 137. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00137
- Manu P., Kane J.M., Correll C.U. Sudden deaths in psychiatric patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72(7): 936–41. DOI: 10.4088/JCP.10m06244gry
- Beary M., Hodgson R., Wildgust H.J. A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia: clinical and research implications. *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(5 suppl.): 52–61. DOI: 10.1177/0269881112440512
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009; 6(4): 21–32. [Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use. *Annals of Arrhythmology*. 2009; 6(4): 21–32. (in Russian)]
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043–65.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. *Ижевск: изд-во Удмуртского ун-та*; 2003: 201–55. [Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., Gavrilushkin A.P. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems: guidelines. *Izhevsk: Publishing House of Udmurt University*; 2003: 201–55. (in Russian)]
- Liu Y., Huang Y., Zhou J., Li G. et al. Altered heart rate variability in patients with schizophrenia during an autonomic nervous test. *Front. Psychiatry*. 2021; 30(12): 626991. DOI: 10.3389/fpsy.2021.626991
- Chang J.S., Yoo C.S., Yi S.H., Hong K.H. et al. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009; 33(6): 991–5. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.05.004
- Mujica-Parodi L.R., Yeragani V., Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2005; 51(1): 10–15. DOI: 10.1159/000082850
- Clamor A., Lincoln T.M., Thayer J.F., Koenig J. Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *Br. J. Psychiatry*. 2016; 208(1): 9–16. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.160762
- Montaquila J.M., Trachik B.J., Bedwell J.S. Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: a review. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 69: 57–66. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.07.025
- Bär K.-J., Wermich K., Boettger S., Cordes J. et al. Relationship between cardiovascular modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psych. Res.* 2008; 157(1–3): 255–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.04.021
- Boettger S., Hoyer D., Falkenhahn K., Kaatz M. et al. Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(12): 2715–22. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.08.009
- Birkhofer A., Geissendoerfer J., Alger P., Mueller A. et al. The deceleration capacity — a new measure of heart rate variability evaluated in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment. *Eur. J. Psychiatry*. 2013; 28(2): 81–6. DOI: 10.1159/000452770
- Thayer J.F., Lane R.D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J. Affect. Disord.* 2000; 61(3): 201–16. DOI: 10.1016/S0165-0327(00)00338-4
- Akar S.A., Kara S., Latifoğlu F., Bilgiç V. Analysis of heart rate variability during auditory stimulation periods in patients with schizophrenia. *J. Clin. Monit. Comput.* 2015; 29(1): 153–62. DOI: 10.1007/s10877-014-9580-8
- Bär K.-J., Letzsch A., Jochum T., Wagner G. et al. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39(5): 519–27. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.12.007
- Fujibayashi M., Matsumoto T., Kishida I., Kimura T. et al. Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in

- schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63(4): 538–45. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.01983.x
23. Ieda M., Miyaoka T., Wake R., Liaury K. et al. Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 264(1): 83–7. DOI: 10.1007/s00406-013-0411-6
 24. Moon E., Lee S.H., Kim D.H., Hwang B. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2013; 11(3): 137–43. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.3.137
 25. Iwamoto Y., Kawanishi C., Kishida I., Furuno T. et al. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 199. DOI: 10.1186/1471-244X-12-199
 26. Schulz S., Bolz M., Bär K.-J., Voss A. Central and autonomic nervous system coupling in schizophrenia. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2016; 374(2067): 20150178. DOI: 10.1098/rsta.2015.0178
 27. Guccione C., Di Scalea G.L., Ambrosecchia M., Terrone G. et al. Early signs of schizophrenia and autonomic nervous system dysregulation: a literature review. *Clin. Neuropsychiatry.* 2019; 16(2): 86–97.
 28. Bär K.-J. Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives — a small review. *Front. Neurol.* 2015; 6: 139. DOI: 10.3389/fneur.2015.00139
 29. Bär K.-J., Boettger M.K., Berger S., Baier V. et al. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102(3): 1051–6. DOI: 10.1152/jappphysiol.00811.2006
 30. Kudat H., Akkaya V., Sozen A.B., Salman S. et al. Heart rate variability in diabetes patients. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34(3): 291–6. DOI: 10.1177/147323000603400308
 31. Haigh S.M., Walford T.P., Brosseau P. Heart rate variability in schizophrenia and autism. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 760396. DOI: 10.3389/fpsy.2021.760396
 32. Bengtsson J., Olsson E., Igelström H., Persson J. et al. Ambulatory heart rate variability in schizophrenia or depression: impact of anticholinergic burden and other factors. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021; 41(2): 121–8. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001356
 33. Антипова О.С. Проблемы и перспективы изучения вегетативной регуляции при депрессиях. *Доктор.Ру.* 2019; 6(161): 42–6. [Antipova O.S. Challenges and prospects for research on autonomic regulation in depression. *Doctor.Ru* 2019; 6(161): 42–6. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-42-46
 34. Beauchaine T.P., Thayer J.F. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* 2015; 98(2 Pt2): 338–50. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.08.004
 35. Davydov D.M., Shapiro D., Cook I.A., Goldstein I. Baroreflex mechanisms in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(1): 164–77. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.08.015
 36. Holzman J.B., Bridgett D.J. Heart rate variability indices as biomarkers of top-down self-regulatory mechanisms: a meta-analytic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (PtA): 233–55. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.032
 37. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998; 351(9101): 478–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11144-8
 38. La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 2001; 103(16): 2072–7. DOI: 10.1161/01.cir.103.16.2072
 39. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers J.J. 3rd et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36(2): 747–56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009
 40. Bär K.-J., Berger S., Metzner M., Boettger M.K. et al. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009; 36(5): 1050–8. DOI: 10.1093/schbul/sbp024
 41. Valkonen-Korhonen M., Tarvainen M.P., Ranta-Aho P., Karjalainen P.A. et al. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology.* 2003; 40(5): 716–26. DOI: 10.1111/1469-8986.00072
 42. Hempel R.J., Tulen J.H., van Beveren N.J., van Steenis H.G. et al. Physiological responsivity to emotional pictures in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39(5): 509–18. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2004.11.004
 43. Castro M.N., Vigo D.E., Weidema H., Fahrner R.D. et al. Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia. Autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008; 99(1–3): 294–303. DOI: 10.1016/j.schres.2007.08.025
 44. Reed A.C., Lee J., Green M.F., Hamilton H.K. et al. Associations between physiological responses to social-evaluative stress and daily functioning in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2020; 218: 233–9. DOI: 10.1016/j.schres.2019.12.040
 45. Khandoker A.H., Fujibayashi M., Moritani T., Palaniswami M. Assessing sympatho-vagal balance in schizophrenia through tone-entropy analysis. *Comp. Cardiol.* 2010; 37: 69–72.
 46. Benjamin B.R., Valstad M., Elvsåshagen T., Jönsson E.G. et al. Heart rate variability is associated with disease severity in psychosis spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2021; 111: 110108. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110108
 47. Chang H.A., Chang C.C., Tzeng N.S., Kuo T.B. et al. Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2013; 25(3): 155–64. DOI: 10.1111/acn.12014
 48. Kim J.-H., Ann J.-H., Lee J. Relationship between heart rate variability and the severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2011; 23(4): 161–6. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2011.00549.x
 49. Huang W.C., Liu W.S., Chen T.T., Chen W.H. et al. Parasympathetic activity as a potential biomarker of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Asia Pac. Psychiatry.* 2020; 12(3): e12392. DOI: 10.1111/appy.12392
 50. Peupelmann J., Boettger M.K., Ruhland C., Berger S. et al. Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009; 112(1–3): 153–7. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.042
 51. Henry B.L., Minassian A., Paulus M.P., Geyer M.A. et al. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(3): 168–76. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.07.011
 52. Quintana D., Westlye L., Kaufmann T., Rustan O. et al. Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2015; 133(1): 44–52. DOI: 10.1111/acps.12498
 53. Mathewson K.J., Jetha M.K., Goldberg J.O., Schmidt L.A. Autonomic regulation predicts performance on Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with schizophrenia. *Biol. Psychol.* 2012; 91(3): 389–99. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.09.002
 54. Kimhy D., Wall M.M., Hansen M.C., Vakhrusheva J. et al. Autonomic regulation and auditory hallucinations in individuals with schizophrenia: an experience sampling study. *Schizophr. Bull.* 2017; 43(4): 754–63. DOI: 10.1093/schbul/sbw219
 55. Резников М.К., Ширяев О.Ю., Житкова С.Н. Взаимосвязь психофармакотерапии и вариабельности сердечного ритма больных шизофренией. Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке: концепции болезней цивилизации». 2007; 9(2): 165. [Reznikov M.K., Shiryayev O.Yu., Zhitkova S.N. The relationship of psychopharmacotherapy and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Journal of Scientific Articles. Health and Education in the XXI Century. Materials of the VIII International Congress "Health and Education in the 21st Century: Concept of Diseases of Civilization"*. 2007; 9(2): 165. (in Russian)]
 56. Zhang T.H., Tang X.C., Xu L.H., Wei Y.Y. et al. Imbalance model of heart rate variability and pulse wave velocity in psychotic and nonpsychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2022. 48(1): 154–65. DOI: 10.1093/schbul/sbab080
 57. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M., White R.F. et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 203. DOI: 10.3389/fnins.2018.00203

58. Agelink M.W., Majewski T., Wurthmann C., Lukas K. et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21(1): 8–13. DOI: 10.1097/00004714-200102000-00003
59. Penttilä J., Kuusela T., Scheinin H. Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur. J. Clin. Pharm.* 2005; 61(8): 559–65. DOI: 10.1007/s00228-005-0953-2
60. Cohen H., Loewenthal U., Matar M., Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine: heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 167–71. DOI: 10.1192/bjp.179.2.167
61. Wang Y.C., Yang C.C., Bai Y.M., Kuo T.B. Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology.* 2008; 57(4): 200–5. DOI: 10.1159/000149818
62. Hattori S., Kishida I., Suda A., Miyauchi M. et al. Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018; 193: 134–8. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.004
63. Lee K., Park J., Choi J., Park C.G. Heart rate variability and metabolic syndrome in hospitalized patients with schizophrenia. *J. Korean Acad. Nurs.* 2011; 41(6): 788–94. DOI: 10.4040/jkan.2011.41.6.788
64. Kim J.A., Park Y.G., Cho K.H., Hong M.H. et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. *J. Am. Board Fam. Med.* 2005; 18(2): 97–103. DOI: 10.3122/jabfm.18.2.97
65. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C., Nasrallah H.A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* 2005; 80(1): 19–32. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.014
66. Meyer J.M., Nasrallah H.A., McEvoy J.P., Goff D.C. et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr. Res.* 2005; 80(1): 9–18. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.015
67. Stogios N., Gdanski A., Gerretsen P., Chintoh A.F. et al. Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: impact on cognitive and metabolic health. *NPJ Schizophr.* 2021; 7(1): 22. DOI: 10.1038/s41537-021-00151-6
68. Hsu C.C., Liang C.S., Tai Y.M., Cheng S.L. Incongruent changes in heart rate variability and body weight after discontinuing aerobic exercise in patients with schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* 2016; 109: 132–7. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2016.08.011

Поступила / Received: 29.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.05.2022

Об авторах / About the authors

Антипова Ольга Сергеевна / Antipova, O.S. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, стр. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6133-1330. E-mail: olgaant77@gmail.com

Резников Максим Константинович / Reznikov, M.K. — к. м. н., врач-психиатр ООО «Детский Доктор Плюс». 394068, Россия, г. Воронеж, ул. Беговая, д. 2/3. eLIBRARY.RU SPIN: 6747-4655. <https://orcid.org/0000-0002-2419-2401>. E-mail: maxim@reznikov.pro