

Міністерство освіти і науки України ISSN 0453-8048

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

523/2001

Медицина



# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 523

МЕДИЦИНА  
Випуск 2

ХАРКІВ  
2001

Вісник містить статті, присвячені актуальним проблемам сучасної медицини  
Вестник содержит статьи, посвященные актуальным проблемам современной медицины.

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблунський, д-р мед. наук, проф.  
О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф. (Україна)	О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф. (Україна)
Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф. (Україна)	О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф. (Україна)	М.І. Хвисьюк, д-р мед. наук, проф. (Україна)
А.Б. Малишев, канд. біол. наук, ст. наук. співр. (Україна)	С.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф. (Україна)

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р філос., проф. (США)	О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)
А. Ауберт, д-р філос., проф. (Бельгія)	І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф. (Україна)
В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)	П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф. (Росія)
В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф. (Україна)	Л.Т. Малаєва, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)
В. Вертелецький, проф. (США)	Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)
А.Д. Візір, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України (Україна)	О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України (Україна)
В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України (Україна)	В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф. (Україна)
Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф. (Україна)	О.М. Папіташвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)
І.І. Залюбовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., член-кор. НАН України (Україна)	В.Г. Пасинок, канд. пед. наук, доц. (Україна)
І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф. (Україна)	М.М. Попов, д-р мед. наук, проф. (Україна)
В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф. (Україна)	Ю.С. Сапа, д-р мед. наук, проф. (Україна)
П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф. (Україна)	В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф. (Україна)
	Г. Хуттен, д-р філос., проф. (Австрія)
	Юнер Тан, д-р філос., проф. (Туреччина)

Відповідальний секретар – *А.Б. Малишев*, канд. біол. наук, ст. наук. співр.

Друкується згідно з рішенням Вченої ради Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.  
Протокол № 9 від 28.10.2001 р.

Адреса редакційної колегії: *61166, м. Харків, пр. Леніна, 20, Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, факультет фундаментальної медицини, тел./факс (0572) 30-24-55; 45-74-50, E-mail: ffm@univer.kharkov.ua*

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 4063

Збірник наукових праць

© Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

# З М І С Т

## Огляд

<i>Яблучанський М.І.</i> ФРАКЦІЯ ВИКИДУ: ВЕРШИНА АЙСБЕРГУ	5
--	---

## Нейрокардіологія

<i>Більченко О.В.</i> ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	12
<i>Візір А.Д., Візір В.А., Березін О.Є., Демиденко О.В.</i> РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЇ ТА ЦИРКУЛЮЮЧОЇ ЛАНОК СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ЦЕРЕБРОШЕМИЧНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	16
<i>Даценко О. Г.</i> РЕГУЛЯТОРНІ СИСТЕМИ ПРИ СИНУСОВІЙ ТАХІКАРДІЇ: ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І СИНУСОВА ТАХІКАРДІЯ ПРИ ПАРАГРИПІ (І+ІІ+ІІІ)	23
<i>Дз'як Г.В., Колісник Т.В.</i> ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ БЛОКАТОРА АТ <sub>1</sub> -АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ - АПРОВЕЛЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	29
<i>Долгова І.В., Яблучанський М.І., Мартим'янова Л.О., Вахренцова І.Г.</i> СПЕКТРАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ МИГОТЛИВОЮ АРИТМІЄЮ	35
<i>Ігнаткіна О.В., Яблучанський М.І.</i> РЕАКЦІЇ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСУ В ГОСТРІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОБІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТОМ	39
<i>Ісаєва Г.С.</i> ВПЛИВ ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТУ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУ РЕГУЛЯЦІЮ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ	43
<i>Коваленко В.М.</i> ОЦІНКА КОМПЕНСАТОРНОЇ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА І ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ В УМОВАХ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ	48
<i>Мележик О.П., Ісаєва Г.С.</i> ВПЛИВ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ І ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОПРАНОЛОЛУ	54
<i>Панчук С.М., Жукова В.Б., Бондаренко І.О., Пасько О.М., Соловйова І.В.</i> НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕТОКЛОПРАМІДУ	61
<i>Хуттен Г.</i> ІНТЕРНЕТ-ТЕЛЕМОНИТОРИНГ ІНТРАМІОКАРДІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОГРАМ	67
<i>Хуттен Г.</i> МОНИТОРИНГ ІНТРАМІОКАРДІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОГРАМ І ЇХ ДІАГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ	73

## Інші питання фундаментальної та клінічної медицини

<i>Дьомін Ю.А., Попов М.М., Романова О.О.</i> ХАРАКТЕР ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПРОСТИМИ ФОРМАМИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ	80
<i>Захаров І. Г., . Турнов О.Ф</i> ДО ПИТАННЯ ПРО КІЛЬКІСНУ ПЕРЕВІРКУ НЕТРАДИЦІЙНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ	84
<i>Лахно І.В.</i> ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ЗАГРОЗЛИВИХ СТАНІВ ПЛОДУ: МАТЕМАТИЧНИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМИ	90
<i>Лісова І. Г.</i> ОСОБЛИВОСТІ ЧАСТОТИ ХРОНІЧНИХ НЕПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ	93
<i>Маврів Г.І., Губенко Т.И.</i> ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИФІЛІС, ПЕНІЦИЛІНОМ G (ВОІСНЕМІЕ)	98
<i>Малий В.П., Полужчи О.К., Нартів П.В.</i> ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ПРЕКАЛІКРЕЇН-КАЛІКРЕЇНОВОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ	105
<i>Романова О.А.</i> МЕТАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ КІСТКОВОМОЗКОВИХ КЛІТИН НА ЕТАПАХ ВІДНОВЛЕННЯ ГЕМОПОЕЗУ У ТВАРИН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ ТА МІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ	108
<i>Хворостов С.Д., Семененко І.А.</i> ЛАПАРОСКОПІЧНА СПЛЕНЕКТОМІЯ ЯК МЕТОД ВИБОРУ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СИСТЕМИ КРОВІ	112

УДК: 616.1

**ФРАКЦИЯ ИЗГНАНИЯ: ВЕРШИНА АЙСБЕРГА***Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**РЕЗЮМЕ**

Рассмотрены проблемы клинических приложений фракции изгнания. Доказывается, что фракция изгнания может быть использована в задачах диагностики только в системе совокупности других показателей системы кровообращения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фракция изгнания, физиология, патология, диагностика

Фракция изгнания (EF) – один из наиболее употребимых показателей насосной функции сердца, едва ли не доведенный до уровня фетишизации. Трудно найти работу, в которой он не был бы использован как один из классификационных признаков [1, 8, 11, 15]. Для примера несколько отчетов по многоцентровым исследованиям сердечно-сосудистых лекарственных препаратов: SAVE – пациенты после перенесенного инфаркта миокарда с EF менее 40%, SOLVD – с ишемическим и неишемическим повреждением миокарда и EF менее 35%, GESICA – с коронарным синдромом в когортах с EF более и менее 35%, TRACE – после перенесенного инфаркта миокарда с EF менее 35%, ELITE – с EF менее 40% коронарного и не коронарного генеза [2].

Есть исключения. В отчете Рабочей группы по диастолической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [16] EF как критерий систолической функции левого желудочка (LV) учитывается одновременно с индексом его внутреннего конечно-диастолического размера. Исключения, к сожалению, подтверждают правило.

Задача публикации показать, что EF сильная вещь в умелых руках.

**Дефиниция.** Фракция изгнания – один из показателей ударной функции LV. Вычисляется по простой формуле [3]

$$EF = (EDV - ESV) / EDV,$$

где EF – фракция изгнания, ESV – конечно-систолический и EDV – конечно-диастолический внутренние объемы LV. EF – величина безразмерная. Выражается в условных единицах, или, будучи помноженной на 100%, – в %. В этой формуле числитель SV – ударный объем и потому EF представляет собой отношение SV к EDV. Будучи показателем относительным, она не зависит ни от размеров сердца, ни от EDV и ESV порознь. Какого бы размера не были сердца и каким бы не было их конечно-диастолическое наполнение, по EF они сопо-

ставимы друг с другом. EF, как ударный показатель, частично характеризует насосную функцию сердца. Эффективность кровообращения определяется минутным объемом, равным произведению SV на частоту сердечных сокращений (HR). EF родилась благодаря внедрению в клиническую практику эхокардиографии, когда стали доступными измерения реальных размеров камер сердца. Исторически более ранние показатели – ударный и минутный индексы [8].

**EF и методические тонкости.** Основной проблемой в определении EF является выбор рационального метода измерения характерных размеров полости (диаметров) LV и геометрической модели его формы. LV имеет сложную форму, изменяемую в сердечном цикле. Используемые модели, необходимые для построения формул, проще. Погрешности, связанные с моделированием, зависят от степени упрощения реальной формы. Пример – простой распространенный метод Тейхольц. По этому методу измеряется только один поперечный диаметр (в мм или см) внутренней полости LV. Объемы (в мл) находятся в соответствии с формулами:

$$ESV = 7.0ESD^3 / (2.4 + ESD)$$

$$EDV = 7.0EDD^3 / (2.4 + EDD).$$

Нет сомнений, эмпирическая модель. Некоторый сфероидный аналог – линейный размер в кубе. Вне зависимости от коэффициента. В данном случае  $7.0 / (2.4 + ESD)$  или  $7.0 / (2.4 + EDD)$ . EF здесь – некоторая мера реального положения вещей, но не само положение. Осторожность нужна даже в динамическом контроле случая. Наблюдаемое уменьшение EF может быть кажущимся, равно, как и увеличение. Если изменения в пределах ошибок. Тема не исчерпывается сфероидными моделями. Эллипсоидовидные могут давать далекие от реального положения вещей результаты. Беда еще, в систолу – одна, в диастолу – другая форма. Методы определения ударных по-

казателей LV, основанные на измерениях его линейных размеров, не позволяют оценить, какая часть крови выбрасывается в аорту, какая - в левое предсердие. При патологических состояниях соотношения этих объемов изменяются даже от цикла к циклу. В последние годы получают распространение ультразвуковые приборы с многопозиционным сканированием сердца и обработкой результатов измерений компьютерными системами с использованием метода конечных элементов. Моделирование формы здесь намного более точное. Проблема, однако, остается, так как существует много других подводных камней.

Один из доступных неинвазивных методов решения задачи основан на использовании эффекта Доплера [14, 17]. Метод позволяет найти объемную скорость (произведение скорости на площадь просвета) как функцию времени. Интеграл по систоле равен SV. Если скорость измеряется на выходе в аорту, в большой круг, получаем основной SV, если на выходе в левое предсердие – регургитантный. Разделив каждый на оцененный томографическим методом EDV, получаем EF в большой круг и регургитации. Это дает возможность полнее оценивать эффективность LV как насоса. Важное преимущество метода состоит в определении составляющих потока. Доплеровским методам безразлична форма LV. Однако, точность определения EF зависит от того, где в аорте на протяжении и в сечении, а также митральном клапане, и как именно измеряется скорость кровотока, какова устойчивость измерений. Заметим, точность определения EF зависит от величины погрешности измерения и вычисления EDV.

Источником погрешностей EF являются неточности сканирования LV, позиционирования датчика, установления моментов времени окончания диастолы и систолы, отличие величин SV от цикла к циклу и, наконец, связанные с моделированием формы LV. Какая бы совершенная технология сканирования применена не была, какая бы высокая точность изменений достигнута не была, результаты измерений определяются, под каким углом к характерным осям сердца осуществляется сканирование. Воспроизводимость каждый раз зависит от вероятности выполнения одних и тех же условий сканирования, что сегодня маловероятно. Расчеты показывают, что погрешность оценки SV никогда не бывает меньше 10%, а EF, если сильно натягивать, – 20%. Методическими тонкостями не ограничиваются проблемы EF, что я и постараюсь далее показать.

**EF и EDV.** EDV – поводок для EF. Его изменения влекут изменения и EF [4, 10, 12, 19]. Пример: одна EF, для простоты 50%, и два EDV. Первый – 100 мл, второй – 160 мл. Первому соответствует SV в 50 мл, второму – 80 мл. EF, видим, без EDV – источник возможных ошибочных заключений. Уменьшим EF до 20% и рассмотрим два EDV. Пусть один составляет 150 мл и второй – 300 мл. В первом случае SV – 30 мл и во втором – 60 мл. В первом случае низкий, во втором удовлетворительный. Ударная насосная функция сердца, получается, в сравниваемых случаях принципиально разная. Видно из EF? Обойтись без EDV? EF, как норма, вводилась в смысле возможностей сопоставления с соответствующими нормативами (возрастными, половыми, др.). Но не вводилась для оценки индивидуальных геометрических свойств сердца. Нет у нее такого предназначения. Упустить реальные размеры LV здесь нежелательно. Один SV – одна степень актомиозинового расхождения и одна сила сердечного сокращения. Другой – все по другому.

**EF и SV.** EF - производная не EDV только, но и SV. Она в точности равна частному от деления второго на первый. Есть желание потому сделать подобное заключение, что SV – поводок для EF. Так не получится. Есть тема для обсуждения – что первично? Систола или диастола? Как с курицей и яйцом, не будет. Диастола первична. Сила сердечного сокращения, определяемая механизмом Франка-Старлинга, заложена в диастоле [8]. И тем не менее нужен SV не для насосной функции LV только, но кровообращения в большом круге.

**EF и форма LV.** Форма LV - не простое понятие. О какой форме речь? В конце диастолы? Систола? Реальной? Модельной? В смысле соответствия реальной? Изменений, отклонений от физиологических нормативов? Как отражается форма в EF? Вопросов много, и ошибочно полагать, что все это теоретические измышления. Форма изменяется с возрастом. У детей ее изменения – естественный результат бурного роста. У пожилых – следствие инволютивных процессов с развитием, уплотнением и повышением жесткости опорно-трофического остова. Процесс этот далеко не носит диффузный характер. Форма упрощается при серьезных патологических процессах. Яркий пример – вентрикуломегалия. Здесь она действительно может оказаться близкой к эллипсоидовидной и даже сфероидной. Причем, не в конце диастолы, что наиболее естественно, но и на фазах сердечного

цикла. Просто потому, что при этом объем движения, а значит и деформаций, стенок желудочка и его формы становится меньше. Для EF проблемы в изменениях формы, что уже частично обсуждалось. Здесь акцентируем, что, например, возникли регионарные изменения в сократительной функции LV, не всегда патологические, и форма ведет себя по-другому; изменились его размеры, например, как результат эффективного вмешательства в сердечную недостаточность, и форма другая.

Форма LV – визитная карточка его изменений в сердечном цикле. Более вытянутой формы – изменения больше вдоль короткой оси, более сфероидной – вдоль всех осей. Когда технологию измерений размеров камер сердца применяем к конкретному пациенту и на ограниченном временном промежутке, изменениями формы можно пренебречь. Но если изменения в форме произошли, просто так сравнивать результаты до и после изменения нельзя. Новый отсчет времени. Форма связана с размерами. То, что соотношение размеров – некоторая мера формы, проблем нет. Есть важная деталь, однако. Размеры LV в одном диапазоне значений – с формой все ОК. Стабильна. Изменились резко, присмотритесь к форме. Просто потому, что в этом процессе изменяются биомеханика LV и нормативы EF. И еще акцент на ремоделировании. Изменение формы при патологических состояниях: артериальной гипертензии, инфаркте миокарда, кардиомиопатиях, пороках, многих других явлениях. Ремоделирование есть отражение тяжести и длительности процесса [10, 15, 18, 19]. Но деталь – ремоделирование не делается как-нибудь. Оно – результат разумных, в истинном понимании, адаптационных процессов. И просто так с ним, трансформацией формы, как его проявлением, обращаться никому не дано. Данная ремоделированная форма часто очень – лучшая из возможных. Управлялась она Принципом оптимальности. Единым в Природе. С концентрированным выражением в биологии и медицине. Болезни особенно [6, 7]. Поэтому внимательнее надо к форме ремоделированной присматриваться. Как здесь одной EF обойтись!

**EF и диастолическое расслабление LV.** EF – нормированный на EDV SV. EF, получается, тоже, определяется силой мышечного сокращения. Сила мышечного сокращения формируется в фазу изоволюмического расслабления диастолы и пропорциональна числу открывшихся актомиозиновых мостиков [8, 12, 15]. Зависимость не простая. Есть критическое

число открывшихся актомиозиновых мостиков [3]. Пока оно не достигается, по мере его увеличения сила сердечных сокращений возрастает. Как только превышает, с ростом его сила сердечных сокращений убывает (патологический диапазон механизма Франка-Старлинга). Расхождение актомиозиновых мостиков – примат фазы изоволюмического расслабления диастолы. Сила сердечных сокращений и ее интегрированное выражение – SV и EF, – получается, закладываются в фазу изоволюмического расслабления диастолы. В них поэтому находит свое выражение качество диастолического расслабления миокарда. EF для одного сердечного цикла не несет информацию, в какой зоне механизма Франка-Старлинга находится диастолическое расслабление миокарда. Нужны данные, по крайней мере, по двум близким сердечным циклам с разными степенями диастолического расслабления. Проблема еще, EF в клинических приложениях утрачивает очевидную связь с определяющими ее SV и EDV. С диастлическим расслаблением растут оба объема. EF этого может «не заметить».

**EF и опорнотрофический остов.** Опорнотрофический остов – едва ли не самая важная структура в гистоархитектонике миокарда. На остов приходится около 20% объема последнего, но значение в биомеханике сердца, процецируемое и на EF, можно без преувеличения заключить, определяющее [3]. Опорнотрофический остов – это волоконный каркас миокарда, регулирующий и поддерживающий биомеханику всего сердца; трофические функции для кардиомиоцитов, миокарда; восстановительные функции для волоконного каркаса; транспортная и обменная среда для миокарда; интерфейсная среда для сократительного миокарда с системами управления; иммунологический контроль генетического гомеостазиса миокарда; другие важные функции. При патологических состояниях происходят системные, локальные и комбинированные изменения архитектоники волоконного аппарата не только в связи с утратой каркасных и поддерживающих активную биомеханику функций только, но и приобретением «патологических» свойств. Биомеханическая энергия кардиомиоцитов все более диссипирует на измененную архитектуру и возрастающий удельный объемный вклад волоконного каркаса в миокард [8]. Последствия этих преобразований в падении эффективности механизма Франка-Старлинга. Рассматривается с этих позиций EF?



**EF и работа сердца.** Работа – очень важный показатель. Многие связывают ее с насосной функцией сердца. Эффективный критерий ударной насосной функции – EF. Получается, она же, – критерий, некоторая мера ударной работы. Действительно, LV – последний форпост на пути в большой круг. Его работой интегрируется вся деятельность сердца по обеспечению кровообращения. EF – мера ударной работы? И так, и нет. Сердце обеспечивает кровообращение по малому и большому кругам. Работа, получается, – в сумме две работы. Более естественно в терминах EF говорить об ударной работе, все-таки, левого сердца. EF состоит из двух частей – фракции изгнания в аорту (большой круг) и фракции изгнания в левое предсердие (регургитация). Если отдельно не измеряются одна и другая части, оценивается работа по изгнанию крови из желудочка, но не по обеспечению кровообращения в большом круге. Сердце – не вечный двигатель. Это, конечно, эффективная «машина». Даже в болезни! Но большая часть работы идет «в трубу» (потеря, рассеивание, диссипация произведенной сократительным миокардом энергии). Работа выполняется (энергия теряется, рассеивается, диссипирует) не только на изгнание крови, но и преодоление сил внутреннего трения в самом сердце (или LV, если концентрируем внимание на EF). Диссипативных структур много – механика клапанного аппарата, взаимодействие крови с эндокардом, эпикарда с перикардом, др. Самая большая составляющая – вязкоупругие свойства кардиомиоцитов и опорнотрофического остова миокарда. Если EF по частям измерить можно, например, доплеровским методом, оценив работу по изгнанию крови в аорту, с работой по преодолению сил внутреннего трения дела обстоят труднее. В EF нельзя извлечь информацию, насколько легко кровь выбрасывается, например, в большой круг. Потери на этот процесс (работа) определяются периферическим сосудистым сопротивлением, артериальным давлением, жесткостью стенок аорты, вязкостью крови, др. факторами. Естественно говорить о полезной работе левого сердца и о работе вообще, к.п.д. левого сердца. EF в аорту, получается, есть некоторая мера полезной работы левого сердца. В физиологических условиях, когда регургитацией в левое предсердие можно пренебречь, EF отражает изгнание в аорту и выступает некоторой мерой полезной ударной работы левого сердца. Тяжелая митральная регургитация, однако, и эти свойства EF утрачивает. Она теперь –

мера ударной работы по изгнанию крови из LV. Распорядиться нею трудно. В EF не увидеть затрачиваемую на вязкоупругие свойства LV работу. Получается, и не оценить его к.п.д. При патологических состояниях даже простейшие количественные изменения строения сердца влекут многосторонние биомеханические последствия.

**EF и инотропия сердца.** Инотропия – один из важнейших механизмов биомеханики сердца. Ею определяется сила сердечных сокращений [3]. Следовательно, работа сердца как насоса. На инотропию наложены серьезные ограничения и она, прежде всего, «дитя» диастолы, но многое в ней – внутренние механизмы актомиозинового сокращения. Его скорость и сила, связанные, хорошо известно, функциональными отношениями. Нет прямой зависимости в инотропии и цикловых изменениях геометрии камер сердца, более прицельно, LV. Нет зависимости, следовательно, в инотропии и EF. Нет, связи присутствуют. Обусловлены друг другом потому что геометрия и давление через одни системы регуляции. Но изменения их, синхронные, или нет, – это как регуляции покажется важным.

**EF и преднагрузка.** Преднагрузка – еще один из фундаментальных исполнительных механизмов управления насосной функцией сердца [3, 8]. Через нее регулируется SV, соответственно, и EF. С этим механизмом связаны изменения геометрии сердца и поэтому он получил также название гетерометрической регуляции. В его основе – закон Франка-Старлинга. Природа скупа в разнообразии механизмов, но изобретательна в их возможных сочетаниях. Суть механизма – прямая зависимость силы сердечных сокращений от EDV. Увеличение EDV влечет увеличение силы сердечных сокращений миокарда с ростом ударных показателей, в числе которых EF. Тема «EF и преднагрузка» частично связана с темой «EF и EDV», здесь и там – ударные показатели есть результат диастолического наполнения. Здесь, и там зависимость положительна на множестве значений диастолического объема LV, когда количество мест связывания нитей актина и миозина не становится меньше критического. И, напротив, она отрицательна, когда при наполнении EDV становится таким, что число связанным между собой мостиками (перекрытие) нитей актина и миозина оказывается меньшим критического. Тема «EF и EDV» в своем основании имеет зависимость ударных показателей от EDV, как некоторой устоявшейся величины, вокруг ко-

торой происходят текущие изменения EDV и связанных с ним показателей. Тема «EF и преднагрузка» – это связь в изменениях ударных показателей с текущими, поцикловыми, краткосрочными изменениями EDV, как субстратом преднагрузки. Преднагрузка – это текущие изменения EDV. Именно того, на который нормируется SV. Для примера ситуация, параллельные изменения обеих объемов в реакции на преднагрузку. Результат – EF постоянна, не «чувствует» их. Это может быть и хорошо, и плохо. В зависимости от ситуации, которой отвечает именно такая зависимость между SV и EDV. Если контролируется и анализируется EF вне реальных объемов LV, как может быть понята она, непонятно.

**EF и посленагрузка.** Эта реакция носит название гомеометрической регуляции [3]. Ее идентифицируют с увеличением сопротивления артериального русла, вынуждающим сердце развивать более высокие усилия для обеспечения того же SV. Посленагрузку обуславливают сосудистый тонус, жесткость артерий, периферическое сопротивление, объем циркулирующей крови и другие изменения сосудистого резервуара. Посленагрузка может возрастать к отдельным камерам сердца, сочетаясь со снижением к другим. Она не приводит прямо к увеличению степени диастолического расхождения актомиозиновых нитей кардиомиоцитов и потому рост силы сердечных сокращений при ней, если происходит, обеспечивается инотропными механизмами в части самого процесса актомиозинового сокращения. Следствием повышения посленагрузки, если не включаются другие механизмы, является снижение SV и EF. Если они падают чрезмерно, включаются механизмы повышения преднагрузки. Поддержание минутного объема достигается и за счет увеличения HR. В физиологических условиях рост посленагрузки наблюдается при физическом и эмоциональном стрессе, причем она быстро реагирует на изменившиеся условия функционирования сердца. При патологических состояниях последнее носит стойкий характер, так как вызывается не только функциональными, но и структурными механизмами. При стабильной артериальной гипертензии ее повышение связано с увеличением жесткости и периферического сопротивления артерий за счет гипертонуса и гипертрофии, а в последующем – склеротических изменений стенок. Из механизма, а также в связи с включением посленагрузки LV в систему механизмов локальной регуляции биомеханикой, не трудно

представить, что EF, равно как и базовые для ее определения SV и EDV, не может быть объективно интерпретирована вне показателей артериального резервуара.

**EF и «собственные часы» сердца.** Собственные часы – сердечный цикл [3]. Два цикла, разные в астрономическом измерении, имеют одну продолжительность по своим внутренним часам. Они оба прошли полный же цикл. Через систолу и диастолу. Собственные часы – ядро хронотропии, еще одного из важных исполнительных механизмов регуляции сердечного сокращения. «Вырванная» из цепи последовательных циклов одна EF – характеристика этого звена, этого цикла. И отвечает глобальным свойствам циклической организации сердечной деятельности настолько, насколько представительным является «вырванный» для измерений цикл. Задумывались? Над возможностью прошупать собственные часы сердца через EF. Чтобы лучше понять их архитектуру. Вся мощь «собственных часов» в диастоле. Систола консервативна. У систолы мало резервов удлиниться или укорачиваться. Все «завязано» биохимическими и механохимическими реакциями, ограничениями на эти реакции. Изменилась частота, значит, в большей степени изменилась диастола. Связка «HR–EF» – почти как «продолжительность диастолы – EF».

**EF и варибельность сердечного ритма.** Три вещи на поверхности: EF в связи с варибельностью сердечного ритма как мерой нейрогуморальной регуляции; EF как критерий биомеханической нерегулярности LV; как оценить правильно характерную биомеханику EF [9].

**EF и регионарная сократимость LV.** Регионарная сократимость – серьезная тема [10]. Особенно при патологических состояниях сердца, связанных с локальными нарушениями структуры и функций. Например, при аневризме. Как отражаются регионарные функции на EF?

**EF в частотно-адаптивных реакциях.** Не EF сама по себе, но биомеханика сердца, LV в частотно-адаптивных реакциях. В жизни. Ее «окнах»: стресс-тесте, медикаментозных пробах, холтеровском мониторинговании [4, 5, 13]. Но если тесты можно придумывать разные, возможно, под контролем ультразвука, геометрии сердца, EF, значит, в отношении холтеровского мониторингования подходящего ничего не придумано. Частотно-адаптивные реакции – реальная жизнь. В покое все может быть хорошо. Но покой – стесненная часть

жизни. В частотно-адаптивных реакциях две стороны медали – вхождение в нагрузку и восстановление. Более важное, чем вхождение. Качество восстановительных процессов – ресурсная мера [8]. Как с запасом прочности? Все той же EF.

**EF и регургитация в левое предсердие.** Регургитация в левое предсердие существует всегда. Все – в ее объеме и временах [3, 8]. У здоровых она имеет место в период изоволюмического сокращения и, часто, в начале фазы быстрого изгнания. Причина в биомеханике створок митрального клапана. Закрытие их – пассивный процесс, обеспечиваемый перемещаемыми по LV объемами крови. Естественно, прежде, чем створки закроются, часть крови успевает попасть в предсердие. Есть много других «нюансов». Смыкание створок не всегда идеальное. Где не соприкасаются плотно, регургитация. Обязательно. Возможные причины «некачественного» смыкания створок разные. Проблема в створках – пролапс, деформации, другие аномалии, приобретенные нарушения, как-то перфорация, вегетации. Проблема в сухожильных нитях – укорочение (например, при кальцинозе), надрывы, др. Проблема в сосочковых мышцах – дисфункция, надрывы, др. Проблема в атриовентрикулярном кольце – растяжение при кардиомегалии. В реальных условиях имеет место суперпозиция механизмов. Регургитация – процесс динамический. Захватывает всю, часть, разные части систолы. Текущие регургитантные объемы изменяются на протяжении регургитации. Регургитация – часть EF, которая, следует понимать, назад. EF при регургитации уже не та. Даже если большая. Потому что многое зависит от фракции регургитации. Что есть EF 50%, если только ее половина вперед, в большой круг, на системную гемодинамику?

**EF и «панцирное сердце».** Под «панцирным сердцем» понимают констриктивный перикардит. Сердце действительно в панцире. Все может быть хорошо со структурой, функциональными потенциями. Но панцирь есть панцирь. Не дает возможности сердцу не только расширяться в диастолу, но создает существенные трудности сокращения. Сердце, что птичка в клетке. С точки зрения рассматриваемой проблемы естественно к «панцирному сердцу» отнести распространенный кардиосклероз (панцирь в самом сердце), субэндокардиальный фиброз, др. самой разной этиологии состояния, ограничивающие амплитудные возможности сердца. Ограничения амплитудные проявляются малым диапазоном

изменений объема от диастолы к систоле, следовательно, – и малыми колебаниями SV. Что отражает EF в «панцирном средстве»? Когда с ошибками измерений и вычислений, ... Если надежда на успех, и если есть успех, она может измениться в большей мере. Но надежды на нее небольшие, и потому, определенно, реальные размеры LV всегда лучше.

**EF и «стрела времени».** «Дважды нельзя войти в одну реку». Мир необратим. Существует «стрела времени», уносящая вся и все в будущее. «Стрела времени» – концентрированное и строго доказанное выражение изречения древних, которым начат параграф. «Стрела времени», и «пустые хлопоты» – мышления об обратимости. Возвращение в прошлое невозможно. Все на новом витке. Здоровье, функции, структура. Функции и структура сердца [7]. С возрастом изменяются размеры камер сердца. Естественно, функциональные. Изменяется форма камер сердца. Изменяются сократительный миокард, другие структуры. Изменяется регуляция. Изменяется биомеханика. Изменяется и EF. Болезнь – более динамичный, циклический процесс, со своими началом, течением, исходами. Много существует вариантов (траекторий) течения болезни у пациента. Существует, однако, один – наиболее оптимальный, плата, за который ресурсами здоровья минимальна [7]. Этот вариант – отвечающая ему траектория изменений в состоянии структур и функций, сердца, если о его болезнях речь, в первую очередь. Отражает возрастные изменения, динамику болезни, изменения сердца в болезни EF? Отражает, если рассматривается через призму этого множества явлений. Пола, конституции, биологического возраста, «рубцов» от отгремевших боев (болезней), фазового развития заболевания и, не забыть (!), его соответствия оптимальному варианту. Если ничего этого нет, если хотя бы что-нибудь одно упущено, фракция изгнания – вещь в себе.

**Общий подход к фракции изгнания.** EF – один из показателей, в одном более, в другом – менее удобный. Более, потому что нормирован на EDV. Менее, потому что «выхолены» нормированием важные метрические свойства LV. Даже в простых задачах сравнения геометрических характеристик LV нужно примеривать EF к этим характеристикам. Предложение подкреплять другими нормированными показателями, такими, как индекс внутреннего конечно-диастолического размера, не лучший выход. Более правильно опираться на реальную геометрию. Систолический, диастоличе-

ский, ударный объемы. Биомеханика LV – это и силовые характеристики. EF поэтому хороша в системе оценок давления. Наиболее удобные – систолическое и диастолическое артериальное. Систолическое, если речь не о стенозе аорты, почти в точности соответствует давлению изгнания LV. Диастолическое – не плохая характеристика сопротивления артериального резервуара. Получается, артериальным давлением двух зайцев. Следующий важный момент – разложить EF на ту, что вперед и назад. Если второй, фракцией регургитации, можно пренебречь, проблем нет. Если же составляет достаточную часть общей, без разложения не обойтись. EF изгнания – ударный показатель. Глобальные характеристики кровообращения – минутные. Получается, важно, как с минутным объемом? Компенсирует падение EF? Или, вообще, имеет место гиперкинетический синдром. EF в фундаментальных законах биомеханики LV (инотропия, преднагрузка, посленагрузка, хронотропия) – много полезного о механизмах управления деятельностью сердца, важные основания планирования врачебных вмешательств. Лучше законы эти понять, если статические исследования дополнить стрессом и лекарственными пробами. С прецизионным вмешательством в звенья вегетативной регуляции тоже. Оценить правильно EF нельзя, если не через призму регионарных функций LV, его опорно-трофического остова, перикарда, других структур. Даже если EF величина количественная, она есть мера насосной функции LV качественная. Много ограничений наложено на определение. Точность даже в самых приемлемых случаях не превышает 20%. Получается, чтобы изменения EF считать действительными, необходимо, чтобы были большими они данной оценки точности, по крайней мере, в два раза. Серьезные ограничения. И самое важное. EF, всякий другой показатель, что они вне состояния здоровья пациента, качества его жизни, ее продолжительности, степени опти-

мальности течения болезни, состояния отдельных функций, кровообращения? Получается, только системный подход к пациенту. Есть в нем примат отдельному взятому показателю?

**Заключительные замечания.** EF – айсберг. С кристальной чистоты ослепительной вершиной. Гипнотизирующей. Критерий первой линии классификации в многоцентровых исследованиях кардиотропных лекарственных препаратов. Завоевала она лаборатории функциональной диагностики. Вошла в сознание медицинской общественности. Врачей-кардиологов, терапевтов, других клинических специальностей. По EF оценивают состояние, прогнозируют исходы, примеривают и оттачивают лечебные вмешательства. Она – маяк в навигации. Айсберг – это и подводная часть. Не менее грандиозная и содержательная. Но не видимая и полная опасностей. Для неумелого навигатора. Овладение EF во всех проявлениях и взаимоотношениях способствует не просто более точному ее использованию в диагностических задачах, но росту диагностического мастерства как такового. EF – показатель. Один из множества, которыми оперирует врач в его повседневной работе, на которых ученый мир создает и доказывает новые гипотезы. Превращая в изящные теории. Самое важное основание качественной навигации – знания и опыт. Всестороннее овладение явлением. EF, если утилитарно принять философию данной работы. Чем мощнее по содержанию показатель, тем явственнее в нем диалектика сильных и слабых сторон. Умелого навигатора отличают креативные способности. В его руках слабые стороны показателя, будь то EF, любого другого, превращаются в сильные. Есть настойчивое ощущение уверенности, что Вы, коллега, навигатор от Бога. Я же EF постарался помочь формализовать и систематизировать Ваши исключительно правильные и объективные отношения к клинической науке и практике. Семь футов под килем!

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков Л.Г. Изменения в сердце как основа прогрессирования сердечной недостаточности: основные механизмы. // Укр. кардиол. журн. 1999. № 1. С. 5-8.
2. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под. ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион. 1999. 128 С.
3. Кантор Б.Я., Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Неинвазивная диагностика нарушений биомеханики левого сердца. К.: Наукова думка. 1992. 220 С.
4. Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 г. (Блокаторы beta-адренорецепторов в лечении ХСН). // Consilium-Medicum, журнал доказательной медицины для практических врачей. 2001. 3, 5, электронное издание.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. М.: АОЗТ «Информатик», 1996. 95 С.
6. Яблучанский Н.И. Оптимальное ведение соматических больных (общий подход). Харьков. «Основа». 1995. 136 С.

7. Яблучанский Н.И. Мой принцип оптимальности болезни или стратегия наилучшего ведения пациента. Харьков. «Основа». 2000. 20 С.
8. Яблучанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. Интерпретация данных функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. Харьков. «Основа». 1993. 120 С.
9. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков. «Основа». 2000. 88 С.
10. Яблучанский Н.И. Стратегия острого инфаркта миокарда (для настоящих врачей). Харьков. «Основа». 2000. 48 С.
11. Bahler R.C., et al. The relation of heart rate and shortening fraction to echocardiographic indexes of left ventricular relaxation in normal subjects. // J. Am Coll Cardiol. 1983. V. 2. P. 926.
12. Brutsaert D.L., Sys S.U. Systolic and diastolic heart function. // J. Cardiovasc Pharm. 1996. Vol. 28 (suppl 2). P. S1-S8.
13. Cowburn P., Cleland J., Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. // Eur Heart J. 1998. V. 19. P. 696-703.
14. Farias C., Rodrigues L., Garcia M., et al. Assessment of diastolic function by tissue doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. // J. Am. Soc. Echocardiogr. 1999. V. 12. P. 609-617.
15. Gilbert J.C., Glantz S.A. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. // Circ Res. 1989. V. 64. P. 827-852.
16. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Working Group Report. // European Heart Journal. 1998. V. 19. P. 990-1003.
17. Ishikura F., Redfield M.M. Doppler echocardiography assessment of diastolic function in congestive heart failure: emphasis on clinical utility. // Heart failure. 1998. V. 14. P. 78-96.
18. Remme W.J. Prevention of worsening heart failure: future focus. // Europ. Heart. J. 1998. V. 19 (suppl 1.B). P. B47-B53.
19. Sharpe N., Doherty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure. // Europ. Heart. J. 1998. V. 19 (suppl 1.B). P. B 36-B 39.

## **ФРАКЦІЯ ВИКИДУ: ВЕРШИНА АЙСБЕРГУ**

*М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Розглянуті проблеми клінічних додатків фракції викиду. Доводиться, що фракція викиду може бути використана в завданнях діагностики тільки в системі сукупності інших показників системи кровообігу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фракція викиду, фізіологія, патологія, діагностика

## **EJECTION FRACTION: THE TOP OF AN ICEBERG**

*N.I. Yabluchansky*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The work was focused on problems of clinical application of ejection fraction. It was proved that ejection fraction may be used in diagnostics only within a complex of other indices of circulation system.

**KEY WORDS:** ejection fraction, physiology, pathology, diagnostics

УДК: 616.12-008.313.2-005

## **ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ КРИЗЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*А.В. Бильченко*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Целью исследования явилось изучение изменений показателей вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с кризовым и безкризовым течением гипертонической болезни. Об-

следовано 176 больных гипертонической болезнью. Полученные данные подтвердили снижение общей мощности ВСР у больных гипертонической болезнью как в положении лежа, так и в положении стоя, что свидетельствовало о повышенном риске сердечно-сосудистой смертности. Полученные нами данные подтверждают гипотезу о том, что дисрегуляция автономной нервной системы проявляется не только снижением парасимпатических, но и снижением симпатических индексов ВСР у больных гипертонической болезнью по сравнению с нормотониками как в покое, так и при ортостатической пробе (тилт-тест). Наблюдался также дисбаланс автономной регуляции, проявлявшийся в ослаблении реакции симпатического отдела автономной нервной системы на ортостатическую нагрузку. На фоне снижения активности автономной нервной системы у больных гипертонической болезнью выявлена активация гуморальных механизмов регуляции, что отражалось увеличением абсолютной величины VLF и повышением относительного вклада VLF – компоненты. Дисбаланс автономной регуляции у больных гипертонической болезнью не связан с кризовым течением и индексы ВСР не могут быть использованы в качестве прогностических критериев краткосрочных колебаний артериального давления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, гипертонические кризы, вариабельность сердечного ритма, автономная нервная система

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных факторов поражения органов-мишеней и ухудшения прогноза у больных гипертонической болезнью являются гипертензивные кризы [1,2]. Известно, что в патогенезе гипертензивных кризов значительную роль играет активация симпатического отдела автономной нервной системы [2, 3], в связи с чем оценка её состояния может дать индивидуальные прогностические критерии развития гипертензивных кризов у больных гипертонической болезнью. Среди неинвазивных методов оценки состояния автономной регуляции наиболее точными являются исследования показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), отражающих баланс симпатического и парасимпатического отделов [4, 5, 6]. Было показано, что артериальная гипертензия ассоциируется со снижением общей мощности спектра ВСР и дисбалансом автономной регуляции [7, 8, 9], однако, до настоящего времени не проводилось изучения ВСР у больных гипертонической болезнью с гипертоническими кризами и оценки у них прогностического значения индексов ВСР.

Целью исследования явилось изучение изменений показателей вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью с кризовым и безкризовым течением гипертонической болезни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 176 больных гипертонической болезнью. Средний возраст пациентов составлял  $52 \pm 12$  (27-79) лет. В соответствии с рекомендациями Комитета Экспертов ВОЗ (1999г.) [10] у 14 больных диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, у 113 – гипертоническая болезнь II стадии и у 49 – III стадии. В соответствии с классификацией кризов рабо-

чей группы Украинского общества кардиологов (2000 г.) [11] больные были разделены на две группы. В первую группу были включены 108 больных у которых течение гипертонической болезни было безкризовым и во вторую группу включены 69 больных, у которых наблюдались гипертензивные кризы.

Исследование показателей вариабельности сердечного ритма проводилось с помощью компьютерного электрокардиографа “Cardiolab 2000”. В течение 24 часов до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на показатели ВСР. Исследование проводили в одно и тоже время суток после 5 минутного отдыха пациента в положении лежа. ЭКГ регистрировали в течение 6 минут при свободном дыхании в положении лежа и стоя. Анализ 5 минутных отрезков ЭКГ проводили с помощью метода быстрого преобразования Фурье. Оценивались следующие параметры: общая мощность вариационного спектра (TP), мощность спектра в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частот (HF), а также относительный вклад очень низких (VLF norm) низких (LF norm) и высоких (HF norm) частот в спектр ВСР, отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние показатели вариабельности и частотные характеристики спектра у больных гипертонической болезнью в базальном положении (таблица) соответствовали данным приведенным в работах других исследователей [6].

У больных гипертонической болезнью отмечалось снижение величины общей мощности спектра по сравнению с возрастными нормами. Абсолютная величина VLF значительно снижалась по сравнению со здоровыми лица-

ми. В то же время относительный вклад VLF-компоненты спектра ВСР был увеличен. Также были снижены абсолютные величины LF и HF, однако, увеличение индекса LF/HF свидетельствовало о преобладании активности симпатического отдела автономной нервной системы.

Реакция на активный тилт-тест больных гипертонической болезнью характеризовалась уменьшением общей мощности ВСР и абсолютных величин VLF, LF и HF. При этом отмечалось увеличение относительного вклада гуморальной компоненты ВСР.

Таблица

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с кризовым (2-я группа) и безкризовым (1-я группа) течением гипертонической болезни в покое и при активном тилт-тесте,  $M \pm m$

Группы больных	Положение	Показатели вариабельности сердечного ритма							
		TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	VLF norm	LF, мс <sup>2</sup>	LF norm	HF, мс <sup>2</sup>	HF norm	LF/HF
1-я группа (n=108)	Лежа	1124 ±1168	630 ±776	0,59 ±0,17	302 ±354	0,27 ±0,12	176 ±289	0,13 ±0,10	2,97 ±1,97
	Стоя	806 ±827	482 ±382	0,61 ±0,19	230 ±382	0,26 ±0,14	113 ±215	0,11 ±0,11	4,29 ±3,45
2-я группа (n=68)	Лежа	1233 ±2041	728 ±1455	0,59 ±0,16	304 ±471	0,26 ±0,10	191 ±421	0,14 ±0,12	2,69 ±1,82
	Стоя	879 ±1041	559 ±611	0,64 ±0,18	248 ±402	0,27 ±0,14	86 ±164	0,09 ±0,09	4,44 ±3,56
Всего (n=176)	Лежа	1175 ±1571	670 ±1089	0,59 ±0,16	304 ±410	0,26 ±0,11	184 ±346	0,14 ±0,11	2,86 ±1,90
	Стоя	864 ±991	491 ±492	0,62 ±0,19	254 ±449	0,26 ±0,14	109 ±212	0,10 ±0,10	4,33 ±3,47

Уменьшение абсолютной величины HF было более значительным, что приводило к увеличению соотношения LF/HF.

Сравнение спектральных характеристик ВСР в группах больных с кризовым и безкризовым течением гипертонической болезни показало отсутствие достоверных различий, как в базальных условиях, так и при активном тилт-тесте. Величина общей мощности спектра ВСР была недостоверно выше в группе больных с кризовым течением гипертонической болезни за счет более высокого уровня абсолютной величины гуморальной компоненты ВСР. Также несколько выше было соотношение LF/HF в группе больных с безкризовым течением гипертонической болезни.

Полученные данные подтвердили снижение общей мощности ВСР у больных гипертонической болезнью [7, 8, 9], как в положении лежа, так и в положении стоя, что свидетельствовало о повышенном риске сердечно-сосудистой смертности [4, 5, 6]. Дисрегуляция автономной нервной системы проявлялась не только снижением парасимпатических индексов ВСР, как было показано в исследованиях [8, 9], но и снижением симпатических индексов у больных гипертонической болезнью по сравнению с нормотониками как в покое, так и при ортостатической пробе (тилт-тест). Было показано, что больные с гипертонической болезнью имели менее выраженную реакцию не

только нормализованных величин LF и HF компонент [9, 12], но и абсолютных величин LF и HF в ответ на ортостатическую пробу. На фоне снижения активности автономной нервной системы у больных гипертонической болезнью выявлена активация гуморальных механизмов регуляции, что отражалось увеличением абсолютной величины VLF и повышением относительного вклада VLF – компоненты.

Отсутствие взаимосвязи кризового течения гипертонической болезни подтверждает гипотезу о том, что показатели ВСР не связаны с уровнем артериального давления и его краткосрочными колебаниями, а скорее с его циркадными изменениями [13] и долгосрочным регулированием.

## ВЫВОДЫ

1. У больных гипертонической болезнью происходит снижение общей мощности вариабельности сердечного ритма, активности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, на фоне активации гуморальных механизмов регуляции.
2. Наблюдается дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, проявляющийся в ослаблении реакции симпатического отдела автономной нервной системы на ор-

тостатические нагрузки. ритма у больных гипертонической болезнью свидетельствовали о повышенном риске сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

4. Дисбаланс автономной регуляции у боль-

3. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью не связан с кризовым течением и индексы ВСР не могут быть использованы в качестве прогностических критериев краткосрочных колебаний артериального давления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure.// Archives of Internal Medicine. 1997. V. 157. P. 2413-2446.
2. N.M.Kaplan. Clinical Hypertension//7<sup>th</sup> Edition. 1998. 424 P.
3. Артеріальна гіпертонія: сучасні діагностичні та лікувальні підходи. / Під ред. В.О.Боброва. Львів.1998. 94 С.
4. Ponikowski P; Anker SD; Chua TP; Szelemej R; Piepoli M; Adamopoulos S; Webb-Peploe K; Harrington D; Banasiak W; Wrabec K; Coats; AJ. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.// *Jun Am J Cardiol.* 1997. V.15. № 79:12. P. 1645-1650.
5. Dekker J.M., Schouten E.G., Klootwijk P. et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen study // *Am J Epidemiology.* 1997. Mar. V. 15. № 145:10. P. 899-890.
6. 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 // *Europ Heart J.* 1996. № 17. P. 354-381.
7. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study.// *Hypertension.* 1998. Aug. V. 32(2). P. 293-297.
8. Liao D, Cai J, Barnes RW, Tyroler HA, Rautaharju P, Holme I, Heiss G. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study.// *Am J Hypertens.* 1996. Dec. V. 9(12 Pt 1). P. 1147-1156.
9. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO, Lilja M, Kesaniemi YA. Heart rate variability in systemic hypertension.// *Am J Cardiol.* 1996. May 15. V. 77(12). P. 1073-1077.
10. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. // *J Hypertens.* 1999. № 17. P. 151-183.
11. Гіпертензивні кризи. Класифікація робочої групи Українського общества кардіологів. Доктор. 2000. № 2. С. 32-34.
12. Radaelli A, Ricordi L, Corbellini D, Solda PL, Calciati A, Salvucci F, Marchesi E, Finardi G, Bernardi L [The variability of the heart rate, arterial pressure and peripheral circulation as the indices of autonomic control in essential hypertension].// *Cardiologia.* 1991. Dec. V.36(12). P. 961-969.
13. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, Matsuo T, Nakayama T, Shimada K. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease.// *Hypertension.* 1997. Dec. V. 30(6). P. 1504-1510.

## ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*О.В. Більченко*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Метою роботи було вивчення змін показників вариабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з кризовим та безкризовим перебігом гіпертонічної хвороби. Обстежено 176 хворих гіпертонічною хворобою. Отримані результати підтвердили зниження загальної потужності спектру ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи, що засвідчило підвищений ризик серцево-судинної смертності. зниження загальної потужності спектру ВСР асоціювалось в більшій мірі з прогресуванням захворювання і в меншій мірі з рівнем артеріального тиску. Отримані дані підтвердили гіпотезу про те, що дисрегуляція автономної нервової системи проявляється не тільки у зниженні парасимпатичних, але і симпатичних індексів ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу у порівнянні з нормотоніками як у спокої, так і під час ортостатичної проби (тілт-тест). Спостерігався також дисбаланс автономної регуляції, який проявлявся у послабленні реакції симпатичного відділку автономної нервової системи на ортостатичне навантаження. На фоні зниження активності автономної нервової системи ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу виявлена активація гуморальних механізмів регуляції, що відображалось у підвищенні абсолютного значення VLF та підвищенні відносного вкладу VLF-компоненти. Дисбаланс автономної ре-



гуляції у хворих на гіпертонічну хворобу не пов'язаний з кризовим перебігом, і індекси ВСР не можуть бути використані як прогностичні критерії швидкоплинних коливань артеріального тиску.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система, гіпертензивні кризи

## **HYPERTENSIVE CRISES AND HEART RATE VARIABILITY OF HYPERTENSIVE PATIENTS**

*O.V. Bilchenko*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The aim of the research was to study the heart rate variability indexes of hypertensive patients with crisis and crisisless idiopathic hypertension. 176 hypertensive patients were examined. The obtained data confirmed the decrease of total HRV capacity of hypertensive patients in supine as well as in upright position, it was evidence of an increased risk of cardiovascular death-rate. The obtained data confirm the hypothesis that the dysregulation of autonomous nervous system becomes apparent not only in the decrease of parasympathetic but in sympathetic HRV indexes of hypertensive patients in comparison with healthy people at rest as well as in tilt-test. The unbalance of autonomous regulation was observed, it was displayed in weakening of sympathetic unit of reaction to orthostatic load. The activation of humoral regulation mechanisms was revealed on the background of the activity decrease of autonomous nervous system of the hypertensive patients, it was reflected by an increase of VLF absolute value and increase of relative VLF input-components. The unbalance of autonomous nervous system of hypertensive patients was not connected to hypertensive crises and HRV indexes can not be used as the prognostic criteria of short-term fluctuations of pressure.

**KEY WORDS:** hypertension, heart rate variability, autonomous nerve system, hypertensive crises

*УДК: 616.1:15.:43*

## **РОЛЬ ЛОКАЛЬНОГО И ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ЗВЕНЬЕВ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ЦЕРЕБРО-ИШЕМИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*А.Д. Визир<sup>1</sup>, В.А. Визир<sup>2</sup>, А.Е. Березин<sup>2</sup>, А.В. Демиденко<sup>2</sup>*

Запорожский государственный медицинский университет, 1- кафедра пропедевтики внутренних болезней , 2 - кафедра госпитальной терапии №1

---

### **РЕЗЮМЕ**

Обследовано 180 человек, среди которых 30 здоровых лиц и 150 больных с артериальной гипертензией в возрасте 39-63 года. У 58 была обнаружена эссенциальная гипертензия, у 44 ее сочетание с эндотелиальной дисфункцией и у 48 – цереб्रोишемическая форма артериальной гипертензии. Состояние мозгового кровотока было оценено с помощью дуплексной цветной доплерографии. Уровни плазменных катехоламинов были оценены радиоиммунологически. Количественную оценку уровня содержания эритроцитарных катехоламинов проводили с использованием системы цифрового анализа изображений. Анализ полученных результатов показал, что тяжесть дисфункции эндотелия экстракраниальных артерий и их структурное ремоделирование у больных артериальной гипертензией в большей степени зависят от активности тканевой составляющей симпатoadреналовой системы, чем от уровня содержания катехоламинов в плазме крови. Формирование цереб्रोишемической формы артериальной гипертензии сопровождается нарушением механизмов взаимосвязи между активностью катехоламинов плазмы и процессами их трансмембранного транспорта и внутриклеточного депонирования. При этом снижение влияния плазменных катехоламинов на механические качества эндотелия ассоциируется с уменьшением вклада эндотелий-зависимой вазодилатации в обеспечение адекватной церебральной перфузии даже при значительной гиперсимпатикотонии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, симпато-адреналовая система, эндотелиальная функция, ремоделирование артерий

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперсимпатикотония является общепризнанным фактором, связывающим физиологическую регуляцию сосудистого тонуса, сердечную деятельность и устойчивый прессорный ответ [6]. Известно, что существует выраженная корреляция между суточной вариабельностью и уровнем артериального давления (АД) с одной стороны и плазменным уровнем катехоламинов (К) с другой [14]. При этом элевация пула К в плазме крови является независимым маркером высокого риска кардио- и цереброваскулярных событий [12, 16]. Вместе с тем, роль локальной (или тканевой) симпатoadреналовой системы (САС) в становлении артериальной гипертензии (АГ) до конца не установлена. Форменные элементы крови являются составной частью тканевой САС, принимающей непосредственное участие не только в обеспечении адекватной микроциркуляции, но и в модулировании роста и дифференцировки тканей, физиологических колебаниях гемодинамических и нейроэндокринных констант [17,22]. Депонированные в эритроцитах К представляют собой дериват одной из транспортных форм эндогенного пула К [19]. При этом К плазмы крови обеспечивают реализацию срочной адаптации к стрессовым воздействиям, тогда как депонированные К играют важную роль в модуляции долговременной адаптации как к физиологическим, так и патологическим стимулам [2].

Установлено, что ишемия некоторых отделов головного мозга может быть ответственна за увеличение уровня АД, развитие внутрисерепной гипертензии, повышение риска инсульта и субарахноидального кровоизлияния [8]. Ранее в наших исследованиях была выявлена устойчивая взаимосвязь между степенью стеноза брахиоцефальных артерий и содержанием ряда биологически активных веществ в оттекающей от мозга крови [1]. При этом была зарегистрирована наиболее высокая элевация плазменного пула эндогенных К. Можно предположить, что локальная продукция К в ткани мозга и нарушение их депонирования могут играть важную роль в патогенезе АГ [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи локального и циркулирующего звеньев САС у пациентов с различными формами АГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 180 человек, среди которых 30 здоровых лиц и 150 больных с АГ в воз-

расте 39-63 года. Все пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. У 58 была обнаружена ЭГ, у 44 ее сочетание с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и у 48 – цереброишемическая форма артериальной гипертензии (ЦИФАГ), развившейся вследствие стенотических поражений экстракраниальных артерий.

Критерии исключения пациентов из групп наблюдения: перенесенный мозговой инсульт, АД<sub>сист.</sub> более 210 мм рт.ст., отсутствие адекватного контроля за уровнем системного давления, энцефалопатия более чем II стадии, выраженные личностные и когнитивные нарушения, тромбозмобильные эпизоды в анамнезе, перенесенный Q-инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада II-III степени, беременность. Каждый пациент дал письменное добровольное согласие на участие в исследовании и был информирован о том, что может отказаться от дальнейшего лечения без каких бы то ни было последствий. Авторы исследования строго соблюдали права пациента в соответствии с требованиями Good Clinical Practice.

Состояние мозгового кровотока было оценено с помощью дуплексной цветной доплерографии, сопряженной с В-модальной эхолокацией и энергетическим картографированием, на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия). Эхолокация экстракраниальных артерий производилась линейным датчиком высокого разрешения с частотой 14 МГц по методике Aaslid R.[11]. Мы визуализировали с обеих сторон общую (ОСА), внутреннюю (ВСА), наружную (НСА) сонные артерии на всем протяжении, позвоночные артерии (ПА) в цервикальном сегменте, надблоковые артерии (НА) в надглазничном сегменте, передние (ПМА), средние (СМА) и задние (ЗМСА) мозговые артерии из височной позиции, глазничные артерии (ГА) из орбитальной позиции, а также основную артерию (ОА) из затылочной позиции.

После визуализации просвета сосуда стро-бируемый объем располагали в проекции осевого тока крови и осуществляли доплерографическую запись потока. После обработки кривых не менее чем в трех кардиоциклах рассчитывали следующие показатели: максимальная систолическая линейная скорость ( $V_{max}$ , см/с), максимальная диастолическая линейная скорость ( $V_{min}$ , см/с), усредненная систолическая линейная скорость ( $TAMx$ , см/с), средняя линейная скорость ( $TAV$ , см/с), объемная скорость ( $FV$ , л/мин). Суммарный

объемный мозговой кровоток ( $\Sigma$  FV) определяли путем сложения FV во внутренних сонных и позвоночных артериях.

Для экстракраниального отдела сонных артерий дополнительно проводили измерение (ТИМС) в средней трети (мм), а также толщину стенки артерий (ТС, мм) и их диаметр (d, мм) по методу Steinke W. et al. [21]. При визуализации стеноза артерий в продольном и(или) поперечном сечении проводили расчет степени стеноза по формуле:

$$\% \text{ стеноза} = (d_1 - d_2) / d_1,$$

где:

$d_1$  – диаметр артерии ниже уровня стеноза,

$d_2$  – диаметр артерии на уровне стеноза.

Величину суммарного стеноза ЭКА ( $\Sigma$  стеноз) рассчитывали по формуле Beebe H.G. et al. [13]:

$$\Sigma \text{ стеноз} = (\Sigma \% \text{ стеноза сонных артерий})/2 + (\Sigma \% \text{ стеноза позвоночных артерий})/3,$$

где:

$\Sigma$  % стеноза сонных артерий – сумма степеней стенозов сонных артерий,

$\Sigma$  % стеноза позвоночных артерий – сумма степеней стенозов позвоночных артерий.

Дополнительно проводили изучение характера стенотического процесса, структуру атеросклеротической бляшки и целостность ее покрышки, наличие подвижных элементов над плечевой зоной и(или) покрышкой, в том числе тромбов, а также измеряли высоту бляшки в мм. Гемодинамически не значимыми считали стенозы величиной 30-69% от исходного диаметра сосуда, гемодинамически значимыми – 70-98%, при стенозе более 99% говорили об истинной окклюзии [13].

ЭД ЭКА верифицировалась как аномальная реакция ВСА и(или) ПА после выполнения провокационной пробы, заключающейся в аппликации холодого геля на лицо в течении трех минут. При этом учитывали степень развивающейся вазоконстрикции и(или) вазодилатацию, не превышающую 10% исходного диаметра артерии. Для определения чувствительности артерий к вазодилатации проводили пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии с последующим расчетом величины напряжения сдвига на эндотелии ( $\sigma$ ) и чувствительности плечевой артерии к вазодилатации (К вазодилатации) по методу Ивановой О.В. и др. [4].

Образцы крови были взяты у пациентов в утренние часы с 7<sup>00</sup> до 8<sup>00</sup> в силиконовые пробирки с 5% трилоном В. После центрифугирования в течении 10 мин при 3000 оборотов в

минуту отобранная плазма крови замораживалась при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$ . Уровни плазменных адреналина (А) и норадреналина (НА) были оценены радиоиммунологически с помощью оригинальных тест систем.

Для цитохимического выявления депонированных эритроцитарных К использовали методику Мардарь А.И., Кладиенко Д.П. [7]. Свежие мазки крови, выполненные на предварительно покрытых альбумином предметных стеклах, фиксируются в 2% водном растворе бихромата калия при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  более двух часов. Затем мазки промывали в нескольких порциях дистиллированной воды и окрашивали 5% водным раствором азотнокислого серебра в течении пяти минут. Избыток красителя смывали дистиллированной водой, и производили окрашивание эритроцитов 1% спиртовым раствором эозина. Мазки промывали и микроскопировали под иммерсией. Количественную оценку уровня содержания эритроцитарных К проводили с использованием системы цифрового анализа изображений VIDAS-386 (“Kontron Elektro-nik”, Германия), включающей в себя микроскоп Axioskop (“Zeiss”, Германия).

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики на ПЭВМ IBM Pentium 450 с использованием программы SPSS для Windows’98. Результаты представлены в виде среднего значения (M), 95% ДИ, ошибки средней (m). Достоверность различий количественных данных устанавливался путем проверки “нулевой” гипотезы с использованием критерия Р. Проверка статистической значимости различий для частотных показателей проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ , между двумя медианами – с помощью критерия U Манна-Уитни. За величину альфа-ошибки ( $\beta_{\alpha}$ ) принято значение 0,05, за величину бета-ошибки ( $\beta_{\beta}$ ) – значение 0,2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что концентрации эндогенных К в эритроцитах и плазме у больных ЭГ существенным образом отличалась от нормальных значений и тесно ассоциировалась с формой гипертензии. Сравнительная оценка содержания катехоламинов в эритроцитах представлена в табл. 1. Установлено, что исходный уровень содержания К в эритроцитах у пациентов с ЭГ был достоверно меньшим, чем у здоровых лиц, а у больных с ЦИФАГ имел наибольшее значение среди всех обследуемых и достоверно отличался как от контрольного уровня, так и от

значения показателя в других группах. Вместе с тем, средние значения содержания и концентрации эритроцитарных К у пациентов с ЭГ в сочетании с ЭД занимали промежуточное положение в подгруппах пациентов и достоверно не превышали уровень таковых у здоровых лиц.

Исследование активности плазменного звена САС выявило следующие особенности. Так, концентрация плазменного А во всех группах пациентов была достоверно выше, чем у здоровых лиц, имея максимально высокое значение у пациентов с ЦИФАГ. Напротив, уровень НА у наблюдаемых пациентов ассоциировал с формой АГ, прогрессивно увеличиваясь от группы с ЭГ и достигая наибольших цифр у больных ЦИФАГ. При этом достоверные отличия отмечались как с показателями здоровых лиц, так и с показателями плазменного уровня НА у больных ЭГ. Отношение плазменного содержания НА/А у всех пациентов АГ было достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Вместе с тем наиболее высокое значение этого коэффициента среди больных были зарегистрированы при ЦИФАГ, а наименьшее – у пациентов с ЭГ. В группе больных ЭГ в сочетании с ЭД отношение НА/А оказалось достоверно ниже, чем у пациентов с ЦИФАГ, статистически значимо не превышая при этом уровень больных с ЭГ.

Таким образом, увеличение общего пула катехоламинов у больных АГ происходило преимущественно за счет НА. Более того, по мере возникновения более тяжелых структурных повреждений артериальной стенки, вплоть до формирования фиксированных стенозов ЭКА, продукция НА возрастала более отчетливо, чем А. Можно предположить, что накопление К в эритроцитах является результатом преимущественного депонирования НА.

Вместе с тем, необходимо отметить, что профиль плазменной составляющей САС у больных ЭГ с сопутствующей ЭД напоминал таковой у пациентов с ЭГ. Однако со стороны локального звена отмечалось увеличение активности депонирования К, что может свидетельствовать о возрастании роли тканевых компонентов САС в прогрессировании и усугублении имеющихся циркуляторных нарушений.

Об этом свидетельствуют существование ряда тесных взаимоотношений между содержанием К в плазме и эритроцитах и некоторыми морфофункциональными показателями ЭКА у больных ЭГ (табл. 2). Так, наиболее существенная позитивная взаимосвязь между ТИМС ОСА и концентрацией плазменных К была обнаружена у больных ЦИФАГ, тогда как ассоциация между этими параметрами у больных ЭГ, а также у пациентов с сопутствующей ЭД артерий была менее значима и носила сопоставимый характер. Корреляционная связь между пулом эндогенных К с одной стороны и чувствительностью артерий к вазодилатации и напряжением сдвига на эндотелии с другой у всех больных АГ носила разнонаправленный характер. Так, у больных ЭГ с сопутствующей ЭД корреляционная взаимосвязь между чувствительностью артерий к вазодилатации и уровнем К плазмы была наиболее выражена. При этом обращает на себя внимание фактическое отсутствие серьезного влияния плазменных К на этот показатель у больных ЭГ. Вместе с тем, у пациентов с ЦИФАГ взаимосвязь между напряжением сдвига на эндотелии и пулом плазменных К была наиболее интенсивной, тогда как у пациентов с ЭГ, а также у больных ЭГ с ЭД средние значения коэффициента Спирмена были менее значимы и вполне сопоставимы.

**Таблица 1**  
**Содержание катехоламинов в плазме и эритроцитах у больных артериальной гипертензией (M±m)**

Показатели	Здоровые	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
Адреналин нг/мл	0,105±0,019	0,616±0,131*	0,690±0,112*	0,753±0,086*
Норадреналин нг/мл	0,252±0,076	0,685±0,124*	0,797±0,133*	0,932±0,120* P <sub>1-3</sub> <0,05
НА/А усл. ед.	2,4±0,028	1,11±0,026*	1,15±0,029*	1,24±0,012* P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,02
СreyCA, усл. ед.	0,415±0,0015	0,396±0,0026*	0,408±0,0036 P <sub>1-2</sub> <0,02	0,428±0,0018* P <sub>1-3</sub> <0,0001; P <sub>2-3</sub> <0,0001
ContCA, усл. ед.	13,31±0,068	12,54±0,095*	13,10±0,135 P <sub>1-2</sub> <0,001	13,94±0,074* P <sub>1-3</sub> <0,0001; P <sub>2-3</sub> <0,0001

\* – критерий достоверности различий показателей между группами больных и здоровыми лицами  
P – критерий достоверности различий показателей между группами больных

Таблица 2

Взаимосвязь между морфофункциональными характеристиками экстракраниальных артерий и активностью симпатико-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	Адреналин	Норадреналин	Депонир. КА	Адреналин	Норадреналин	Депонир. КА	Адреналин	Норадреналин	Депонир. КА
ТИМС	0,52	0,53	-0,50	0,55	0,58	0,44	0,72	0,78	0,79
Σ стеноз	-	-	-	-	-	-	0,80	0,82	0,86
К вазодилат.	-0,10	-0,12	0,12	-0,71	-0,74	-0,42	-0,44	-0,45	-0,36
σ на энд.	0,36	0,36	-0,28	0,38	0,40	0,51	0,52	0,55	0,60
Σ FV	0,20	0,21	-0,19	0,22	0,22	-0,16	-0,58	-0,6	-0,48
TAMx BSA	0,36	0,40	-0,27	0,38	0,40	-0,18	0,52	0,58	0,44

Таким образом, полученные результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что элевация плазменного пула К и интенсивность процессов васкулярного ремоделирования тесно взаимосвязаны. Вместе с тем, тесная ассоциация между жесткостью артериальной стенки, чувствительностью артерий к вазодилатации и активностью К плазмы крови наблюдается только у больных ЭГ с ЭД. Снижение влияния катехоламинов на механические качества эндотелия у больных ЦИФАГ на фоне появления гемодинамически значимых стенозов ЭКА свидетельствует об уменьшении вклада эндотелий зависимой релаксации в обеспечение адекватной церебральной перфузии даже при избыточной симпатической стимуляции. При этом роль величины суммарного стеноза ЭКА в ограничении величины объемной мозговой перфузии становится определяющей. Так, нами обнаружена взаимосвязь между содержанием К плазмы крови, Σ FV и Vmax во BSA. Обращает на себя внимание то, что корреляционные взаимоотношения между этими показателями у больных с ЭГ, а также у пациентов ЭГ с ЭД имеют низкую интенсивность. Напротив, у больных ЦИФАГ повышение плазменных концентраций К с достаточно высокой степенью позитивно ассоциировалось с Vmax во BSA и негативно – Σ FV.

Вместе с тем необходимо отметить, что взаимосвязь между морфофункциональными характеристиками ЭКА и содержание К в эритроцитах находились в несколько иных отношениях. Так, между ТИМС и внутриклеточным накоплением К у больных ЭГ существовала достаточно тесная обратная взаимосвязь. Следует так же отметить отсутствие выраженной ассоциации между чувствительностью артерий к вазодилатации и содержанием депонированных К у больных ЭГ с ЭД. При этом, обращает на себя внимание существование тесных устойчивых корреляционных связей между морфофункциональными характе-

ристиками артерий и пулом депонированных К у пациентов с ЦИФАГ. Так, содержание депонированных К более тесно ассоциировалось с ТИМС, σ и Σ стенозом ЭКА, и в меньшей степени с Σ FV и TAMx BSA. Как видно из представленных результатов, интенсивность взаимосвязи активации тканевого звена САС и структурных характеристик ЭКА была более выражена, чем у циркулирующего. Напротив, плазменная составляющая САС оказывала значительно большее влияние на кинетические характеристики кровотока в ЭКА.

Резюмируя выше изложенное, можно предположить, что больных ЭГ, как и у здоровых лиц сохранена взаимосвязь между концентрацией К в плазме, аффинностью к ним адренорецепторов, их экспрессией на поверхности эритроцита и внутриклеточным накоплением К [17]. Вероятно, что эти устойчивые взаимоотношения определяются относительной сохранностью мембранозависимых механизмов транспорта биологически активных субстанций [9]. Известно, что мембранные нарушения эритроцитов, свойственные АГ могут проявляться как в изменении функциональных свойств мембраны, так и в повреждении белково-липидной матрицы мембраны [5, 10]. По мере прогрессирования мембранной дисфункции происходит нарушение, а затем и полное разобщение механизмов продукции, транспорта и депонирования гормонов, что приводит к полной несостоятельности регуляторной оси «гормон-рецептор». Это вероятно, поскольку нарушения взаимоотношений между экспрессией адренорецептора, его аффинностью и концентрацией К над рецепторным полем, развивающиеся по механизму up- and down regulation и uncoupling являются типическими патологическими механизмами [20]. Возможно, что это приводит к активации существующих нерепрепторных путей трансмембранного транспорта К, таких как сопряженная с сульфоконъюгацией облегченная диффузия и пи-

ноцитоз. Такое утверждение с большой долей вероятности можно отнести и к пациентам с ЦИФАГ, имеющим грубые дефекты стенок магистральных артерий, у которых выраженная активация циркулирующего звена САС сопровождается неконтролируемым ростом внутриклеточного депо К. С другой стороны, повышение пула эндогенных плазменных и депонированных К у больных с АГ может явиться непосредственной причиной нарушений механических качеств эндотелия. Последние, как известно, обеспечивают ауторегуляцию сосудистого тонуса, основным компонентом которого является напряжение сдвига на эндотелии [15]. Повышение активности локального звена САС может оказывать неблагоприятное воздействие на преобразование механических стимулов эндотелием и способствовать возникновению ЭД [3, 18].

Таким образом, представленные данные, свидетельствующие о сочетании избыточной продукции эндогенных К и серьезных нарушениях их депонирования и трансмембранного транспорта, позволяют в новом аспекте оценить вклад различных компонентов САС в формирование структурного ремоделирования

артерий и прогрессирование ЭД у больных АГ.

## ВЫВОДЫ

1. Тяжесть дисфункции эндотелия экстракраниальных артерий и их структурное ремоделирование у больных артериальной гипертензией в большей степени зависят от активности тканевой составляющей САС, чем от уровня содержания катехоламинов в плазме крови.
2. Формирование ЦИФАГ сопровождается нарушением механизмов взаимосвязи между активностью катехоламинов плазмы и процессами их трансмембранного транспорта и внутриклеточного депонирования.
3. У больных ЦИФАГ снижение влияния плазменных катехоламинов на механические качества эндотелия ассоциируется с уменьшением вклада эндотелий-зависимой вазодилатации в обеспечение адекватной церебральной перфузии даже при значительной гиперсимпатикотонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Визир В.А. Патогенетические, диагностические и лечебные особенности цереброишемической формы артериальной гипертензии // *Врач. Дело.* 1993. № 8. С. 56-59.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Патогенетическое значение плазменных и депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии // *Укр. Мед. Часопис.* 2001. № 1 (21). С. 14-22.
3. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // *Укр. Мед. Часопис.* 2000. № 4 (18). С. 23-33.
4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Балахонова Т.В. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология.* 1997. № 7. С. 41-46.
5. Логинов В.А., Левицкий Д.Л., Сухоплечев С.А. и др. Связывание моноклональных антител с фрагментированными мембранами эритроцитов больных с артериальными гипертензиями // *Кардиология.* 1989. № 4. С. 73-75.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Большакова В.И. Состояние метаболизма катехоламинов у пациентов в начальной стадии артериальной гипертензии // *Тер. Арх.* -1997.-№ 9.-С.23-27.
7. Мардар А.И., Кладиенко Д.П. Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах // *Лабораторное дело.* 1986. №10. С. 586-588.
8. Мардар А.И., Чернецкий В.К., Крихун И.И. и др. Динамические изменения в цитохимических и морфологических индексах функции эритроцита при нарушении церебральной циркуляции у гипертонических пациентов // *Журн. Невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 1998. № 3. С. 23-26.
9. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.:Мед., 1987.-189 с.
10. Шхвацабая И.К., Жарова Е.А., Вильчинская М.Ю. и др. Изучение взаимосвязи между некоторыми генетическими и патофизиологическими факторами, участвующими в регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* 1989. № 4. С.27-31.
11. Aaslid R: Cerebral hemodynamics / In Newell D.W., Aaslid R. (eds): *Transcranial Doppler.* // New York, NY, Raven. 1992. P. 500.
12. Akinola A., Mathias CJ., Mansfield A. et al. Cardiovascular, autonomic, and plasma catecholamine responses in unilateral and bilateral carotid artery stenosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999. V.67. Suppl. 4. P. 428-432.
13. Beebe H.G., Salles-Cunha S.X., Scissons R.P. et al. Carotid arterial ultrasound scan imaging: a direct approach to stenosis measurement // *J. Vasc. Surg.* 1999. V. 29. P. 838-844.
14. Chamontin D., Amar J., Bugasse F. et al. Ambulatory measurement of blood pressure and plasma catecholamines in the study of orthostatic hypotension // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1994. V. 87 (8). P. 1087-1091.

15. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1997. V.39 (4). P.287-324.
16. Johnston K. C., Connors A. F., Wagner Jr, D. P., et al. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke // *Stroke.* 2000. V.31. P. 448-455.
17. Kuchel O. Clinical implications of genetic and acquired defects in catecholamine synthesis and metabolism // *Clin. Invest. Med.* 1994. V. 17 (4). P. 354-373.
18. Luscher T.F. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? // *J. Hypertension.* 1994. V. 12(10). P. S105-S116.
19. Manger W.M., Hulse M.C., Forsyth M.C. et al. Effect of pheochromocytoma and hupophysectomy on blood pressure and catecholamines in NEDH rats // *Hypertension.* 1982. V.4 (93). P. 200-207.
20. Muller R., Steffen H.M., Weller P., Krone W. Plasma catecholamines and adrenoreceptors in young hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* 1994. V. 8 (5). P. 351-355.
21. Steinke W., Meairs S., Ries S., Hennerici M. Sonographic assessment of carotid artery stenosis. Comparison of power Doppler imaging and color Doppler flow imaging // *Stroke.* 1996. V. 27. Suppl. 1. P. 91-94.
22. Yoshizumi M., Ishimura Y., Masuda Y. et al. Physiological significance of plasma sulfoconjugated dopamine: experimental and clinical studies // *Hypertens. Res.* 1995. V. 18 (1). P. S101-S106.

## **РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЇ ТА ЦИРКУЛЮЮЧОЇ ЛАНОК СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ЦЕРЕБРОШЕМІЧНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

*А.Д. Візир, В.А. Візир, О.Є. Березін, О.В. Демиденко*

Запорізький державний медичний університет, 1- кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб,  
2 - кафедра госпітальної терапії №1

---

### **РЕФЕРАТ**

Обстежено 180 чоловік, серед яких 30 здорових осіб і 150 хворих з артеріальною гіпертензією у віці 39-63 років. У 58 була виявлена есенціальна гіпертензія, у 44 її сполучення з ендотеліальною дисфункцією і у 48 - цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії. Стан мозкового кровотоку був оцінений за допомогою дуплексної кольорової доплерографії. Рівні катехоламінів плазми були оцінені радіоімунологічно. Кількісну оцінку вмісту еритроцитарних катехоламінів проводили з використанням системи цифрового аналізу зображень. Аналіз отриманих результатів показав, що ступінь дисфункції ендотелію екстракраніальних артерій та їх структурне ремоделювання у хворих на артеріальну гіпертензію у вищій мірі залежать від активності тканинної складової симпатoadреналової системи. Формування цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії супроводжується порушеннями взаємозв'язку між активністю катехоламінів плазми та процесами їх трансмембранного транспорту і внутрішньоклітинного депонування. При цьому зниження впливу плазмових катехоламінів на механічні якості ендотелію асоціюється зі зменшенням внеску ендотелій залежної вазодилатації в забезпечення адекватної церебральної перфузії навіть при значній гіперсимпатикотонії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, симпато-адреналова система, ендотеліальна функція, ремоделювання артерій

## **THE ROLE OF LOCAL AND CIRCULATING UNITS OF THE SIMPATHO-ADRENAL SYSTEM IN FORMING CEREBROISCHEMIC ARTERIAL HYPERTENSION**

*A.D. Vizir, V.A. Vizir, A.E. Berezin, A.V. Demidenko*

The State Medical University of Zaporozhye, 1 – the department of propaedeutics of internal diseases,  
2 – the department of hospital therapy

---

### **SUMMARY**

180 people were examined, among them there were 30 healthy persons and 150 persons who were ill with arterial hypertension at the age of 39-63. We found out that 58 of them had essential hypertension, 44 – arterial hypertension with endothelial dysfunction and 48 – cerebroischemic arterial hypertension. The brain blood flow was determined by B-mode and pulse color Doppler. The plasma catecholamin levels were determined by RIA. The evaluation of erythrocyte catecholamin level in red blood cells was performed with the help of a digital image analysis system. The analysis of the obtained results showed that the endothelial dysfunction of extracranial arteries and their structural remodelling of hypertensive patients depended more on the activity of tissue component of

simpatho-adrenal system than on catecholamin level in blood plasma. Cerebroischemic arterial hypertension forming is accompanied by damaging mechanisms of interrelation between the plasma catecholamin activity and processes of their transmembrane transportation and intracellular deposition. At the same time the decrease of plasma catecholamins influence on mechanical properties of endothelium is associated with the decrease of endothelium-dependent vasodilation contribution to ensuring adequate cerebral perfusion even under significant hyper sympathicotonia.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, simpatico-adrenal system, endothelial function, arterial wall remodeling

УДК: 616.1.12-008

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ СИНУСОВОЙ ТАХИКАРДИИ: ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СИНУСОВАЯ ТАХИКАРДИЯ ПРИ ПАРАГРИППЕ (I+II+III)

*Е.Г. Даценко*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Проведено сравнительное изучение показателей variability сердечного ритма (ВСР) в динамике неосложненного парагриппа у практически здоровых до заболевания лиц с разными частотно-адаптивными реакциями на заболевание.

Установлено, что пациенты с разным классом ЧСС, сопровождающей течение заболевания при одинаковых клинических проявлениях характеризуются разной структурой НГР и динамикой восстановительного периода. Наиболее благоприятными для выздоровления на высоте лихорадки являются промежуточная мощность нейрогуморальной регуляции и СТ. СТ, регистрируемая на высоте лихорадки, и активация парасимпатического звена регуляции являются прогностически благоприятными факторами течения парагриппа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синусовая тахикардия, variability сердечного ритма, нейро-гуморальная регуляция, парагрипп

### ВВЕДЕНИЕ

Синусовая тахикардия (СТ) сопровождается различными патологическими процессами [3,10,11]. Лиц с СТ отличают более низкое качество жизни, частое и раннее развитие сердечной недостаточности [8, 14] с высокой летальностью [19, 20, 21]. В СТ, вне зависимости от происхождения важное значение придается системным механизмам [4, 8, 9, 12, 18].

Весомые из системных механизмов СТ, повышение основного обмена и интоксикация, являются ведущими клиническими синдромами при острой респираторной вирусной инфекции [1,2]. Естественным поэтому в изучении роли регуляторных систем при СТ представляется целенаправленное исследование на соответствующих контингентах больных.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение показателей variability сердечного ритма (ВСР) в динамике неосложненного парагриппа у практически здоровых до заболевания лиц с разными частотно-адаптивными реакциями на заболевание для установления возможных связей в особенно-

стях нарушений нейрогуморальной регуляции и СТ.

Результаты представляют интерес и для клиники инфекционных болезней, принимая во внимание эпидемический характер парагриппа (I+II+III) на Украине в 2000/20001 гг.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдали 44 больных парагриппом (I+II+III): 23 мужчин и 21 женщину в возрасте от 16 до 41 года. Мужчин в возрасте 16 - 20 лет было 8 (34,78%), 21-30 лет - 8 (34,78%), 31-41 год - 7 (30,44%), женщин, соответственно, - 7 (33,33%), 7 (33,33%), 7 (33,33%). Группа пациентов выбрана случайным методом из общей массы, обратившихся за медицинской помощью в районную поликлинику по поводу парагриппа в период эпидемии. Критерии включения в исследование: юношеский и зрелый возраст; клиничко-эпидемиологически подтвержденный парагрипп (I+II+III); среднетяжелое течение заболевания, не требующее госпитализации; отсутствие всякой другой патологии и факторов риска (курение, употребление алкоголя и сильно-



действующих препаратов и др.).

Всем включенным в исследование на 3 и 5 сутки заболевания проводили мониторинг следующих данных: термометрия; измерение частоты дыхательных движений (BR) в минуту лежа в покое; измерение частоты сердечных сокращений в минуту (HR) лежа в покое; измерение артериального давления (BP) в положении лежа в покое; клинический анализ крови; клинический анализ мочи; ЭКГ и ВСР. Диагноз парагриппа подтверждался с помощью ИФА при исследовании мазков из носоглотки и зева у больных на 1-3 сутки заболевания.

Все больные в течение пяти суток (начиная с первого дня заболевания) принимали препараты ацетилсалициловой и аскорбиновой кислоты, парацетамол. Другие препараты не назначались.

ВСР изучалась с использованием компьютерной диагностической системы "Cardiolab 2000" на пятиминутных интервалах ЭКГ. Для оценки свойств регуляторных систем исследования производились в положении лежа на 3 и 5 сутки заболевания. На основании полученных данных определялись общая мощность спектра (TP), как мера мощности НГР, а также мощности ее составляющих в областях очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот, отражающих, соответственно, мощности систем гуморальной, симпатической и парасимпатической регуляции. Дополнительно оценивали отношение мощностей низко- и высокочастотного диапазонов (LF/HF), которое считается мерой симпатовагального балан-

са (табл. 2, 3). В зависимости от значений HR на 3 сутки заболевания больные были разбиты на две равные группы по 22 человека в каждой: с HR>100 и HR<100. Каждая группа дополнительно разделена на 3 подгруппы по уровню TP: TP<300, TP 300-1000, TP > 1000. В группе HR>100 пациенты распределились в подгруппах следующим образом: TP<300-8 пациентов (36,36%); TP 300-1000 – 7 пациентов (31,81%); TP>1000 – 7 пациентов (31,81%). В группе HR<100: TP<300 – 8 пациентов (36,36%); TP 300-1000 – 7 пациентов (31,81%); TP>1000 – 7 пациентов (31,81%).

Обработка данных произведена с помощью системы Excel Microsoft Office с использованием методов параметрической и непараметрической (критерий Вилкоксона) статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в группу наблюдений пациенты с парагриппом (I+II+III) удовлетворительно перенесли заболевание. Осложнениями явились острый трахеит - у 23 (52,27%), острый трахеобронхит - у 12 (27,27%) и острый бронхит - у 9 (20,46%). Частота осложнений в группах пациентов с разными HR и TP оказалась одинаковой. В периферической крови на 3 и 5 сутки эритроциты, гемоглобин, СОЭ были в пределах нормы; отмечались незначительная лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, анэозинофилия. В клиническом анализе мочи изменения не обнаруживались (табл. 1.). В этом отношении обе подгруппы пациентов, с СТ и нормокардией, по исходам заболевания являются одинаковыми.

Таблица 1  
Частота дыхания, частота сердечных сокращений и артериальное давление у больных сравниваемых групп на 3 и 5 сутки парагриппа (I+II+III)

HR (n=12)	TP, мс <sup>2</sup>	Возраст, лет	3 сутки					5 сутки				
			BT, C°	BR, в мин.	HR, уд. в мин.	sBP, мм. рт. ст.	dBp, мм. рт. ст.	BT, C°	BR, в мин.	HR, уд. в мин.	sBP, мм. рт. ст.	dBp, мм. рт. ст.
>100	<300 (n=8)	22,2 ±4,64 p>0,05	38,80 ±0,35 p<0,01	18,2 ±1,0 p<0,01	103,50 ±2,5 p<0,01	105,0 ±5,0 p<0,01	70,0 ±4,9 p<0,01	37,80 ±0,5 p<0,01	18,30 ±0,27 p<0,01	75,5 ±1,5 p<0,01	125,0 ±5,0 p<0,01	72,0 ±5,0 p<0,01
	300 - 1000 (n=7)	30,4 ±5,76 p>0,01	39,06 ±0,34 p<0,01	20,0 ±1,28 p<0,01	110,2 ±2,96 p<0,01	113,0 ±7,6 p<0,01	75,2 ±7,2 p<0,01	37,58 ±0,27 p<0,01	17,71 ±0,49 p<0,01	75,29 ±2,04 p<0,01	112,86 ±6,12 p<0,01	68,57 ±5,91 p<0,01
	>1000 (n=7)	31,0 ±6 p>0,01	38,32 ±0,47 p<0,05	18,0 ±1,0 p<0,05	101,40 ±3,84 p<0,05	100,4 ±11,2 p<0,05	60,0 ±5,6 p<0,05	37,96 ±0,26 p<0,05	17,8 ±0,32 p<0,05	81,0 ±10,32 p<0,05	117,0 ±5,6 p<0,05	74,0 ±3,0 p<0,05
<100	<300 (n=8)	21,97 ±3,17	38,90 ±0,11	20,29 ±0,49	96,83 ±4,0	120,86 ±4,49	78,14 ±4,69	37,09 ±0,27	17,40 ±0,49	75,29 ±2,04	112,06 ±6,12	68,57 ±5,92
	300 - 1000 (n=7)	28,13 ±9,06	38,24 ±0,36	18,93 ±0,99	94,0 ±6,29	119,0 ±7,33	70,67 ±5,96	37,3 ±0,31	17,43 ±0,35	74,2 ±6,03	120,06 ±6,0	71,0 ±5,1
	>1000 (n=7)	30,75 ±5,89	37,94 ±1,13	18,01 ±0,89	91,53 ±0,61	110,33 ±8,88	68,30 ±5,0	37,25 ±0,07	18,0 ±0,31	76,00 ±4,67	124,17 ±6,11	70,83 ±5,83

На 3 сутки в группе пациентов с HR>100 значения Т, HR, BR, BP были наибольшими при TP 300-1000 и наименьшими – при TP >1000. При TP<300 эти показатели имели промежуточные значения. В группе пациентов с HR<100 с ростом TP значения Т, HR, BR, BP понижались. На 5 сутки в группе пациентов с

HR>100 значения Т, HR, BR, BP были наиболее высокими при TP>1000 и наиболее низкими – при TP 300-1000. При TP<300 все они имели промежуточные значения. У пациентов с HR<100 значения Т, HR, BR, BP оказались практически одинаковыми во всех группах больных (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у больных сравнимых групп на 3 сутки заболевания**

HR (n=12)	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	VLF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	VLF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	HF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	HF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF/HF	LF/HF
>100	<300 (n=8)	169,80 ±158,88	223,20 ±37,44	124,0 ±36,8	83,2 ±55,84	72,8 ±17,04	71,8 ±93,20	26,2 ±5,44	15,6 ±12,56	2,2 ±0,41	2,04 ±1,98
	300 - 1000 (n=7)	496,2 ±197,92	765,8 ±238,24	319,0 ±156,96	322,8 ±102,64	137,0 ±19,6	268,0 ±41,6	26,4 ±3,52	71,2 ±23,76	4,18 ±1,07	3,94 ±1,87
	>1000 (n=7)	1297,0 ±448,32	2486,5 ±505,5	312,5 ±200,7	459,0 ±78,9	173,0 ±21,4	226,5 ±53	760,0 ±29,1	396,0 ±105,1	1,45 ±0,05	0,55 ±0,05
<100	<300 (n=8)	206,43 ±105,44	467,43 ±177,87	294,29 ±151,55	129,29 ±26,7	72,14 ±10,12	137,43 ±65,18	29,29 ±9,76	24,85 ±12,94	2,46 ±1,36	3,94 ±1,5
	300 - 1000 (n=7)	665,60 ±155,49	634,20 ±162,32	400,2 ±111,4	297,13 ±59,32	270,53 ±96,04	103,47 ±8,96	75,47 ±31,62	26,13 ±6,98	3,24 ±1,01	3,96 ±1,29
	>1000 (n=7)	1255,17 ±150,83	1062,83 ±732,38	411,83 ±60,5	363,33 ±172,11	278,33 ±7,89	354,67 ±185,11	23,0 ±6,67	96,17 ±29,28	3,35 ±0,52	3,97 ±1,03

n - число больных в группах

p - достоверность различия между соответствующими группами

Таблица 3

**Значения спектральных характеристик у больных сравнимых группы сравнения на 5 сутки заболевания**

HR (n=12)	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	TP <sub>3</sub> мс <sup>2</sup>	VLF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	VLF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	HF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	HF <sub>2</sub> мс <sup>2</sup>	LF/HF	LF/HF
>100	<300 (n=8)	1415,40 ±667,12 p<0,05	1656,40 ±1136,72 p<0,05	734,0 ±290,0 p<0,05	749,20 ±557,04 p<0,05	426,20 ±288,16 p<0,05	619,8 ±467,84 p<0,05	252,8 ±131,44 p<0,05	283,60 ±221,68 p<0,05	1,82 ±0,70 p<0,05	3,20 ±1,30 p<0,05
	300 - 1000 (n=7)	1834,40 ±718,10 p<0,01	1676,40 ±662,48 p<0,01	1733,20 ±1217,92 p<0,01	859,60 ±464,3 p<0,012	446,60 ±181,92 p<0,01	478,0 ±122,4 p<0,01	442,40 ±286,88 p<0,01	328,0 ±166,8 p<0,01	3,68 ±3,61 p<0,01	3,32 ±3,19 p<0,01
	>1000 (n=7)	3677,0 ±917,0 p<0,01	3185,0 ±756,0 p<0,01	2044,5 ±885,5 p<0,01	1752,50 ±642,50 p<0,01	802,5 ±23,5 p<0,01	1012,0 ±155,0 p<0,01	796,50 ±27,50 p<0,01	438,0 ±25,0 p<0,01	1,0 ±0,62 p<0,01	2,35 ±0,45 p<0,01
<100	<300 (n=8)	1784,29 ±564,53 p<0,05	1824,43 ±522,49 p<0,05	717,571 ±233,35 p<0,05	858,14 ±271,63 p<0,05	743,43 ±350,33 p<0,05	745,57 ±423,80 p<0,05	316,86 ±97,3 p<0,05	230,43 ±133,06 p<0,05	2,42 ±1,18 p<0,05	3,57 ±1,61 p<0,05
	300 - 1000 (n=7)	1757,27 ±939,22 p<0,01	1403,0 ±693,87 p<0,01	1018,73 ±419,02 p<0,01	763,27 ±419,02 p<0,01	517,87 ±300,91 p<0,01	507,07 ±302,48 p<0,01	213,93 ±177,12 p<0,01	139,07 ±88,22 p<0,01	3,98 ±1,99 p<0,01	5,09 ±2,72 p<0,01
	>1000 (n=7)	1751,0 ±636,66 p<0,01	2047,93 ±718,5 p<0,01	971,67 ±635,89 p<0,01	845,33 ±295,67 p<0,01	545,0 ±139,33 p<0,01	963,83 ±542,39 p<0,01	232,33 ±75,56 p<0,01	239,33 ±112,89 p<0,01	2,78 ±1,28 p<0,01	4,9 ±2,53 p<0,01

Значения TP на 3 сутки в подгруппах пациентов с низкой и промежуточной мощностью спектра больше в группе HR>100 и меньше – в группе HR<100. Что касается подгруппы с высокой мощностью спектра, TP в обеих группах оказалась примерно одинаковой. На 5 сутки произошло повышение TP, степень которого у

разных пациентов была неодинаковой. В подгруппах TP<300 обеих групп эффективное, более 1000 мс<sup>2</sup>, повышение TP отмечалось у 80% пациентов. В среднем по подгруппам степень повышения TP также оказалась одинаковой и составила 88%. В подгруппах с TP 300-1000 общая мощность спектра превысила

1000 мс<sup>2</sup> у 60% пациентов группы с HR>100 и у 46% – с HR<100. Степень повышения TP в группе с HR>100 (73%) по сравнению с группой с HR<100 (62%) была большей. В подгруппах с TP>1000 в группе с HR>100 отмечается значительный рост TP (на 65%) у 80% пациентов, в то время как в группе с HR<100 степень повышения TP у всех пациентов группы была одинаковой и составила 28%.

Значения VLF и LF на 3 сутки в подгруппах пациентов с TP<300 и TP 300-1000 меньше в группе HR>100 и больше – в группе HR<100. В подгруппах с TP>1000 картина обратная. Что касается долевого вклада VLF и LF в TP, у пациентов с HR>100 при большем TP он был меньше, а у пациентов с HR<100 – больше. На 5 сутки отмечался рост VLF во всех рассматриваемых подгруппах пациентов. Долевой вклад VLF и LF в TP в группе с HR>100 значительно снизился (кроме подгруппы TP >1000, где отмечался значительный рост), а в группе с HR<100 остался неизменным.

Значения HF на 3 сутки в подгруппах пациентов с TP<300 и TP 300-1000 меньше в группе HR>100 и больше – в группе HR<100. В подгруппах с TP>1000 обратная картина. С ростом TP в подгруппах пациентов отмечалось увеличение их вклада в общую мощность спектра. На 5 сутки наблюдался рост HF во всех рассматриваемых подгруппах пациентов. Однако, долевым вклад HF в TP возростал лишь у пациентов с HR>100.

Разный характер изменений T, HR, BR, BP в подгруппах TP групп HR>100 и HR<100 в динамике парагриппа (I+II+III) согласовывается с изменениями объективного статуса пациентов. Обращает внимание разная степень выраженности и скорость редукции клинических признаков парагриппа в группах пациентов с HR>100 и HR<100. При HR>100 как на высоте лихорадки, так и в период регрессии изменения показателей T, HR, BR, BP и TP имеют разнонаправленный характер; в группе с HR<100 на высоте и в период редукции лихорадки с ростом TP в подгруппах наблюдается снижение T, HR, BR, BP. На 5 сутки все три подгруппы по этим показателям практически не отличались друг от друга. В подгруппе пациентов HR>100 TP 300 - 1000 показатели T, HR, BR, BP в разгар заболевания были наиболее высокими, однако именно здесь отмечалась наиболее быстрая регрессия заболевания. Этот факт позволяет полагать, что именно такой тип реакций соответствует прогностически более благоприятному течению парагриппа (I+II+III). Наиболее медлен-

ное восстановление данных объективных признаков у больных с HR>100 и TP>1000 - свидетельство наименее благоприятного у них течения заболевания.

На высоте лихорадки при низкой и промежуточной TP у пациентов с HR>100 она всегда была выше, а абсолютные значения VLF, LF, HF - ниже, чем у пациентов с HR<100. При высокой TP ее значения оказывались одинаковыми в обеих группах. Абсолютные значения доменов в подгруппах пациентов с TP<300 и TP 300-1000 больше в группе HR>100 и меньше – в группе HR<100. Редукция лихорадки сопровождалась ростом TP за счет роста всех доменов. В подгруппах пациентов с низкой на высоте лихорадки TP вне зависимости от HR на этот период степень ее роста и доля лиц с «выходом» TP на эффективный уровень оказывались одинаковыми. В подгруппах пациентов с промежуточной и высокой TP степень ее повышения была существенно большей при HR>100. Более высокая TP при HR>100 - свидетельство более высокого уровня регуляции у этих пациентов с более адекватной реакцией на патологический процесс.

Обратные соотношения во вкладе VLF, LF, HF в TP групп с HR>100 и HR<100 на высоте лихорадки свидетельствуют о принципиально разных, установившихся у них механизмах НГР. Соотношения в группе HR>100 следует считать более и в группе HR<100 – менее адекватными состоянию пациентов, так как в первом случае заболевание разрешалось более быстро по совокупности объективных клинических данных. В период снижения температуры рост TP обусловлен повышением значений всех доменов. Характер изменений системного вклада HF и VLF в общую мощность спектра на высоте лихорадки и в период регрессии следует расценивать как механизм стабилизации НГР при данном патологическом процессе. Что касается подгруппы высокой TP группы с HR>100, отмеченный рост VLF и падение HF в TP является механизмом стабилизации НГР при ее общем повышении.

В свете цели исследования обсуждения требует НГР в группах пациентов с нормокардией и СТ на высоте лихорадки. Обе группы пациентов сопоставимы по всем регламентированным признакам. Это дает основания оценить факторы НГР, которые определяют отношение пациентов к одному и другому классам или, другими словами, характер частотно-адаптивных реакций на патологический процесс и, в конечном итоге, СТ. Обе группы пациентов, с нормокардией и СТ, име-

ли в себе подгруппы с разными диапазонами ТР. Число пациентов в эквивалентных по ТР подгруппах обеих групп оказалось одинаковым. В тоже время структура НГР обеих групп была принципиально разной. В группе с СТ во всех подгруппах ТР против группы с нормокардией в динамике заболевания отмечалось снижение VLF и LF, и повышение HF. Соответственно данным в группе с нормокардией имело место отклонение регуляции активации гуморального и симпатического, тогда как в группе с тахикардией – парасимпатического звена. Получается, что условием СТ, как адекватной реакции на изученное состояние, независимо от мощности регуляции, в течении парагриппа является именно смещение регуляции в парасимпатическую область.

Принимая во внимание, что условием более стабильного состояния здоровья, более благоприятного течения заболевания и меньшего риска катастроф является смещение регуляции в сторону парасимпатического звена, а именно этот тип регуляции устанавливался у пациентов с СТ, сопровождающей заболевание, СТ при неосложненном парагриппе является проявлением адекватных реакций организма на патологический процесс.

## ВЫВОДЫ

1. У исходно практически здоровых лиц молодого и зрелого возраста парагрипп (I+II+III) средней степени тяжести протекает без осложнений и завершается полным выздо-

влением.

2. Пациенты с разным классом ЧСС (синусовая нормо- или тахикардия), сопровождающей течение заболевания при одинаковых клинических проявлениях характеризуются разной структурой НГР и динамикой восстановительного периода:
  - вне зависимости от исходной мощности регуляции (класс величины ТР) в период редукции лихорадки пациентов с СТ отличает преобладающее влияние парасимпатического и с нормокардией – гуморального и симпатического звеньев регуляции;
  - пациенты с СТ на высоте лихорадки отличаются более быстрым по объективным критериям клиническим выздоровлением.
3. На высоте лихорадки мощность регуляции падает, преимущественно за счет парасимпатического звена, с редукцией лихорадки регуляция восстанавливается. Наиболее благоприятными для выздоровления на высоте лихорадки являются промежуточная мощность НГР СТ.
4. СТ, регистрируемая на высоте лихорадки и активацией парасимпатического звена в период снижения температуры являются прогностически благоприятными факторами, и характеризуют нейрорегуляторные механизмы, обуславливающие оптимальное течение парагриппа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бережнов С. П., Падченко А. Г., Агронова М. М. Система оперативного стеження за перебігом епідемії грипу та гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) в Україні в епідемічні сезони 1998-1999 та 1999-2000 років. // Сучасні інфекції. 2000. № 1. С. 13 - 14.
2. Карпухин Г. И. Профилактика и лечение гриппа. // 2-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина. Ленинградское отделение. 1991. 192 С.
3. Кушаковский М. С. Аритмии сердца // Руководство для врачей. М.: Медицина. 1990.
4. Яблучанский Н.И., Исаева А. С., Мартыненко А. В. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков: "Основа". 2000. 88 С.
5. Daer A. R., Persky V., Stamler J. et. al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. // Am J Epidemiol. 1980. V. 122. P. 736 -749.
6. Fetsch Th., Reihardt L., Wichter Th., Borggreffe M., Breithardt G. heart rate variability and electrical stability. // Basic Res Cardiol. 1998. V. 1. P. 117-124.
7. Gullium R., Makus D., Feldman J. Puls rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow - up study. // Am Heart J. 1991. V.121. P. 172 – 177.
8. Haverkamp W, Breithardt G. Heart rate as target for the prevention of sudden death. // Eur Heart J. 1999. V. 1 (suppl H). P. H76 - H84.
9. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Eur Heart J. 1996. V. 17. P. 354-381.
10. Jalife J, Michaels D. C. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In: Levy M. N., Schwartz P. J., eds. Vagal Control of the Heart: Experimental basis and Clinical Implications. // Armonk: Futura. 1994. P. 173-205.
11. Irisawa H., Brown H. F., Giles W. R. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. // Physiol Rev. 1993. V. 73. P. 197-227.

12. Kamath m. V., Fallen E. L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. // *Crit Revs Biomed Eng.* 1993. V. 21. P. 245-311.
13. Kautzner J. Reproducibility of heart rate variability measurement. In: Malik M. Camm A. J. Heart rate variability. // Armonk: Futura. 1995.
14. Kienzele M. G., Ferguson D. W., Birkett C. L., Myers G. A., Berg W/ J., Marano D. J Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. // *Am J Cardiol.* 1992. V. 69. P. 482–485.
15. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate. // *Eur Heart J.* 1999. V.1 (Suppl H). P. H44 - H51.
16. Malik M. Camm A. J. Components of heart rate variability - What they really mean and what we really measure. // *Am J Cardiol.* 1993. V.72. P. 821-822.
17. Malik M. Camm A. J. Heart rate variability and clinical cardiology. // *Br Heart J.* 1994. V. 71. P. 3-6.
18. Monatano N., Gneccchi, Ruscone Tet al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the change in sympathovagal balance during graded ortostatic tilt.// *Circulation.* 1994. V. 09. P. 1826 - 1831.
19. Paolo Palatini and Stevo Julius Heart rate and cardiovascular risk. // *J of Hypertension.* 199. V. 15. P. 3-17.
20. Vanoli E., Certi D., Pedretti R. F/ E. Autonomic control of heart rate: pharmacological and nonpharmacological modulation. // *Basic Res Cardiol.* 1998. V. 1. P. 133 – 142.
21. Wannamethee G., Shaper A. G., Macfarlane P. W. et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle aged // *British men.* *Circulation.* 1995. V. 91. P. 1749–1756.

## **РЕГУЛЯТОРНІ СИСТЕМИ ПРИ СИНУСОВІЙ ТАХІКАРДІЇ: ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І СИНУСОВА ТАХІКАРДІЯ ПРИ ПАРАГРИПІ (І+ІІ+ІІІ)**

*О. Г. Даценко*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Проведено порівняльне вивчення показників варіабельності серцевого ритму (BCP) в динаміці неускладненого парагрипу у практично здорових до захворювання осіб з різними частотно-адаптивними реакціями на захворювання.

Встановлено, що пацієнти з різним класом ЧСС, що супроводжує течію захворювання при однакових клінічних виявленнях, характеризуються різною структурою НГР і динамікою відновлюючого періода. Найбільш сприятливими для одужання на рівні лихоманки є проміжна потужність нейрогуморальної регуляції і СТ. СТ, що реєструється на рівні лихоманки, і активація парасимпатичної ланки є прогностично сприятливими факторами течії парагрипу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синусова тахікардія, варіабельність серцевого ритму, нейро-гуморальна регуляція, парагрип

## **REGULATORY SYSTEMS AT SINUS TACHYCARDIA: HEART RATE VARIABILITY AND SINUS TACHYCARDIA AT PARAINFLUENZA (I+II+III)**

*E.G. Dacenko*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

A comparative study of the heart rate variability (HRV) indexes in dynamics of an uncomplicated parainfluenza of practically healthy persons with different frequency-adaptive reactions to the disease was performed.

It was determined that the patients with different classes of sinus tachycardia (ST), that accompanies the disease under the same clinical manifestation are characterized by different structures of NHR and dynamics of recreational period. The most favorable things for recovery at the top of fever are intermediate capacity of NHR and ST. ST, registered at the top of fever, and activation of a parasympathetic unit of regulation are prognostically favorable factors for influenza.

**KEY WORDS:** sinus tachycardia, heart rate variability, neurohumoral regulation, parainfluenza

УДК: 616-002.77

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЛОКАТОРА АТ<sub>1</sub>-АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ – АПРОВЕЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник

Днепропетровская государственная медицинская академия

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и переносимости нового представителя блокаторов АТ<sub>1</sub> – рецепторов – ирбесартана (апровель, Sanofi/BMS). Обследовано 30 больных, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией, средний возраст обследованных – 52,6±6,1 года, длительность заболевания – 9,7 лет. Апровель назначали в дозе 150 мг в сутки с последующей коррекцией дозы через 4 недели. Курс лечения составил 12 недель. Всем больным до начала исследования и через 4, 8, 12 недель проводилось суточное мониторирование АД (аппарата MEDITEX, АВРМ, Венгрия), анализировались следующие показатели: среднее систолическое и диастолическое АД за сутки, за день, за ночь: вариабельность АД, индекс времени гипертензии и индекс площади.

Проведенное клиническое исследование показало эффективность терапии монотерапии апровелем в дозе 150-300 мг в сутки. Препарат вызывает стойкий гипотензивный эффект, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД на 6 – 8 неделе терапии, обладает дозозависимым эффектом, улучшает показатели суточного мониторирования АД, не оказывает влияния на нормальный и корректирует патологический низменный суточный ритм АД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, блокаторы АТ<sub>1</sub> – рецепторов, апровель, мониторирование артериального давления

### ВВЕДЕНИЕ

Сложность и многогранность артериальной гипертензии заложена как в неоднородности самих условий возникновения, так и во множестве механизмов формирования заболевания, в сложном взаимодействии внутренних (генетических) и внешних факторов. Знание и понимание ведущих глубинных патогенетических механизмов артериальной гипертензии предполагает более эффективное лечение на самом тонком уровне.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в регуляции АД, водно-электролитного баланса и нейро-эндокринном контроле различных сердечно-сосудистых функций. Получены убедительные данные о том, что гиперреактивность РАС обнаруживается у большинства больных гипертонической болезнью (ГБ) и является прогностически неблагоприятным фактором. Так, у больных ГБ с высокой активностью ренина в плазме риск развития инфаркта миокарда в 3,8 раза выше, чем у больных с низкой активностью ренина. Высокая активность ренина в плазме крови сочетается с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,4 раза и смертности от всех причин – в 2,8 раза [1].

В последние годы не только клиницисты, но и физиологи, и биохимики проявляют по-

вышенный интерес к изучению различных аспектов РАС. Хотя понимание роли РАС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний остается неполным, сегодня не вызывает сомнения, что РАС является одной из важнейших прессорных систем организма, принимающих участие в регуляции АД.

До недавнего времени РАС рассматривалась как циркулирующая нейроэндокринная система, теперь же стало известно, что основные компоненты РАС могут синтезироваться в сердце, головном мозге и многих других органах и тканях, т.е. наряду с циркулирующей РАС, существуют и локальные (тканевые) РАС. Важным достижением последних лет в изучении РАС стало получение физиологических и биохимических доказательств принципиальных различий в функционировании циркулирующей и некоторых локальных РАС [3].

Циркулирующий ангиотензин II образуется преимущественно при участии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), в то время как тканевой ангиотензин II образуется без участия АПФ. Считается, что именно тканевой ангиотензин II осуществляет в организме долгосрочные эффекты, реализующиеся спустя месяцы и даже годы: повышение клубочкового давления, ремоделирование сосудов вследствие гипертрофии и/или гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделирова-

ние и гипертрофия миокарда. Действие ангиотензина II опосредуется клетками-мишенями, посредством взаимодействия со специфическими ангиотензиновыми рецепторами (АТ), расположенными на их поверхности. На сегодняшний день у человека идентифицированы два подтипа рецепторов ангиотензина II: АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>. Реализация всех известных биологических эффектов ангиотензина II осуществляется через АТ<sub>1</sub>.

Ренин-ангиотензиновая система, являясь своеобразным ключевым звеном в патофизиологии артериальной гипертензии представляет собой привлекательную мишень для медикаментозного вмешательства. До недавнего времени ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были единственными клинически уместными лекарственными препаратами для блокады РАС.

В 90-е годы появилась новая альтернатива блокады РАС – группа высокоэффективных антигипертензивных препаратов, действие которых основано на торможении активности РАС на уровне ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ<sub>1</sub>) для ангиотензина II, который образуется из ангиотензина I под действием не только ангиотензинпревращающего фермента, но и химазы и других протеаз [4].

Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов имеют определенные преимущества перед другими лекарственными препаратами, подавляющими чрезмерную активацию РАС, так как блокируют все известные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II.

### **Основные эффекты блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов**

#### *1. Сердечно-сосудистые эффекты:*

- Снижение АД
- Уменьшение ОПСС
- Уменьшение после нагрузки на левый желудочек
- Увеличение коронарного и регионарного кровотока в головном мозге, почках, скелетной мускулатуре
- Обратное развитие гипертрофии левого желудочка и миокардиофиброза
- Подавление гипертрофии гладкой мускулатуры стенки артерий

#### *2. Почечные эффекты:*

- Увеличение натрийуреза и диуреза
- Задержка калия в организме
- Уменьшение внутривисочковой гипертензии
- Уменьшение микроальбуминурии (и протеинурии)
- Подавление развития нефросклероза

#### *3. Нейро-эндокринные эффекты:*

- Повышение уровня ангиотензина II ангиотензина активности ренина в плазме
- Уменьшите секреции альдостерона, аргинина-вазопрессина
- Снижение функциональной активности симпато-адреналовой системы
- Увеличение образования кининов, простагландина I<sub>2</sub> и оксида азота
- Повышение чувствительности тканей к действию инсулина.

Данные фармакологические особенности блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов делают особенно перспективным их применение при лечении гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Клинические возможности различных по химической структуре блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов в настоящее время активно изучаются.

Новым представителем блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов является ирбесартан (апровель, Sanoti/BMS). Апровель является активной лекарственной формой, по механизму действия относится к конкурентным антагонистам ангиотензина II в отношении АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность препарата составляет 60-80% и не зависит от приема пищи. Апровель на 75% подвергается метаболизму в печени и менее 2% препарата выводится с мочой в неизменном виде. Максимальная концентрация апровеля в плазме наблюдается между 1-м и 2-м часом после приема препарата. Он проявляет линейную фармакокинетику при суточной дозе в 10 - 600 мг. Концентрация препарата в плазме мало зависит от возраста, поражения почек и печени. От других препаратов этой группы апровель отличается более продолжительным периодом полувыведения (11-20 ч) и отсутствием активных метаболитов. При длительном применении эффект накопления не наблюдается.

Целью работы явилось изучение клинической эффективности и переносимости апровеля в дозе 150-300 мг/сут при лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 30 больных, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Средний возраст составил 52,6 ± 6,1 лет, длительность заболевания - 9,7 года. Согласно критериям исключения больных из исследования, не допускалось наличие:

острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, гематологических, эндокринологических и аутоимунных заболеваний, тяжелых расстройств функции печени, почек, тяжелой или злокачественной артериальной гипертензии, всех форм вторичных артериальных гипертензий, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, стеноза аорты, нарушений ритма сердца, злокачественных новообразований.

Оценивалась исходная тяжесть гипертонической болезни и соответствие критериям включения в исследование и исключения из него, подтверждающего возможность проведения монотерапии. За 7-10 дней до включения больных в исследование была отменена предшествующая антигипертензивная терапия.

Исследование было разделено на 4 периода. Всем больным до начала лечения, а также через 4, 8 и 12 недель проводилось суточное АД - мониторинг (аппарат MEDITECH, АВРМ, Венгрия). Анализировались следующие показатели суточного мониторинга АД: среднее систолическое и диастолическое АД за сутки, день, ночь; вариабельность АД во время бодрствования и сна. "Нагрузка давлением" оценивалась по индексу времени (ИВ) гипертензии (проценту измерений выше 140/90 мм рт ст. днем и 120/80 мм рт ст. ночью) и индексу площади (ИП), определяемому по площади фигуры между кривыми повышенного и нормального АД. Вариабельность АД в периоды бодрствования и сна определялась как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивалась по суточному индексу (СИ) – проценту снижения АД в период сна по сравнению с периодом бодрствования.

Критерием нормализации показателей суточного мониторинга АД считали снижение среднесуточного АД ниже 25%, удовлетворительным эффектом – снижение среднесуточного ИВ среднего АД на 50% и более по сравнению с исходным.

Апрорель назначали перорально в дозе 150 мг в сутки, коррекцию дозы проводили через 4 недели. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу увеличивали до 300 мг в сутки. Курс лечения составил 12 недель.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1. К концу 4-й недели лечения, когда

доза апрореля составляла у всех больных 150 мг в сутки среднее систолическое АД (САД) достоверно уменьшилось в дневные часы, ночью и в течение суток отмечалась недостоверная тенденция к уменьшению САД. Диастолическое АД днем и в течение суток также достоверно уменьшилось. При проведении суточного мониторинга АД эффективность лечения антигипертензивными препаратами оценивается не только по степени снижения уровней АД, но и по динамике показателей «нагрузки давлением» - индексу времени и индексу площади (рис. 1, рис 2) . На фоне проводимого лечения эти показатели достоверно уменьшились, однако к концу 4-й недели также как и цифры АД не достигли необходимого уровня. Детальный анализ динамики показателей свидетельствовал о том, что у 7 пациентов (23,3%) монотерапия апрорелем в дозе 150 мг/сут была недостаточно эффективной, в связи с чем доза препарата была увеличена до 300 мг/сут.

К концу 8-й недели лечения отмечается значительная положительная динамика по всем показателям исследования. Уровни САД и ДАД во время бодрствования, сна и в целом за сутки соответствовали уровням пограничного АД (Т. Pickering, М. Myers, 1996). Показатели «нагрузки давлением» также значительно (50% и более) достоверно снижались (рис. 1, рис 2). На этом этапе исследования результаты лечения можно оценивать как удовлетворительные. Однако, для полной нормализации АД, ИВ и ИП еще у 6 пациентов (20%) была увеличена доза апрореля до 300 мг/сут.

Анализ результатов исследования в конце периода наблюдения показал, что все уровни САД и ДАД соответствовали уровню нормального АД согласно нормативным показателям АД для суточного мониторинга АД (Т. Pickering, М. Myers, 1996). Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль на протяжении 24 ч. Это объясняет важность длительной регистрации АД как метода оценки качества антигипертензивной терапии. Исследования последних лет показали, что не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение суток являются важными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. W. White и соав. установили более тесную корреляцию между индексом массы миокарда левого желудочка, максимальной скоростью наполнения левого



желудочка и размером левого предсердия с «нагрузкой давлением», чем с абсолютными показателями АД.

Показатели «нагрузки давлением» нормализовались через 12 недель монотерапии апровелем по диастолическому АД, что весьма значимо для снижения риска повреждения органов-мишеней. По систолическому АД эти показатели уменьшились более чем на 50%,

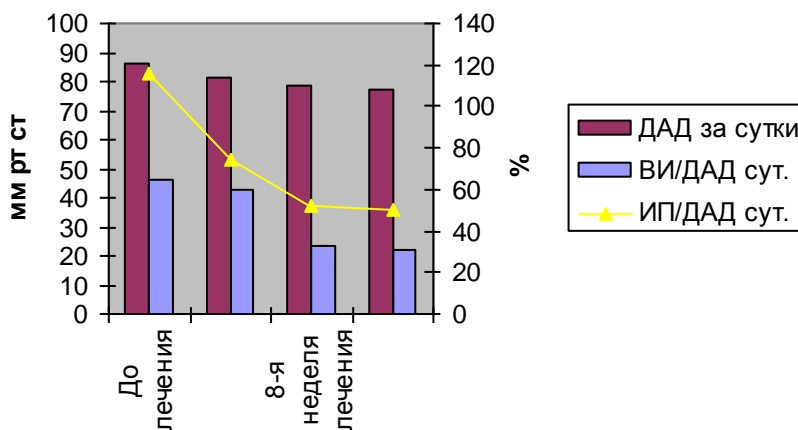
однако несколько не достигли диапазона «нормы» при адекватной антигипертензивной коррекции, особенно в период бодрствования. На этом этапе исследования 13 пациентов (43,3%) получали апровель в дозе 300 мг/сут, у 5 из этих больных (16,7%) не удалось достигнуть нормализации ИВ и ИП.

На протяжении всего периода наблюдения ЧСС практически не изменилась (рис.3).

**Таблица 1**  
**Динамика показателей суточного мониторинга АД на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ**

Показатель	До лечения	4-я неделя лечения	8-я неделя лечения	12-я неделя лечения
САД за сутки	143,83±1,28	140,71±6,28	130,02±1,84*	128,5±1,68*
САД днем	151,02±1,29	140,04±2,18	136,78±1,98*	134,84±1,96*
САД ночью	125,07±3,4	122,47±2,12	118±1,89	113,68±1,72*
ДАД за сутки	86,38±1,02	81,66±1,41*	78,72±1,38*	77,41±1,31*
ДАД днем	91,98±1,22	86,32±1,48*	81,04±2,89*	82,58±1,55*
ДАД ночью	73,22±1,41	71,73±1,28	68,05±1,42*	65,31±1,32*
СИ/САД	13,92±1,28	11,56±1,13	13,12±1,19	14,73±1,2
СИ/ДАД	18,28±1,23	15,72±1,13	17,78±1,34	18,76±1,44
ВИ/САД сутки	71,48±3,14	50,41±4,52*	39,46±4,45*	35,55±4,06*
ВИ/САД днем	75,98±3,18	47,98±4,9*	36,65±4,75	36,91±4,66*
ВИ/САД ночью	62,41±5,82	54,43±5,52	42,96±5,7*	33,16±4,46*
ВИ/ДАД сутки	46,31±4,03	42,7±30,7	23,64±3,85*	21,99±3,74*
ВИ/ДАД днем	56,12±4,96	36,31±4,83*	27,59±5,0*	28,07±4,67
ВИ/ДАД ночью	32,24±7,57	19,28±4,4*	13,99±3,03*	9,76±3,12*
ИП/САД сутки	295,77±24,99	177,59±28,08*	131,52±24,68*	106,13±18,76*
ИП/САД днем	311,61±25,18	174,23±29,6*	124,72±29,35*	123,46±23,14*
ИП/САД ночью	261,71±36,58	182,86±32,29*	130,44±19,81*	75,31±13,60*
ИП/ДАД сутки	116,13±14,27	74,23±14,81*	52,49±13,69*	50,32±11,86*
ИП/ДАД днем	154,72±20,77	93,02±17,11*	61,66±16,88*	68,26±15,71*
ИП/ДАД ночью	58,63±14,06	37,08±10,79	25,83±8,22*	21,4±7,89*

\* - достоверность различий по сравнению с исходными значениями (p< 0.05)



**Рис. 1.** Динамика среднесуточного ДАД и показателей "нагрузки давлением" на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

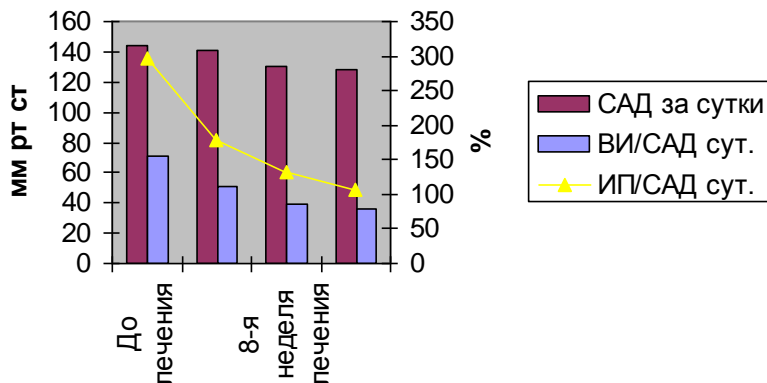


Рис. 2. Динамики среднесуточного САД и показателей "нагрузки давлением" на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

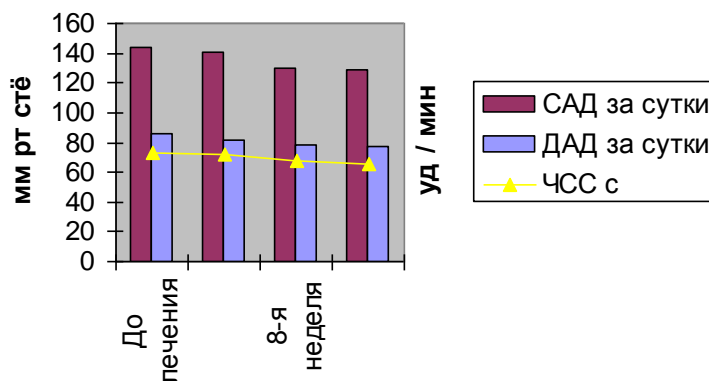


Рис. 3. Динамика среднесуточных САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения АПРОВЕЛЕМ

Важным свойством препарата является то, что апровел не оказывал негативного влияния на физиологический 2-х фазный циркадный ритм АД, который оценивался по суточному индексу (СИ) и коррелировал патологические варианты нарушения циркадного ритма АД (табл. 1).

По рекомендациям Комиссии по контролю качества лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) 1988 г., антигипертензивный препарат, назначаемый однократно в сутки, должен сохранять не менее половины своего максимального гипотензивного эффекта. Для того, чтобы оценить соответствие препарата этому требованию, рассчитывается коэффициент соотношения остаточного и максимального гипотензивного эффекта. Снижение этого показателя ниже 50% свидетельствует либо о недостаточном гипотензивном эффекте препарата в конце «междозового» интервала, либо о чрезмерной гипотонии на пике действия, что также нежелательно из-за потенциальной опасности развития гипопер-

фузионных осложнений [2]. В нашем исследовании при назначении 150 мг апровеля однократно в сутки величина этого показателя по группе составила 51,2%, при дозе 300 мг – 56,8%.

В течение всего периода наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата, побочных реакций ни у одного больного не было. Прекращение приема апровеля не сопровождалось резким повышением АД.

#### ВЫВОДЫ:

1. Проведенное клиническое исследование показало эффективность монотерапии апровелем в дозе 150-300 мг в сутки у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией: препарат вызывает стойкий гипотензивный эффект, достоверно снижая систолическое и диастолическое АД на 6-8 неделе лечения.
2. Апровел обладает выраженным дозозависимым эффектом. Оптимальная доза препарата, обеспечивающая адекватный

- контроль АД в течение 24 ч -300 мг в сутки.
3. Апровель позитивно впливає на показателі «нагрузки тиском».
  4. Апровель покращує показателі суточного моніторингування АД; не впливає
  5. впливає на нормальний і корегує патологічно змінений суточний ритм АД.
  5. Апровель добре переноситься хворими і не впливає побічних ефектів.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Alderman M.N., Ooi W.L., Madhavan S., et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. // Amer J Hypertens. 1997. V. 10. P. 1-8.
2. Meredith P. Organ protection and optimal blood pressure control. // Amer J Hypertens. 1995. V.8:2. P.59-62.
3. Griendling K.K., Murphy T.O., Alexander R.W. Molecular biology of renin-angiotensin system. // Circulation 1993. V. 8. P. 1816-1826.
4. Urata H., Boehm K.D., Philip A. Et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming enzyme in the heart. // J Clin Invest. 1993. V. 91. P. 11269-1281.

## **ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ БЛОКАТОРА AT<sub>1</sub>-АНГІОТЕНЗИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ – АПРОВЕЛЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

*Г.В. Дзяк, Т.В. Колісник*

Дніпропетровська державна медична академія

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Метою дослідження було вивчення клінічної ефективності та здатності до перенесення нового представника блокаторів AT<sub>1</sub> – рецепторів – ірбесартану (апровель, Sanofi/BMS). Обстежено 30 хворих на м'яку та помірно артеріальну гіпертензію, середній вік хворих - 52,6±6,1 роки, тривалість захворювання – 9,7 років. Апровель назначали у дозі 150 мг на добу, з подальшою корекцією дози через 4 тижні. Курс лікування продовжувався 12 тижнів. Усім хворим до початку терапії та через 4, 8, 12 тижнів проводилося добове моніторування АД (апарат MEDITEX, ABPM, Венгрія), аналізували такі показники: середній систолічний та діастолічний АД за добу, за день, за ніч, варіабельності АД, індекс часу гіпертензії та індекс площі.

Проведене клінічне дослідження показало ефективність монотерапії апровелем у дозі 150 – 300 мг на добу. Препарат викликає стійкий гіпотензивний ефект, достовірно знижує систолічний і діастолічний АД на 6 – 8 тижні терапії, має дозозалежний ефект, покращує показники добового моніторування АД, не впливає на нормальний та корегує патологічний добовий ритм АД.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, блокатори AT<sub>1</sub> – рецепторів, апровель, моніторування артеріального тиску

## **THE EXPERIENCE OF THE USAGE OF BLOCKER OF AT<sub>1</sub>-ANGIOTENSIN RECEPTOR APROVEL ON HYPERTENSIVE PATIENTS**

*G.V. Dzyak, T.V. Kolesnik*

The State Medical Academy of Dniepropetrovsk

---

#### **SUMMARY**

The aim of the research was to study clinical effects and acceptability of a new AT<sub>1</sub>-receptor blocker – irbesartan (aprovel, Sanofi/BMS). 30 patients with soft and moderate arterial hypertension were examined, the average age of the examined persons is 52,6±6,1 years old, duration of disease - 9,7 years. The prescribed dose of aprovel was 150 mg per day for 12 weeks, the dose was corrected after 4 weeks of therapy. All the patients passed 24 hours' blood pressure monitoring (device of MEDITEX, ABPM, Hungary) before the start of treatment and on 4, 8, 12 after it. The following indices were analyzed: middle systolic and diastolic blood pressure (24-hours, day, night), variability of blood pressure, hypertension time and square indices.

This study showed the efficacy of aprovel monotherapy (the dose made up 150 – 300 mg per day). The preparation causes a stable hypotensive effect, decreasing systolic and diastolic blood pressure after 6 – 8 week of treatment. The hypotensive effect of aprovel depends on the dose of the preparation. Aprovel does not influence normal circadian low daily blood pressure rhythm and corrects pathologic one.

**KEY WORDS:** hypertension, AT<sub>1</sub>-angiotensin receptor blocker, aprovel, blood pressure monitoring

УДК: 616.12-008.318

## СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

*И.В. Долгова, Н.И. Яблчанский, Л.А. Мартимьянова, И.Г. Вахренёва*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

У 64 пациентов в возрасте  $61 \pm 9$  лет изучали зависимость спектральных показателей variability сердечного ритма (ВСР) от совокупности клинических признаков мерцательной аритмии (МА). Из клинических признаков анализировали возраст и пол пациентов; давность, течение и форму МА; степень тяжести артериальной гипертензии (АГ), функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии, постмиокардитический кардиосклероз и клапанные пороки на фоне которых протекала МА, а также ФК сердечной недостаточности и типы реакций частоты сердечных сокращений (HR) на активный ортостаз. ВСР изучалась на 5 минутных интервалах ЭКГ в исходном положении - лежа. Оценивались HR, абсолютные значения общей мощности - TP и ее домен в области очень низких - VLF, низких - LF и высоких - HF частот. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Excel.

Исследования показали, что МА характеризуется высокой мощностью спектра ВСР с преобладанием HF домена. Изменения ВСР не зависят от пола пациентов, давности и течения МА, но связаны с возрастом, формой МА, ортостатическими реакциями, функциональным классом СН и тяжестью определяющих МА заболеваний. Показатели ВСР больше в более пожилом возрасте, при нормокардитической МА, позитивных реакциях на активный ортостаз, более низком функциональном классе СН, но более тяжелой степени АГ и ФК стабильной стенокардии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мерцательная аритмия, variability сердечного ритма

### ВВЕДЕНИЕ

Мерцательная аритмия (МА) – один из наиболее часто встречаемых синдромов в кардиологической клинике [1,2,3,4]. Она осложняет многие патологические состояния, порождает и утяжеляет сердечную недостаточность (СН), чревата жизнеопасными осложнениями [5,6,7, 8,9].

В современных подходах к диагностике МА все более широкое распространение получает технология variability сердечного ритма (ВСР) [10,13,14,15,16]. При этом, как правило, используются пространственновременные и статические показатели. Считается, что утрата синусового ритма при МА является противопоказанием для применения технологии спектрального анализа ВСР [17].

Принимая во внимание, что технология спектрального анализа с математической точки зрения применима к любым периодическим процессам [11,12], один из которых – сердечный ритм, представляется интересным исследовать, как связаны спектральные показатели с клиническими признаками МА.

Цель: изучение зависимости спектральных показателей ВСР от совокупности клинических признаков МА для установления возможной диагностической значимости технологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 64 больных МА, 28 женщин и 36 мужчин, средний возраст –  $61 \pm 9$  лет. Из них в возрасте до 50 лет – 8, от 50 до 65 лет – 36 и от 66 до 79 лет – 20 человек. Давность МА – от нескольких месяцев до 29 лет, в том числе – до 1 года у 12, от 1 года до 5 лет – у 24, от 6 до 10 лет – у 16, более 10 лет – у 12 пациентов. Транзиторная МА диагностирована у 40 и постоянная – у 24 больных. У 45 пациентов МА была нормо- и у 19 – тахикардической. У 46 из них наблюдалась позитивная реакция HR на активный ортостаз; у 7 – она отсутствовала и у 6 – была отрицательной. Среди обследуемых у 42 имела место сердечная недостаточность: II ФК – у 17 пациентов, III ФК – у 25. У 45 пациентов МА протекала на фоне артериальной гипертензии (АГ) с различными степенями тяжести. Из них с лёгкой – 5, со средней – 26 и с тяжёлой степенью тяжести - 14 пациентов. У 24 обследуемых МА протекала на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК. Из них: II ФК – у 11; III ФК – у 13 больных. У 10 пациентов из обследованных присутствовали клапанные пороки сердца; у 8 – постмиокардитический кардиосклероз.

ВСР изучалась с помощью компьютерного

электрокардиографа «CardioLab 2000» и Холтеровского монитора «CardioSens» на 5 минутных интервалах ЭКГ. Исследования проводили в позиции пациента лёжа. Оценивались частота сердечных сокращений (HR, 1/мин), абсолютные значения общей мощности (TP, мс<sup>2</sup>) и ее домен в области очень низких (VLF, мс<sup>2</sup>), низких (LF, мс<sup>2</sup>) и высоких (HF, мс<sup>2</sup>) частот.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ Excel. По каждому признаку рассчитывалась частота его встречаемости. Для каждого из изученных спектральных показателей ВСП определялись среднее значение (M) и его стандартное отклонение (σ). Достоверность результатов между группами наблюдений оценивали с помощью критерия Розенбаума непараметриче-

ской статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа спектральных показателей ВСП в группах пациентов в зависимости от факторов возраста и пола представлены в табл. 1. В возрастных группах до 50 и от 50 до 65 лет спектральные характеристики были близкими, оказываясь несколько большими в группе до 50 лет. У пациентов в возрасте от 66 до 79 лет они почти в 1,5 раза и более превышали таковые первых двух группах. Большая мощность приходилась на HF, которая примерно в 2 раза превышала таковую LF. VLF была в 1,5-2 раза меньше LF. Что касается пола, спектральные характеристики в обеих группах существенно не различались.

Таблица 1

Спектральные показатели ВСП в группах пациентов в зависимости от возраста и пола, M±σ

Возрастно-половые признаки		Кол-во чел.	HR, уд/мин	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>
Возраст, лет	до 50	8	84±13	18530±16598	3241±2742	4720±3929	8726±8069
	от 50 до 65	36	86±19	16406±14971	2573±2233	4182*±4443	8178±7458
	от 66 до 79	20	88±19	28915±36310	3880±3230	7762±12222	13165±15952
Пол	мужчины	36	84±18	19873±16631	3116±2628	5117±4694	9798±8272
	женщины	28	90±18	21491±31712	2999±2760	5690*±10592	9814±13842

Результаты анализа спектральных показателей ВСП у пациентов с различными признаками МА представлены в табл. 2. По одним показателям данные существенно не отличались. К ним относятся давность и течение МА. По остальным были замечены существенные отличия. У пациентов с нормокардитической формой МА TP была в 3 раза выше, чем с тахикардитической. Наблюдаемые различия определялись во всех частотных доменах, но преимущественно – LF и HF. У пациентов с тахикардитической формой МА они были почти в 3,5 раза меньше. Большая мощность у пациентов с нормокардитической формой МА приходилась на HF (в 2 раза больше, чем LF и в 3,5 раза больше, чем VLF). У пациентов с тахикардитической формой HF также была выше чем LF и VLF в 1,8 раза. При позитивной и отсутствующей реакции на активный ортостаз показатели ВСП практически не отличались. При отрицательной реакции TP была ниже в 2 раза, преимущественно за счёт HF (в 2,3 раза). Во всех группах с разными реакциями на ортостаз HF преобладала над LF и VLF в 2 и более раза. У пациентов с II ФК сердечной недостаточности TP была выше, чем у

пациентов с III ФК в 1,6 раза и также преимущественно за счёт HF. У пациентов с II ФК сердечной недостаточности HF почти в 5 раз превышала VLF и в 1,7 раз LF. У пациентов с III ФК HF в 2 раза превышала LF и VLF.

Показатели ВСП в группах пациентов в зависимости патологических состояний, обусловивших МА, представлены в табл. 3. У пациентов с лёгкой и средней степенью АГ они отличались незначительно, но при тяжёлой повышались в 1,4 раза, преимущественно за счёт LF и HF. У пациентов с тяжёлой степенью АГ показатели HF были выше VLF в 4,5 раза; LF - в 1,5 раза. У пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II ФК показатели TP были почти в 3 раза ниже, чем у пациентов с III ФК. Различия определялись во всех частотных доменах. У пациентов с III ФК показатели VLF были в 2, LF - в 3,5 и HF - в 2,4 раза выше. В обеих группах HF была в 3 раза больше VLF и в 1,5 раза LF. У пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом и клапанными пороками сердца все показатели были ниже, чем в других группах, и близки по значению между собой.

Таблиця 2

Спектральні показателі ВСР у пацієнтів в залежності від клінічних ознак МА, М±σ

Признаки мерцательной аритмии	Кол-во чел.	HR, уд/мин	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	
Давность	до 1 года	12	84±13	21655±15959	3449±2581	6105±4999	10486±7722
	1-5 лет	24	83±16	22721±34406	2769±2578	6164±11455	10593±14997
	6-10 лет	16	88±17	18455±16005	3038±2525	4778±4745	8675±7335
	> 10 лет	12	93±26	18059±15755	3309±3321	3824±3288	9054±8966
Течение	транзитор.	40	86±17	19724±15715	3390±2895	4961±4562	9654±7974
	постоянная	24	87±19	21095±28269	2870±2536	5612±9227	9895±12511
Форма	нормокард.	45	77±10	25742±27085	3551±2699	6857±8839	12447±12058
	тахикард.	19	109**±12	8357**±5566	1913±2252	1841**±1322	3546**±2491
Реакции на ортостаз	позитивная	46	87±19	23069±27004	3200±2869	6160±8864	10934±12055
	отсутств.	7	74±11	22607±16313	3606±2639	5288±3813	11256±8375
	отрицател.	6	99**±13	11085**±9436	2710**±1727	2659**±2389	4864**±4311
СН	II ФК	17	86±24	26952**±36980	2765±2537	7904±12918	12313±14877
	III ФК	25	91±14	16363±13824	3436±2687	3889±3291	7355±7075

Таблиця 3

Спектральні показателі ВСР в групах пацієнтів в залежності патологічних станів, обумовлених МА, М±σ

Заболевания, синдромы	Кол-во чел.	HR, уд/мин	TP, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	
АГ, степень тяжести	лёгкая	5	84±17	22472±21287	3378±2506	6939±7403	10612±10988
	средняя	26	83±16	19498±14906	3231±2633	4622±3320	9562±7485
	тяжелая	14	86±18	28668±43933	2875±3008	8427±14896	12879±18959
Стаб. стенокардия	II ФК	11	88±16	11134±8216	1767±1238	2683±2524	5551±4141
	III ФК	13	89±22	30683±44385	3704±3720	8894*±15092	13283±19214
Постмиокардитический кардиосклероз	8	90±19	15304±13657	2588±2261	4205±3500	7189±6760	
Клапанные пороки	10	82±16	16072±16700	2779±2538	3915±4032	7912±8421	

Полученные результаты являются новыми и поэтому невозможно провести их сопоставительный анализ с данными других исследований. Существование разного рода зависимостей спектральных показателей ВСР от возрастно-половых факторов, клинических особенностей МА и предопределивших ее появление патологических состояние дает основание полагать, что использованная в работе технология должна получить распространение в клинических приложениях ВСР при МА.

Таким образом, проведенные исследования показали, что МА характеризуется высокой мощностью спектра ВСР с преобладанием мощности высокочастотного домена. Мощность и спектральная структура ВСР опреде-

ляется возрастнополовыми факторами, особенностями МА, а также обусловившими ее патологическими состояниями. Изменения ВСР не зависят от пола пациентов, давности и течения МА, но связаны с возрастом, формой МА, ортостатическими реакциями, функциональным классом сердечной недостаточности и тяжестью определяющих МА заболеваний. Показатели ВСР больше в более пожилом возрасте, при нормокардитической МА, позитивных частотоадаптивных реакциях на активный ортостаз, более низком функциональном классе сердечной недостаточности, но более тяжелых степени артериальной гипертензии и функциональном классе стенокардии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батушкін В.В. Невідкладна терапія передсердної фібрляції: навіщо і коли зберігати синусовий ритм. // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. 1998. №2. С.167-187.
2. Бесага Е.М. Механізми ініціації та підтримання пароксизмів фібриляції передсердь. //Український кардіологічний журнал. 1998. №11. С. 65-68.
3. Benjamin E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. // JAMA. 1994. V.171. P. 840-844.
4. Luderitz Bemdt. Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. // Arch. Intern. Med. 2000. V. 160. P. 1749-1757.

5. Бобров В.О., Жарінов О.Й., Левчук Н.П. Безпека та ефективність антиаритмічної терапії пацієнтів похилого віку з миготливою аритмією.// Матеріали першої української науково-практичної конференції з міжнародною участю "Порушення ритму серця: вікові аспекти." 2000. С. 48-51.
6. Локшин С.Л. Контроль частоти желудочкового ритма при мерцательной аритмии: современные подходы. // Украинский кардиологический журнал. 1999. №6. С. 66-69.
7. Чирейкин Л.В., Татарский Б.А. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий. // Вестник аритмологии. 1999. №12. С. 5-19.
8. Hornig C.R., Dorndorf W. Early outcome and recurrences after cardiogenic brain embolism.//Acta. Neurol. Scand. 1993. V. 88. P. 26-31.
9. Farshi R., Kistner D., Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. // J Am Coll. Cardiol. 1999. V.33. P. 304-310.
10. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М., Медпрактика. 2000. 216 С.
11. Яблучанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. ЧНИПФ «Будень». Донецк. 1997. 108 С.
12. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков «Основа». 2000. 88 С.
13. Ingemansson MP; Holm M; Olsson SB. Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: non-invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation. // Heart. 1998. P. 71-76.
14. Loc N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. // Pacing.Clin.Electrophysiol. 1998. V. 2. P. 386-395.
15. Sopher SM., Hnatkova K., Waktare JE et al. Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. // Pacing. Clin. Electrophysiol. 1998. V. 21. P. 2445-2449.
16. Hayano J., Sakata S., Okada A. et al. Circadian rhythms of atrioventricular conduction properties in chronic atrial fibrillation with and without heart failure. // J Am Coll Cardiol. 1998. V. 31. P. 158-166.
17. Heart rate variability. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. // Eur.Heart J. 1996. V. 17. P. 354-381.

## **СПЕКТРАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ МИГОТЛИВОЮ АРИТМІЄЮ**

*І.В. Долгова, М.І. Яблучанський, Л.О. Мартим'янова, І.Г. Вахренєва*  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### **РЕЗЮМЕ**

У 64 пацієнтів віком  $61 \pm 9$  років вивчали залежність спектральних показників варіабельності серцевого ритму (BCP) від клінічних ознак миготливої аритмії (МА). Аналізували такі клінічні ознаки: вік та стать пацієнтів; давність, перебіг та форму МА; ступінь тяжкості артеріальної гіпертензії (АГ), функціональний клас (ФК) стабільної стенокардії, післяміокардитичний кардіосклероз та клапанні вади серця, при яких протікала МА, а також ФК серцевої недостатності (СН) та типи реакцій частоти серцевих скорочень (HR) на активний ортостаз. BCP вивчали на 5 хвилинних інтервалах ЕКГ в положенні лежачи. Оцінювали HR, абсолютне значення загальної потужності - TP та її домен в області дуже низьких - VLF, низьких - LF та високих - HF частот. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм Excel.

Результати показали, що МА характеризується високою потужністю спектру BCP з перевагою HF домена. Зміни BCP не залежать від статі пацієнтів, давності та перебігу МА, але зв'язані з віком, формою МА, ортостатичними реакціями, функціональним класом СН та тяжкістю захворювань, що визначають МА. Показники BCP більші у похилому віці, при нормокардитичній МА, позитивних реакціях на активний ортостаз, низькому функціональному класі СН, але більш тяжкому ступені АГ та ФК стабільної стенокардії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** миготлива аритмія, варіабельність серцевого ритму

## **SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY OF ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS**

*I. V. Dolgova, N.I. Yabluchansky, L.A. Martimyanova, I.H. Vahreneva*  
The Karazin National University of Kharkov

### **SUMMARY**

The dependence of spectral characteristics of HRV from the complex of clinical features of AF of 64 patients at the age of  $61 \pm 9$  years was studied. The age and gender of the patients were analysed according to clinical features; the duration, course and form AF, severity of arterial hypertension (AH), functional class (FC) of angina

pectoris, postmyocardium cardiosclerosis and valvular heart disease at which background AF took place, as well as FC of heart failure and types of reaction HR to orthostasis. HRV was researched on 5 minutes intervals of ECG in supine position. The HR, TP, VLF, LF and HF were estimated. The statistical processing of results was performed with the help of Excel for Windows.

The researches showed that AF is characterized by high power of a HRV spectrum with prevalence of high-frequency domain. The HRV changes do not depend on gender of the patients, duration and course of AF, but they were connected with age, AF form, orthostasis reactions, FC of heart failure and the severity of diseases which were the cause of AF. HRV parameters of the aged patients were higher, under normocardial AF, positive orthostatis reactions, lower FC of heart failure, but more severe degrees of hypertension and FC of angina pectoris.

**KEY WORDS:** atrial fibrillation, heart rate variability

УДК: 616.12-008.46-036.12-073-085

## СИМПАТОВАГАЛЬНЫЙ БАЛАНС В ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ

*Е.В. Игнаткина, Н.И. Яблчанский*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Важным условием лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) является нормализация нейрогуморальной регуляции (НГР) под действием лекарственной терапии, и прежде всего ингибиторами АПФ. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР. Оценивалась эффективность терапии больных с СН эналаприла малеатом (ЭМ) по ее влиянию на совокупность клинко-гемодинамических показателей и ВСР в зависимости от реакции LF/HF ВСР в острой фармакологической пробе (ОФП) с этим препаратом. До начала лечения пациентам была проведена ОФП с ЭМ с регистрацией параметров ВСР до приема и на высоте действия препарата. По ее результатам пациентов разделили на две группы: группу 1 с увеличением LF/HF, и группу 2 со снижением LF/HF на ОФП. В течение 3 месяцев все пациенты получали ЭМ, нитроглицерин и гидрохлортиазид, после чего оценивали изменения в клинко-функциональном состоянии пациентов и параметрах HRV. Результаты показывают, что ЭМ клинчески более эффективен при снижении реакции симпатовагального баланса на ОФП с этим препаратом, особенно у лиц с ФК III СН. При повышении LF/HF на ОФП результаты лечения менее существенны. Кроме того, реакция TP в ответ на терапию существенно выше в группе пациентов со снижением симпатовагального баланса в ОФП, что уменьшает риск развития фатальных осложнений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность, эналаприла малеат, острая фармакологическая проба, симпатовагальный баланс

### ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе сердечной недостаточности (СН) значительную роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции (НГР). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является методикой, качественно оценивающей работу НГР [2,3,4]. Исследованиями [5,12,13] показано, что пациенты с СН имеют низкий парасимпатический и высокий симпатический тонус и потому высокий риск внезапной сердечной смерти [6]. Важным условием качественного лечения СН считается модуляция НГР, прежде всего ингибиторами АПФ [1,7,14]. Стандартом ингибиторов АПФ при СН [10,11] считается эналаприла малеат (ЭМ).

Нами не найдены исследования эффективности терапии пациентов с СН эналаприла

малеатом в зависимости от реакции симпатовагального баланса в острой фармакологической пробе с этим препаратом, что и явилось основанием настоящей работы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 57 пациентов с СН II-III ФК, не получавшие ранее системной терапии по поводу кардиальной патологии и не имеющие в настоящее время другой соматической патологии, требующей медикаментозной коррекции. СН II ФК была обусловлена сочетанием умеренной артериальной гипертензии (АГ) по классификации ВОЗ 1996 года и стабильной стенокардией напряжения I-II ФК у 54% пациентов, и сочетанием мягкой АГ со стабильной стенокардией напряжения II ФК в 46% случаев. СН III ФК



была обусловлена в 30% случаев сочетанием умеренной АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК, 20% - тяжелой АГ в 50% - тяжелой АГ и стабильной стенокардией напряжения II ФК. Возраст обследованных 64±6 лет с колебаниями от 53 до 72 лет. Лиц мужского пола было 19 человек, женского - 38.

Всем обследованным до начала лечения была проведена острая фармакологическая проба с ЭМ в дозе 10-25 мг. Пациенты были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту, классу СН и тяжести АГ группы: группу 1 с повышением симпатической активности в ответ на острую фармакологическую пробу, состоящую из 27 человек, и группу 2, состоящую из 30 пациентов, имевших ее снижение на острую пробу с ЭМ. В последующем в качестве стандартной терапии все пациенты получали ЭМ ежедневно в суточной дозе 10-30 мг в два приема. Кроме этого, назначались гидрохлортиазид в дозе 25 мг ежедневно утром и нитроглицерин для купирования коронарных болей сублингвально по требованию.

До начала терапии пациентов взвешивали, измеряли рост, проводили УЗИ сердца, почек, щитовидной железы, оценивали показатели клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи. До и через 120 минут после приема препарата в острой фармакологической пробе, а также еженедельно в течение первого и 2 раза в месяц в течение остальных месяцев терапии проводили регистрацию ЭКГ и ритмограммы с использованием компьютерной диагностической системы «Cardiolab 2000» и спектральный анализ ВСР с помощью метода быстрого преобразования Фурье на пятиминутных интервалах ЭКГ, зарегистрированных в течение 7 минут при свободном дыхании в горизонтальном положении, через 10 минут отдыха, и в вертикальном положении, через 10 минут после активного ортостаза. Перед каждой процедурой проводилось измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) с помощью сфигмоманометра по методу Короткова и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Исследование проводили утром натощак. Пациенты вели дневники ежедневного утреннего и вечернего мониторинга АД и ЧСС в положении сидя. Для анализа ВСР использовались параметры, рекомендованные Комитетом Экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [1]: ТР - общая мощность спектра в ( $\text{мс}^2$ );

спектральные характеристики ритма: мощность спектра в области очень низких - VLF ( $\text{мс}^2$ ); низких частот - LF ( $\text{мс}^2$ ) и высоких частот - HF ( $\text{мс}^2$ ). ТР является мерой общей мощности нейрогуморальной регуляции (НГР), VLF - ее гуморального, LF - симпатического и HF - парасимпатического звеньев, LF/HF - отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний, и именно его изменения в острой фармакологической пробе были положены в основу классификации пациентов на группы.

Расчет статистических показателей производился с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel. Достоверность различий определялась с помощью непараметрической статистики, критерия Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-гемодинамические показатели у больных СН ФК II-III до и спустя 3 месяца терапии ЭМ с исходно разными реакциями симпатовагального баланса ВСР на острую фармакологическую пробу представлены в табл.1. Распределение пациентов на подгруппы по функциональному классу СН до лечения в группах с разными реакциями отношения LF/HF в острой фармакологической пробе с ЭМ оказалось примерно одинаковым. Под влиянием терапии в обеих группах практически равное число пациентов перешло с ФК СН II в ФК I. Что касается ФК III, в группе 1 у меньшего числа пациентов наблюдалось понижение функционального класса СН. Изначально в острой фармакологической пробе изменения АД и ЧСС в группах пациентов были сопоставимыми при том, что у пациентов группы 1 реакция их на активный ортостаз была менее выражена. Заметно существенное снижение САД и ДАД под действием терапии в обеих группах. Однако, у пациентов группы 1 степень его оказалась меньшей. Сохранялась тенденция к меньшему повышению САД и ДАД в ответ на активный ортостаз в группе 1. ЧСС на фоне терапии в обеих группах повышалась с сохранением положительной реакции на ортостаз, менее выраженной в группе 1.

До начала терапии ВСР в сравниваемых группах была также сопоставимой (табл.2). В обеих из них ТР был выше, а отношение LF/HF ниже при СН ФК III в сравнении с ФК II. ТР при обеих функциональных классах СН в группе 1 на высоте фармакологической про-

бы с эналаприла малеатом не изменялась и в группе 2 повышалась на 25%. На фоне проводимой терапии в группе 1 независимо от функционального класса СН ТР имела тенденцию понижения, при этом у пациентов с ФК II отношение LF\HF имело тенденцию

уменьшения и с ФК III увеличивалось. В группе 2 до начала терапии, ТР при обоих функциональных классах СН увеличилось, а отношение LF\HF уменьшилось при ФК II и имело тенденцию уменьшения при ФК III.

**Таблица 1**  
**Клинико-гемодинамические показатели у пациентов с ФК СН II-III до и после терапии эналаприла малеатом в группах с разными реакциями симпатовагального баланса в острой фармакологической пробе**

Тип реакции LF/HF	До начала терапии						3 месяца терапии					
	ФК, %	SBP L SBP S	DBP L DBP S	HR L HR S	ФК, %	SBP L SBP S	DBP L DBP S	HR L HR S				
Повышение (группа 1)	М	II 67	166 10 171 8	90 5 92 5	74 5 81 6	I 50 II 50	140* 11 147* 8	83 5 90 8	70 5 74 6			
	М	III 33	177 15 182 16	95 16 97 7	70 7 74 5	II 33 III 67	145* 13 149* 12	88 6 92 5	74 6 77 6			
Снижение (группа 2)	М	II 63	165 11 171 9	90 5 92 6	73 5 80 5	I 53 II 47	136* 11 142* 10	86 5 90 4	69 5 75 5			
	М	III 37	179 14 183 13	95 5 98 4	69 8 75 5	II 45 III 55	140* 15 147* 10	82 7 88 5	76 7 81 6			

\* достоверность различий в сравнении с исходными данными (p < 0,05)

**Таблица 2**  
**Изменения показателей ВСР под влиянием терапии пациентов с СН ФК II-III эналаприла малеатом в группах со снижением и повышением LF/HF ВСР в острой фармакологической пробе**

Тип реакции LF/HF	До начала терапии						Спустя 3 месяца терапии						
	ФК, %	ТР	VLF	LF	HF	LF\HF	ФК, %	ТР	VLF	LF	HF	LF\HF	
Повышение	М	II 67	538 155	315 70	162 68	61 34	3,2 0,8	I 50 II 50	364* 167	249 103	84* 55	28* 11	3,0 1,6
	М	III 3	481 61	358 102	89 34	34 22	2,4 0,7	II 33 III 67	415 235	290 176	95 55	31 17	3,3 1,8
Снижение	М	II 63	553 152	322 98	171 56	60 25	3,2 0,6	I 53 II 47	946* 273	526* 220	271* 123	149* 77	2,0* 0,9
	М	III 37	444 161	326 90	87 55	31 17	2,2 0,8	II 45 III 55	883* 342	452 128	276* 165	155* 92	2,1 1,3

\* достоверность различий в сравнении с исходными данными (p < 0,05)

ЭМ есть препарат первой линии в терапии СН [10,11] и показанная его эффективность в отношении клинико-гемодинамических показателей является закономерной. Следует, однако, обратить внимание на большую резистентность к терапии ЭМ пациентов с ФК СН III в сравнении с пациентами, имевшими ФК СН II при симпатикотонических реакциях отношения LF\HF в острой пробе с препаратом. Данные находят объяснение в существующих представлениях о более тяжелом течении СН у лиц с более существенным напряжением симпатoadренальной системы [15]. С большей резистентностью к терапии пациентов с ФК СН

III в группе 1 хорошо согласовывается и имевшее в ней место меньшее по степени понижение АД.

Клинико-гемодинамические изменения в сравниваемых группах хорошо согласовываются и находят объяснение в реакциях ТР в острой фармакологической пробе с ЭМ и ее изменениях в процессе лечения. То, что пациенты группы 2 в пробе и по итогам лечения показали рост ТР, в то время как у пациентов группы 1 его не наблюдалось, в свете представлений о ТР как маркере общего уровня НГР, подтверждается данными большей клинической эффективности терапии СН

еналаприла малеатом в групі 2.

Таким образом, ефективність терапії СН еналаприла малеатом може бути передбачена по результатам гострої фармакологічної

проби. ЕМ більш ефективний при зниженні реакції симпатовагального балансу на гостру фармакологічну пробу з цим препаратом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. // *Lancet*. 1992. V. 340. P. 88–92
2. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology. // *Eur Heart J*. 1996. V. 17. P. 354-381.
3. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // *Br. Heart J*. 1994. V. 71. P. 1-2.
4. Van Rawenswajj-Arts C., Kollee L., Hopman J. Heart rate variability// *Ann. Intern. Med*. 1993. V. 118. P. 436-447.
5. Grassi G., Seravall G., Cattaneo B.M et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in midl congestive heart failure // *Circulation*. 1995. V. 92. P. 3306-3211.
6. Nolan J., Flapan A., Capewell S., et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function // *Br.Heart.J*. 1992. V. 67. P. 482-485.
7. Cohn J.N. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure//*Circulation*. 1990. V. 82. (Supp 1.I). P. 59-67.
8. Чубучний В.Н., Жаринов О.Й. Варіабельність серцевого ритму у больных с хронической сердечной недостаточностью// *Укр. кардіол. журн*. 1995. № 6. С. 68-72.
9. Чабан Т.І. Сучасні методи дослідження вегетативної нервової системи при серцевій недостатності//*Укр. кардіол. журн*. 1998. № 4. С. 59-63.
10. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in several congestive heart failure: results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). // *New Engl. J. Med*. 1986. V. 314. P. 1547-1552.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. // *N Engl J. Med*. 1991. V. 325. P. 293-302.
12. Casolo G, Balli E, Taddei T Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure.//*Am J. Cardiol*. 1989. V. 64. P. 1162-1167.
13. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure.//*Am J. Cardiol*. 1992. V. 69. P. 482-485.
14. Townend JN, West JN, Davies MK, Littles WA. Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure.//*Am J Cardiol*. 1992. V. 69. P. 1587-1590.
15. Benedict C.R., Johnston D.E., Weiner D.H. et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction//*J. Amer. Coll. Cardiology*. 1994. V. 23. P. 1410-1420.

## РЕАКЦІЇ СИМПАТОВАГАЛЬНОГО БАЛАНСУ В ГОСТРІЙ ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ ПРОБІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТОМ

*О.В. Ігнаткіна, М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕФЕРАТ

Важливою умовою лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) є нормалізація нейрогуморальної регуляції (НГР) під дією лікарської терапії, і насамперед інгібіторами АПФ. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є методикою, що якісно оцінює роботу НГР. Оцінювалася ефективність терапії хворих зі СН еналаприла малеатом (ЕМ) за її впливом на сукупність клініко-гемодинамічних показників і ВСР у залежності від реакції LF/HF ВСР у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з цим препаратом. До початку лікування пацієнтам була проведена ГФП із ЕМ з реєстрацією параметрів ВСР до прийому і на висоті дії препарату. За її результатами пацієнтів поділили на дві групи: групу 1 зі збільшенням LF/HF, і групу 2 зі зниженням LF/HF на ГФП. Впродовж 3 місяців усі пацієнти одержували ЕМ, нітрогліцерин і гідрохлортіазид, після чого оцінювали зміни в клініко-функціональному стані пацієнтів і параметрах HRV. Результати показують, що ЕМ клінічно більш ефективний при зниженні реакції симпатовагального балансу на ГФП із цим препаратом, особливо у осіб із ФК III СН. При підвищенні LF/HF на ГФП результати лікування менш істотні. Крім того, реакція ТР у відповідь на терапію суттєво вища у групі пацієнтів зі зниженням симпатовагального балансу в ГФП, що зменшує ризик розвитку фатальних ускладнень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, хронічна серцева недостатність, еналаприл малеат, гостра фармакологічна проба, симпатовагальний баланс

## REACTIONS OF SYMPATHO<sup>42</sup> GAL BALANCE IN ACUTE PHARMACOLOGICAL ASSAY AND EFFICIENCY OF ENALAPRIL MALEAT THERAPY OF A HEART FAILURE

*O.V. Ignatkina, M.I. Yabluchansky*

The Karazin National University of Kharkov

---

### SUMMARY

The important condition of treatment of the patients with a heart failure (HF) is the normalization of a neurohumoral regulation (NGR) under action of medicinal therapy, and first of all, by ACE-inhibitors. Heart rate variability (HRV) is a technique qualitatively estimating work of NGR. The efficiency of enalapril maleat (EM) therapy of the patients with HF on its influence on clinical parameters and HRV was estimated depending on reaction LF/HF HRV in acute pharmacological assay (APA) with this preparation. Prior to the beginning treatment to the patients was spent APA with EM with registration of parameters HRV before reception and at height of action of a preparation. By its results of the patients have shared into two groups: group 1 with increase LF/HF, and group 2 with decrease LF/HF in APA. Within 3 months all patients received EM, nitroglycerinum and hydrochlorothiazidum, then estimated changes in a clinical-functional condition of the patients and parameters HRV. The results show, that the clinical efficiency of EM is more effective at of decrease reaction of sympathovagal balance on APA with this preparation, is especial at the persons with III NYHA class. At rising LF/HF on APA results of treatment are less essential. The reaction of TP in reply to therapy is higher in group of the patients with decrease LF/HF in APA, that reduces risk of development of fatal complications.

**KEY WORDS:** heart rate variability, chronic heart failure, enalapril maleat, acute farm test, sympathovagal balance

УДК: 616.1.12-008

## ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

*А.С. Исаева*

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

---

### РЕЗЮМЕ

В острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев (13 женщин и 2 мужчин, средний возраст 24±2 года) изучалось влияние эналаприла малеата (20 мг внутрь) на состояние нейрогуморальной регуляции (НГР). В качестве маркеров НГР использованы АД, ЧСС, пространственно-временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР). До и через 180 минут после приема препарата производилось измерение АД и регистрация ритмограммы во втором стандартном отведении ЭКГ как в горизонтальном, так и в вертикальном (активный тилт-тест) положениях. АД измеряли по методу Короткова, ритмограмму регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». Для получения спектральных характеристик ВСР использовали метод быстрого преобразования Фурье, анализу подвергали средние 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Статистическая обработка данных производилась с помощью Excel for Windows'98. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического критерия знаков и Т-критерия Вилкоксона для 95% доверительного интервала. Эналаприл малеат повышал общую мощность НГР без изменений в симпатопарасимпатическом балансе, усиливал реакцию систем НГР на активный тилт-тест с более существенными изменениями в гуморальном и симпатическом доменах. Позитивные влияния эналаприла малеата на качество и продолжительность жизни больных, возможно, связаны с его способностью, улучшать состояние нейрогуморальной регуляции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, нейрогуморальная регуляция, эналаприл малеат, здоровые добровольцы



## ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы АПФ снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [1,2]. 43  
Возможным механизмом является их положительное влияние на состояние нейрогуморальной регуляции (НГР), одно из проявлений которого – снижение тонуса симпатической системы [2]. Большинство предыдущих исследований показали способность эналаприла малеата повышать уровень мощности нейрогуморальной регуляции, но все они были проведены с участием пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [3, 4, 5].

Целью настоящей работы было исследование изменений НГР под влиянием эналаприла малеата в острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 здоровых добровольцев в возрасте  $24 \pm 2$  года среди них 13 женщин и 2 мужчин. Все они однократно получали эналаприла малеат в дозе 20 мг.

О реакциях НГР судили по изменениям артериального давления (АД) и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые в совокупности отражают общую мощность регуляции и ее распределение в гуморальной и вегетативных доменах. Для этих целей до и через 180 минут после приема препарата производилось измерение АД и регистрация ритмограммы во втором стандартном отведении ЭКГ как в горизонтальном, так и в вертикальном (активный тилт-тест) положениях. АД измеряли по методу Короткова, ритмограмму регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». До начала обследования добровольцы в течение 24 часов не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на АД и показатели ВСР. Исследование проводили в одно и тоже время суток (в первой половине дня) после 10 минутного отдыха пациента в положении лежа.

Для получения спектральных характеристик ВСР использовали метод быстрого преобразования Фурье, анализу подвергали средние 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Для оценки ВСР использовались параметры, рекомендованные Комитетом Экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества

стимуляции и электрофизиологии [6]. Определялись пространственно-временные параметры: HR – частота сердечных сокращений в минуту; mRR – среднее значение длины RR-интервалов (мс); SDRR – среднеквадратичное отклонение RR-интервалов (мс), отражающее суммарную мощность вариации сердечного ритма; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов различий длительности соседних RR-интервалов (мс.), является мерой ВСР с малой продолжительностью циклов; pNN 50 – процент соседних RR-интервалов отличающихся друг от друга более чем на 50 мс, косвенно отражает активность парасимпатического отдела автономной нервной системы; HRVti треугольный индекс вариабельности сердечного ритма, отражает суммарную мощность ВСР и степень унимодальности ритма. Спектральные характеристики ритма: TP – общая мощность спектра в  $(\text{мс}^2)$ ; VLF  $(\text{мс}^2)$  – мощность спектра в области очень низких, мера гуморальной регуляции; LF  $(\text{мс}^2)$  – низких частот и HF  $(\text{мс}^2)$  – высоких частот, отражающие соответственно симпатические и парасимпатические влияния, оценивались также относительные значения LF погм и HF погм (%); отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпатопарасимпатический баланс (СПБ).

Расчет статистических показателей (математическое ожидание, стандартное отклонение) производился с помощью Excel for Windows'98. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического критерия знаков и Т-критерия Вилкоксона для 95% доверительного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До приема препарата САД и ДАД в группе были 110 и 75 мм рт.ст., соответственно. Реакция на активный тилт-тест проявлялась тенденцией снижения САД (7%) и незначительного повышения ДАД (4,5%). ЧСС в горизонтальном положении составляла 78 уд./мин и возрастала до 89 уд./мин при переходе в вертикальное положение. Реакция ВСР на активный тилт-тест у всех обследованных качественно являлась одинаковой и состояла в снижении пространственно-временных показателей и TP во всех частотных диапазонах, падении HF погм, ростом LF погм и LF/HF (табл.1).

По реакциям на эналаприла малеат показатели НГР можно было разделить на три груп-

пы. Первую группу представляют гемодинамические показатели САД, ДАД и ЧСС, со стороны которых существенных изменений не отмечалось. После приема препарата САД и ДАД составили 110 и 73 мм.рт.ст., ЧСС – 79 уд./мин. Вторая группа, часть пространственно-временных (sdRR, rMSSD), показателей характеризовалась их незначительным увеличением (на 5,3 и 8,6%). Третья группа, остав-

шиеся пространственно-временные и все спектральные показатели (pNN50, HRVTi, TP, VLF, LF, HF), отличалась статистически достоверным ростом. Показатели pNN50 и HRVTi увеличились на 59 и 65,1% (p<0,05%). TP возросла на 74% (p<0,05%), в большей степени за счет LF (49,8%), и в меньшей – VLF (39,5%) и HF (38,6%).

Таблица 1

Показатели ВСР в горизонтальном и вертикальном положениях до и после приема эналаприла малеата

Показатели	До приема		После приема	
	лежа	стоя	лежа	стоя
	М, δ	М, δ	М, δ	М, δ
mRR, мс	778,3 7,8	665,7 9,2	769,8 8,1	673,5 8,7
sdRR, мс	66,7 12,3	51,09 11	70,3 14,1	51,4 9,2
pNN50, %	13,2 13,0	8,7 3,7	21,0 25,8	6,3 4,2
rMSSD, мс	71,5 20,0	36,6 13,2	77,7 34,4	30,8 12,7
HRVTi, мс	6,6 1,1	8,49 1,3	10,9 1,7	8,9 2,1
TP, мс <sup>2</sup>	3015 1230	1964 739	5261 1300	2211 602
VLF, мс <sup>2</sup>	851 721	731 469	1407 635	988 734
LF, мс <sup>2</sup>	837 600	812 573	1673 871	939 764
LF norm, %	38,6 2,7	65,8 4,8	43,2 3,6	76,7 3,2
HF, мс <sup>2</sup>	1152 859	379 225	1876 977	286 153
HF norm, %	61,4 3,2	38,1 5,1	56,7 3,3	23,5 2,7
LF/HF	0,7 0,4	2,3 0,8	0,8 0,3	3,2 0,4

Сохранение симпатовагального баланса на прежнем уровне было обусловлено незначительными различиями в росте LF и HF, а также отсутствием значимых изменений в их нормированных значениях. Направленность реакций НГР в ходе активного тилт-теста качественно сохранилась. САД и ДАД, как и до приема препарата, значительно не изменились, и составили 105 и 75 мм.рт.ст. Показатели ВСР, напротив, менялись более существенно, чем до приема препарата. Так, если до приема в активном тилт-тесте отмечалось снижение sdRR на 23,4%, rMSSD – 48,8%, HRVTi – 11,5%, pNN50 – 34,1%, то после, соответственно, – на 26,8%, 60,3%, 18,3% и 79 %. Если до приема эналаприла малеата TP уменьшалась на 34,8%, VLF – 14,1%, LF – 2,9%, HF – 67,1%, после эти показатели уменьшились на

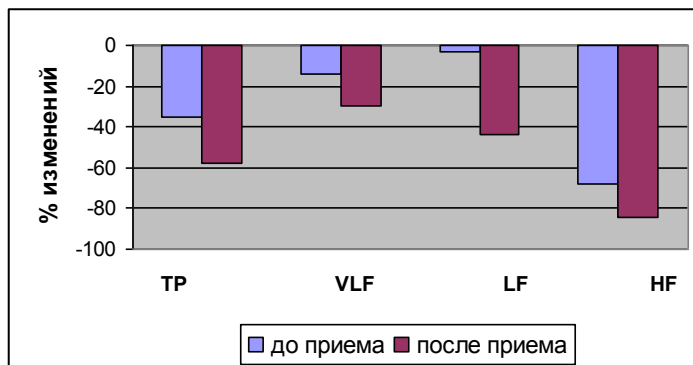
57,9%, 29,7%, 43,8%, 84,7%, соответственно (рис.1).

Отсутствие изменений АД через 3 часа после приема эналаприла малеата можно объяснить тем, что наше исследование проводилось на здоровых добровольцах. В соответствии с данными [7,8] гипотензивный эффект препарата проявляется в первые часы у лиц с артериальной гипертензией и более выражен на фоне исходно высокого уровня ренина плазмы, тогда как в других случаях АД может не понижаться.

Найденный в эти же сроки рост мощности НГР с сохранением СПБ и усилением ортостатических реакций частично подтверждается работами других авторов. Повышение общей мощности регуляции с сохранением СПБ в острой фармакологической пробе у здоровых и имеющих повышенное АД лиц было проде-

монстрировано для цилазоприла [9]. При проведении фармакологической пробы с 5-дневным приемом эналаприла малеата у здоровых добровольцев [10] не выявили изменений

прила у здоровых лиц в исследовании [11]. Оба препарата не влияли на индексы ВСР, а также их реакцию на вагусные пробы – глубокое дыхание и пробу Вальсальвы. Изменений



СПБ. В данном исследовании, однако, не было отмечено увеличения общей мощности регуляции. Более глубоко изучалось влияние на вагусную активность каптоприла и лизино-

со стороны показателей парасимпатической активности не было даже при появлении гипотензивного эффекта первой дозы лизиноприла. Каптоприл не влиял существенно на АД.

Рис. 1. Степень изменения спектральных характеристик ВСР у здоровых добровольцев в активном тилт-тесте до и после приема эналаприла малеата

Болезнь. Более подробно изменения в НГР под влиянием ингибиторов АПФ изучены у лиц, страдающих артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [3-9]. Полученные в этих исследованиях данные не могут быть полностью перенесены на здоровых лиц и использованы для установления физиологических механизмов данной группы препаратов. Но всех их объединяет то, что как в ходе острых фармакологических проб, так и при длительной терапии отмечалось увеличение общей мощности НГР. Что касается ее структуры, мнения исследователей разделяются. Так, в исследованиях [3,4] не выявлено изменений в соотношении спектральных показателей и достоверных изменений пространственно-временных показателей у лиц, страдающих артериальной гипертензией. По данным [5] при артериальной гипертензии под влиянием терапии эналаприла малеатом происходит рост показателей, характеризующих парасимпатическую активность. Такие же результаты были продемонстрированы для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [12]. В исследовании [13] использовались другие методы изучения СПБ – определение мышечной симпатической активности, уровня норадреналина, ангиотензина II плазмы, а также стимуляция барорефлекторной дуги введением адреналина и нитропрусида. Данные исследования свидетельствовали о снижении симпатической активности в ходе хронической терапии ингибиторами АПФ. Проти-

воречивость данных отчасти можно объяснить тем, что во всех выше приведенных работах исследования НГР проводились в различные сроки терапии [12,15]. Так, в исследовании [15] сравнивалось влияние однократного приема и длительной терапии новым ингибитором АПФ спираприлом на вариабельность АД и сердечного ритма у лиц с артериальной гипертензией. Если после однократного введения не отмечалось изменений в НГР при проведении активного тилт-теста, после терапии в течение 8 недель происходило повышение гипотензивной реакции и ЧСС при проведении активного тилт-теста. Изучались. Наблюдаемое в острой пробе снижение симпатической активности сохранялось и в дальнейшем при длительной терапии.

Исследований, в которых изучались бы ортостатические реакции систем НГР на ингибиторы АПФ, нами найдено не было. Тем не менее, способность эналаприла малеата влиять на активность барорецепторов косвенно вытекает из [13]. Изучались эффекты беназаприла на барорефлекторную чувствительность у пациентов с сердечной недостаточностью. Для изменения чувствительности и реактивности барорецепторов использовалась в/в инфузия нитропрусида и адреналина. У пациентов, получавших терапию ингибитором АПФ, имело место снижение активации симпатической системы в ответ на стимуляцию барорецепторов.

Таким образом, проведенное исследование



показало позитивне впливання еналаприла малеата на НГР у здорових добровольців уже в перші години дії препарату.

рост потужності нейрогуморальної регуляції за рахунок всіх формуючих її доменів поза змін симпатико-вагального балансу.

2. Еналаприла малеат в гострій фармакологічній пробі посилює реакцію систем нейрогуморальної регуляції на активний тилт-тест з більш суттєвими змін-
- 4.

## **ВИВОДИ**

1. Еналаприла малеат в гострій фармакологічній пробі у здорових добровольців в перші 180 хвилин після прийому викликає зміни в гуморальному і симпатическому доменах.
3. Позитивні впливання еналаприла малеата на якість і тривалість життя хворих, можливо, пов'язані з його здатністю покращувати стан нейрогуморальної регуляції.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Pica B., Antoni P., Raponi M., Marchegiano R., Trimarco B. Enalapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension: A multicentric study//*Curr. Ther. Res.* 1989. V. 45. P. 398-406.
2. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії. Додаток до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні//*Український кардіологічний журнал.* 1998. № 6. С. 9-28.
3. Nakanishi T., Nishimura M., Kimura T., Takashi H., Yoshimura M. Effect of enalapril maleate on heart rate variability: a pilot study//*Clin. Ther.* 1993. Jul-Aug. V. 15(4). P. 692-697.
4. Okabayashi J., Matsubayashi K., Sato T., Ozawa T. Effect of enalapril and nifedipin on cardiac autonomic activity in elderly hypertensive patients//*Nippon. Romen. Igakkai Zasshi.* 1994. Apr. V. 31(4). P. 285-292.
5. Kamenskaia E.P. The effect of enalapril on heart rate variability in patients with arterial hypertension//*Angiology.* 1999. Oct. V. 50(10). P. 797-803.
6. 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, (Membership of the Task-Force listed in the Appendix)// *Eur. Heart J.* 1996. V. 17. P. 354-381.
7. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. місце інгібіторів ангиотензинпревращающего фермента в лікуванні артеріальної гіпертензії//*Український кардіологічний журнал.* 1998. № 6. С. 29-33.
8. Weinberger M.M., Fineberg M.S., Variables predicting blood pressure response to enalapril//*Clin. Pharmacol. Ther.* 1984. V. 35. P. 281-88.
9. Elloit HL, Ajayi AA, Reid JL The influence of cilazopril on indices of autonomic function in normotensives and hypertensives//*Br J Clin pharmacol.* 1989. V. 27. Suppl. 2 P. 303S-307S.
10. Kaufman E.S., Bosner M.S., Bigger. J.T., Stein P.K., Kleiger R.E., Rolnitzky L.M., Steiman R.C., Fleiss J.L. Effects of digoxin and enalapril on heart rate variability and response to head-up tilt-test in normal subjects//*Am. J. Cardiol.* 1993. Jul. V. 72(1). P. 95-99.
11. Quadri R, Papotti GM, La Carotta A, Maulus, Zanone M et al. ACE inhibitors and vagal activity: the effect of captopril and lisinopril on cardiovascular reflex//*Ann. Ital. Med. Int.* 1992. Jul-Sep. V. 7(3). P. 148-145.
12. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patients with heart failure//*Am. Heart J.* 2000. Jul. V. 14(1). P. 34-42.
13. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, Mancia G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure//*Circulation.* 1997. Aug. V. 96(4). P. 1173-1179.
14. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patient with heart failure//*Am. Heart J.* 2000. Jul. V. 14(1). P. 34-42.
15. Effects of acute and chronic converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements//*Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996. Jan. V. 41(1). P. 49-56.

## **ВПЛИВ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУ РЕГУЛЯЦІЮ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ**

*Г.С. Ісаєва*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### **РЕФЕРАТ**

У гострій фармакологічній пробі, проведений у здорових добровольців, 13 жінок та 2 чоловіків (середній вік 24±2 роки), вивчався в гострій фармакологічній пробі вплив еналаприла малеату (20 мг усередину) на показники нейрогуморальної регуляції (НГР). Для оцінки стану НГР використовувалися гемодинамічні

показники (АТ, ЧСС) та метод аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР). АТ і ритмограма для аналізу ВСР реєструвалися до та через 180 хвилин після прийому препарату у горизонтальному та вертикальному (активний тилт-тест) станах. АТ вимірювали за методом Короткова, ритмограму реєстрували, використовуючи комп'ютерний електрокардіограф «Cardiolab 2000». Для одержання спектральних показників аналізували середні 5 хвилин 7-хвильової ритмограми у II стандартному відведенні. Статистична обробка даних проводилася за допомогою Excel for Windows'98. Достовірність результатів оцінювалася непараметричною статистикою – критерієм знаків та Т- критерія Вілкоксона.

Еналаприла малеат підвищував загальну потужність НГР без змін у симпатопарасимпатичному балансі, посилював реакцію систем НГР на активний тилт-тест з найбільшими змінами у гуморальному та симпатичному доменах. Позитивний вплив еналаприла малеату на якість життя та кардіопротекторний ефект, можливо, пов'язані з покращенням НГР під впливом еналаприла малеату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, нейрогуморальна регуляція, еналаприла малеат, здорові добровольці

## **MALEATE ENALAPRIL INFLUENCE ON NEUROGOMORAL REGULATION OF HEALTHY VOLUNTEERS**

*A.S. Isaeva*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The maleate enalapril (20 mg was taken) influence on neurohumoral regulation (NHR) state of healthy volunteers (13 women and 2 men of the average age of 24) was studied in acute pharmacological test. The spatially temporal and spectral indexes of heart rate variability, blood pressure were used for assessing state. The blood pressure and rhythmogram were registered in second standard horizontal position of the electrocardiograph and as well as in vertical (active tilt-test) one before the maleate enalapril administration and 180 minutes after it. The blood pressure was measured by Korotkov's method and the rhythmogram was registered with the help of computer electrocardiograph «Cardiolab 2000». Fourier's method of quick transformation was used for getting spectral HRV characteristics, 5 and 7 minutes recordings of electrocardiograph in second standard position were analyzed. Statistic data analysis was performed with the help of Excel for Windows'98. The authenticity of the differences between the groups was determined with the help of a non-parametric sign test and Wilkoxon T-criterion for 95% confidence interval. Enalapril maleate increased the total power of without changes in sympathoparasympathetic balance, intensified the NHR system reaction on active tilt test with more significant changes in humoral and sympathetic domains. Positive effects of enalapril maleate on the quality and length of life may be connected with his ability to improve the NHR state.

**KEY WORDS:** heart rate variabilit, neurogumoral regulation, maleate enalapril, healthy volunteers

*УДК: 616.1/4.:1*

## **ОЦЕНКА КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

*В.Н. Коваленко*

Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины, Киев

---

### **РЕЗЮМЕ**

На основе данных клинического обследования и эхокардиографии изучено функциональное значение компенсаторной гипертрофии миокарда в условиях тестов с физической нагрузкой у практически здоровых нетренированных лиц, спортсменов с гипертрофией миокарда левого желудочка и без нее, больных с различной стадией гипертонической болезни. Обосновано использование показателей компенсаторной гипертрофии миокарда для диагностики сердечной недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертрофия миокарда, функциональное состояние сердца, физическая нагрузка, сердечная недостаточность



## ВВЕДЕНИЕ

Динамика развития сердечной недостаточности (СН) в условиях нарушенной гемодинамики в значительной мере зависит от компенсаторных механизмов [1, 2, 5].

48

читать представление о компенсаторном резерве сердца [4, 6, 11]. Поэтому имеет чрезвычайно важное значение изучение взаимосвязи гипертрофии и функционального состояния сердца в условиях проб с физической нагрузкой (ФН) [9, 10]. Известно, что ФН увеличивает минутный объем крови (МОК) - основной параметр центральной гемодинамики. Должный МОК в этих условиях обеспечивается двумя параметрами биомеханики сокращения (БС): ударным объемом (УО) и частотой сердечных сокращений (ЧСС), которые разнонаправленно изменяются в зависимости от особенностей сердечно-сосудистой патологии [3, 6, 10]. В связи с этим важен дифференцированный анализ роли УО и изменения ЧСС в обеспечении должного МОК. Цель работы изучить функциональное значение компенсаторной гипертрофии миокарда (КГМ) в условиях проб с физической нагрузкой для обоснования использования показателей КГМ в диагностике сердечной недостаточности (СН).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое изучение функционального значения процессов КГМ проведено с использованием метода эхокардиографии (ЭхоКГ). Сопоставлены характеристики КГМ и показатели БС левого желудочка (ЛЖ). Для оценки роли УО и ЧСС в обеспечении должного МОК определяли удельный прирост МОК за счет изменения УО во время ФН по формуле:

$$K = \frac{\Delta \text{УО} \cdot \text{ЧСС}}{\text{МОК}_H} \cdot 100\%,$$

где:

K - показатель, характеризующий изменение МОК за счет прироста УО (%);

$\Delta \text{УО}$  - изменение УО во время физической

нагрузки; изменение показателей сократительной функции и центральной гемодинамики при дозированной физической нагрузке позволяет оценить их компенсаторное значение и полу-

нагрузки;

ЧСС - частота сердечных сокращений на высоте порогового уровня нагрузки;

МОК<sub>н</sub> - минутный объем крови на высоте порогового уровня нагрузки.

Компенсаторное значение БС изучено у здоровых людей, не занимающихся спортом (контрольная группа), спортсменов (основная группа 1), больных гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадий (основная группа 2), в покое и в условиях дозированной ФН (табл. 1, 2, 3). В 1-й основной группе отдельно анализировались спортсмены с гипертрофией миокарда ЛЖ и без нее. Сравнивались основные показатели центральной, периферической гемодинамики и биомеханики сокращения (БС) левого желудочка (ЛЖ) с массой миокарда (Млж) и пороговым уровнем ФН при проведении велоэргометрического исследования (ВЭМ), когда удельная производительность может быть рассчитана относительно максимальной величины работы сердца.

КГМ оценивалась по величине удельной производительности, которая рассчитывалась как отношение индекса напряжения стенки ЛЖ к его массе:

$$\frac{\sigma_{\Sigma}}{M_{\text{ЛЖ}}} \quad (2)$$

Ряд показателей функционального состояния и БС ЛЖ рассчитывали на основе разработанной нами модели ЛЖ [3, 4]. Анализировали фракцию изгнания (ФИ), работу выброса (А<sub>в</sub>), геометрию сокращения в виде отношения амплитуд циркулярного и продольного сокращения ( $E_2/E_1$ ), напряжение сердечной стенки ( $\sigma_E$ ), конечный диастолический (КДО) и ударный объемы.

Таблица 1

Показатели биомеханики, удельной производительности миокарда левого желудочка и центральной гемодинамики у здоровых лиц при физической нагрузке

Группа обследованных	М <sub>лж</sub> , гр.	А <sub>в</sub> , дж/мин	ФИ, %	$\frac{E_2}{E_1}$	$\frac{A_v}{M_{\text{лж}}}$ отн. ед.	$\frac{\sigma_{\Sigma}}{M_{\text{лж}}}$ • 10 <sup>6</sup> в мин.	$\frac{\sigma_{\Sigma}}{M_{\text{лж}}}$ отн. ед.	$\frac{M_{\text{лж}}}{\text{КДО}}$ отн. ед.	ЧСС, в мин	УО <sub>3</sub> , см <sup>3</sup>	МОК, л/мин	К, %	Величина нагрузки при PWC <sub>170</sub> вт
Состояние	128,3 ± 2,17	56 ± 2,0	52,3 ± 1,7	1,9 ± 0,03	0,44 ± 0,02	487 ± 16,3	3,8 ± 0,2	1,16 ± 0,0	69 ± 1,8	61,6 ± 1,2	4,2 ± 0,12	-	-

покоя, n = 17			2					5					
Физич. нагрузка n = 17	128,3 ±2,17	220* ±11,3	66* ±1,65	2,9* ±0,04	1,7* ±0,1	1513* ±56	11,7* ±0,3	1,16 ±0,06	172* ±7,3	77,6* ±1,2	13,3* ±0,8	20,3 ±1,1	179,4 ±6,34

\* Достоверность различия относительно состояния покоя (p<0,05)

M<sub>лж</sub> – масса миокарда ЛЖ, A<sub>в</sub> – работа выброса, ФИ – фракция изгнания, E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub> – соотношение амплитуд циркулярного и продольного сокращения, σ – напряжение стенки ЛЖ, КДО – конечно-диастолический объем, УО – ударный объем

Таблица 2

Показатели биомеханики, компенсато 49 й гипертрофии левого желудочка и центральной гемодинамики у спортсменов при физической нагрузке

Группа обследованных	M <sub>лж</sub> , гр.	A <sub>в</sub> , ДЖ/мин	ФИ, %	E <sub>2</sub> /E <sub>1</sub>	A <sub>в</sub> /M <sub>лж</sub> отн. ед.	σ <sub>н/м</sub> <sup>2</sup> • 10 <sup>6</sup> в мин.	σ <sub>лж</sub> отн. ед.	M <sub>лж</sub> /КДО отн. ед.	ЧСС, в мин	УО, см <sup>3</sup>	МОК, л/мин	К, %	Велич. нагрузки при PWC <sub>170</sub> вт
Спортсмены без гипертрофии миокарда (состояние покоя) n = 30	125,9 ±2,6	41 ±2,2	54±1,2	2,04 ±0,11	0,34 ±0,16	356 ±13,6	2,8 ±0,2	1,28 ±0,04	58 ±3,2	59,3 ±1,8	3,5 ±0,2	-	-
Спортсмены без гипертрофии миокарда (физич. нагрузка) n = 30	125,9 ±2,6	195* ±9,6	68,6* ±1,3	3,0* ±0,11	1,56* ±0,1	1316* ±36,0	10,3* ±0,4	1,27 ±0,05	171* ±6,8	70,4* ±1,8	12,1* ±0,8	19,8	251 ±8,6
Спортсмены с гипертрофией миокарда (состояние покоя) n = 30	188,5 ±5,6	46 ±1,8	61,1 ±1,08	3,0 ±0,12	0,25 ±0,12	343 ±12,4	1,7 ±0,1	1,4 ±0,08	52 ±2,8	70,9 ±1,9	3,9 ±0,17	-	-
Спортсмены с гипертрофией миокарда (физич. нагрузка) n = 30	188,5 ±5,6	250* ±11,3	76,0* ±1,7	3,2* ±0,12	1,3* ±0,05	1436* ±46	7,6* ±0,4	1,38 ±0,1	167* ±6,3	94,1* ±3,5	15,7* ±0,7	22,8	275 ±7,0

\* Достоверность различия относительно состояния покоя (p<0,05)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщение полученных данных позволяет считать, что у здоровых людей рост МОК при ФН происходит за счет одновременного увеличения УО и ЧСС. Прирост УО на высоте порогового уровня ФН в норме в среднем составляет 26%, а изменение МОК, за счет прироста УО, составляет 20,6%. Одновременно возрастают ФИ (на 27%) и степень циркулярного сокращения желудочка (E<sub>2</sub>/E<sub>1</sub>) (на 52,6%). Достоверного изменения конечных диастолических размеров ЛЖ во время ФН не происходит и поэтому соотношение M<sub>лж</sub>/КДО практически не изменяется (табл.1). Работа,

выполняемая единицей массы ЛЖ, и удельная биомеханическая производительность при этом резко увеличивается (в 3,86 раза и 3 раза, соответственно).

Одновременное увеличение показателей сократительной функции, рост УО при отсутствии признаков дилатации сердечной полости, значительное увеличение производительности массы миокарда позволяет считать, что у здоровых людей изменение БС является компенсаторной реакцией сердечной стенки в ответ на ФН.

Анализ компенсаторных механизмов БС у спортсменов без гипертрофии миокарда выявил, что увеличение МОК за счет изменения

УО составляет 19,8%. УО увеличивается на 25%, степень циркулярного сокращения ЛЖ на 50% (разница показателей с контрольной группой недостоверна,  $p > 0,1$ ). ФИ и степень циркулярного сокращения при ФН также достоверно не отличаются от аналогичных показателей массы миокарда. В частности, работа единицы массы миокарда по выбросу крови увеличивается в 4,7 раза, а удельная биомеханическая производительность миокарда - в 3,7 раза. Эти показатели больше контрольных соответственно на 21,7% и 23%.

У спортсменов с гипертрофией ЛЖ выявлено большее увеличение МОК за счет УО, чем у здоровых людей, не занимающихся спортом (табл. 2). Это связано с относительно большим (на 32,3%) приростом УО. Фракция

зателей контрольной группы (табл. 1 и 2). Отношение массы миокарда к КДО не изменяется, что обусловлено постоянством диастолических размеров ЛЖ. При анализе этой группы спортсменов обращает на себя внимание увеличение работы, выполняемой единицей изгнания при этом увеличивается на 24,6% вследствие увеличения диастолических размеров ЛЖ. Снижается и степень циркулярного сокращения ЛЖ относительно контрольной группы и спортсменов без гипертрофии миокарда (табл. 1, 2).  $A_v$  при расчете на единицу массы миокарда ЛЖ увеличивается в 5,2 раза, а удельная биомеханическая производительность - в 4,5 раза. Такой прирост показателей удельной производительности превышает норму на 34,7% и 50%, соответственно.

Таблица 3

**Показатели биомеханики, компенсаторной гипертрофии левого желудочка и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при физической нагрузке**

Группа обследованных	$M_{лж}$ гр.	$A_v$ , дж/мин	ФИ, %	$E_2$ $E_1$	$A_v$ $M_{лж}$ отн. ед.	$\frac{\sigma_2}{n/m} \cdot 10^6$ в мин.	$\frac{\sigma_2}{M_{лж}}$ отн. ед.	$M_{лж}$ КДО отн. ед.	ЧСС, в мин	УО, см	МОК, л/мин	К, %	Пороговый уровень нагрузки
Гипертоническая болезнь I ст. (состояние покоя) n = 15	159,8 ± 3,7	63 ± 2,8	52,1 ± 1,36	2,6 ± 0,033	0,39 ± 0,014	570 ± 20,0	3,5 ± 0,15	1,36 ± 0,02	72 ± 2,0	60,1 ± 2,12	4,24 ± 0,17	-	-
Гипертоническая болезнь I ст. (физич. нагрузка) n = 15	159,8 ± 3,7	193* ± 10,5	62,3* ± 0,95	3,33* ± 0,041	1,25* ± 0,04	1400* ± 51	9,0* ± 0,2	1,36 ± 0,04	144* ± 3,4	73,5* ± 1,3	10,5* ± 0,1	18,4	123,3 ± 6,9
Гипертоническая болезнь II ст. (состояние покоя) n = 15	201,7 ± 12,6	80 ± 4,2	40,8 ± 1,15	1,4 ± 0,035	0,39 ± 0,016	916 ± 31	4,5 ± 0,2	1,2 ± 0,05	74 ± 2,1	68,1 ± 1,7	5,0 ± 0,19	-	-
Гипертоническая болезнь II ст. (физич. нагрузка) n = 15	201,7 ± 12,6	210* ± 10,8	48,2* ± 0,88	1,7* ± 0,028	1,09* ± 0,06	2100* ± 135	10,4* ± 0,4	1,2 ± 0,07	133* ± 4,1	78,5* ± 2,5	10,3* ± 0,08	16,5	84,7 ± 5,4

\* Достоверность различия относительно состояния покоя ( $p < 0,05$ )

Выявлено сочетание высокой биомеханической производительности миокарда, физической работоспособности, прироста амплитуды сокращения сердечной стенки (увеличение УО и МОК) при одновременном увеличении циркулярного типа сокращения. Следова-

тельно, у спортсменов, как и здоровых людей, изменение БС является одним из эффективных механизмов компенсаторной перестройки сокращения сердечной стенки.

Более детальный анализ морфофункционального состояния сердца у спортсменов до и

после ФН выявил, что ФН у одной части спортсменов вызывает увеличение полости ЛЖ, а у других, наоборот, – уменьшение. Последнее может рассматриваться как признак хорошего функционального состояния миокарда, тем более, что в этих случаях относительно больше увеличиваются и показатели его сократительной функции (ФИ и скорость циркулярного сокращения). Говоря об адаптации сердца у спортсменов, следует отметить, что степень выраженности гипертрофии колеблется в широких пределах в зависимости от вида спорта. Например, у лиц, тренирующихся на выносливость (футболисты, легкоатлеты, пловцы), гипертрофия миокарда ЛЖ составляла 30-50% в сравнении с контрольной группой. У гимнастов среднестатистические данные Млж близки к норме. Нами не выявлено связи между Млж и показателями его сократительной способности (ФИ, скорости циркулярного сокращения). Эти показатели больше зависят от особенностей тренировочного режима и соревновательного периода. В ряде случаев объемные показатели ЛЖ и показатели его сократительной способности заметно снижаются только при ФН. ЭхоКГ позволяет при этом выявить особенности механизмов компенсации сердечной мышцы: преимущественное увеличение УО или ЧСС. Как показали наши исследования, возможны три типа компенсации:

- 1) преимущественное увеличение ЧСС;
- 2) преимущественное увеличение УО;
- 3) пропорциональное увеличение УО и ЧСС.

Наиболее рациональным является второй тип, который чаще всего встречается у спортсменов, находящихся в хорошей спортивной форме. При перетренированности поддержание должного МОК осуществляется преимущественно за счет увеличения ЧСС. Свидетельством снижения контрактильности миокарда при тестировании на ФН является увеличение поперечного размера ЛЖ в диастолу, увеличение КСО, снижение ФИ и амплитуды циркулярного сокращения миокарда.

Изучение компенсаторного значения БС у больных ГБ подтверждает полученные данные о высокой контрактильной способности миокарда при патологии, сопровождающейся перегрузкой ЛЖ давлением. Так, у больных с ГБ I ст. за счет роста УО (на 22,3%) МОК увеличивается на 18,4%. ЧСС на высоте порогового уровня ФН увеличена в 2 раза (в норме в 2,49 раза). Дилатация полости ЛЖ у больных с ГБ I ст. при ФН не выявлена. ФИ и степень циркулярного сокращения увеличиваются в мень-

шей степени, чем у здоровых людей: на 19,2% и на 28%, как и прирост работы выброса, выполняемой единицей массы миокарда (на 17,1%), удельной биомеханической производительности (на 14%) (табл. 3), что сочетается с уменьшением толерантности к ФН (на 31,3%).

У больных ГБ II ст. происходит снижение всех показателей, характеризующих БС стенки ЛЖ. МОК увеличивается за счет УО на 16,5%, а прирост УО при этом составляет 21,1%. Достоверного изменения удельной производительности миокарда относительно I стадии 52 заболевания не происходит, хотя масса и размеры ЛЖ увеличиваются. Сочетание достаточно высоких показателей контрактильности миокарда и сохранение высокой удельной производительности при ФН показывает, что в этой стадии заболевания КГМ эффективна и соответствует характеру нарушений гемодинамики и морфофункциональным изменениям со стороны сердечной мышцы. Основной причиной прекращения тестовой нагрузки у таких больных являлось резкое повышение цифр АД, головная боль, головокружение, реже боль в области сердца. Изменение БС у больных ГБ I и II ст. при ФН может рассматриваться как один из механизмов компенсации. Сюда относится увеличение ФИ, УО, степени циркулярного сокращения миокарда.

Приведенные результаты исследования основаны на анализе среднестатистических показателей. Изучение реакции ЛЖ на ФН у пациентов с ГБ II ст. показало, что в отдельных случаях может иметь место расширение полости ЛЖ, которое проявляется уже при проведении допороговой нагрузки. ФИ и УО при ФН у таких больных, как правило, не увеличиваются. Нами показано, что подобные изменения отмечаются у больных с пониженной толерантностью к ФН и клиническими признаками СН. У 3-х больных этой группы выявлено уменьшение полости ЛЖ на высоте порогового уровня ФН. Однако сопоставление этого факта с другими показателями контрактильного состояния миокарда не подтверждает его функциональной значимости. Можно полагать, что при значительном увеличении ЧСС возникают функциональные трудности для обеспечения полноценного диастолического наполнения ЛЖ, что и приводит к некоторому его уменьшению. Компенсация выброса при этом осуществляется не за счет механизма Франка-Старлинга, а вследствие более полного опорожнения ЛЖ и уменьшения КСО.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение гипертрофии и показателей функционального состояния сердца в условиях дозированной физической нагрузки позволяет оценить их компенсаторное значение при отдельных видах сердечно-сосудистой патологии.
2. Наиболее эффективной является компенсаторная перестройка биомеханики сокращения по типу увеличения ударного объема при одновременном повышении фракции изгнания и степени циркулярного сокращения левого желудочка. Такая биомеханика сокращения сердечной стенки соответствует толерантности к физической нагрузке и функциональному резерву сердца
3. Анализ биомеханики сокращения во время физической нагрузки позволил установить, что наиболее информативными показателями функционального состояния сердца являются степень прироста фракции изгнания, ударного объема и увеличение циркулярного сокращения левого желудочка (изменение геометрии сокращения желудочка по циркулярному типу).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков Л.Г. Изменения в сердце как основа прогрессирования сердечной недостаточности: основные механизмы. // Украинський кардіологічний журнал. 1999. № 1. 5-8 С.
2. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. К.: «МОРИОН». 1999. 128 С.
3. Коваленко В.Н. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Автореф. дис... д.м.н. Харьков. 1982. 28 С.
4. Коваленко В.М. Обґрунтування і методичні підходи до оцінки функціонального стану серця при його некоронарогенних ураженнях на основі геометрії скорочення лівого шлуночка. // VI Нац. Конгрес кардіологів України (Тез. доп.). 2000. С. 205-206.
5. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. К.: Здоров'я. 1994. 624 С.
6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Пер. с англ. под ред. Митькова В.В. М.: Видар. 1999. С. 512.
7. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. // Кардиология. 1997. № 5. С. 63-70.
8. Agati L., Agata L., Luongo R. et al. Assessment of severity of coronary narrowings by quantitative exercise echocardiography and comparison with quantitative arteriography. // Am J Cardiol. 1991. V. 67(15). P. 1201-1207.
9. Feigenbaum H. Evolution of stress-testing. // Circulation. 1992. V. 85(3). P. 1217-1218.
10. Grouse L.J., Harbrecht J.J., Vacek J.L. et al. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. // Am J Cardiol. 1991. V. 67. P. 1213-1218.
11. Tomita M., Yagi Y., Gotoh K., Fujiwara H. Assessment of right ventricular contractile function in patients with left ventricular dysfunction by a simplified echocardiographic subtraction method. // J. Cardiol. 1997. V. 29(2). P. 63-71.

## ОЦІНКА КОМПЕНСАТОРНОЇ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА І ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ В УМОВАХ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

*В.М.Коваленко*

Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, Київ

### РЕЗЮМЕ

На основі даних клінічного обстеження та ехокардіографії вивчене функціональне значення компенсаторної гіпертрофії міокарда в умовах тестів з фізичним навантаженням у практично здорових нетренованих осіб, спортсменів з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка та без неї, хворих на гіпертонічну хворобу різних стадій. Обґрунтовано використання показників компенсаторної гіпертрофії міокарда для діагностики серцевої недостатності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертрофія міокарду, функціональний стан серця, фізичне навантаження, серцева недостатність



## **THE ESTIMATION OF COMPENSATORY MYOCARDIAL HYPERTROPHY AND FUNCTIONAL CARDIAC STATE UNDER A DOSED PHYSICAL LOAD**

*V.M. Kovalenko*

The Strazhesko Cardiology Institute, MAS of Ukraine, Kiev

---

### **SUMMARY**

On the basis of the data of clinical examination and echocardiography was studied the functional significance of compensatory myocardial hypertrophy under conditions of physical load test of sportsmen with myocardial hypertrophy of the left ventricle or without it and patients of 53 different stages of arterial hypertension. The usage of compensatory myocardial hypertrophy indices for diagnosis of the heart failure was grounded.

**KEY WORDS:** myocardial hypertrophy, functional cardiac state, physical load, heart failure

*УДК: 615.217.24:612.171.1*

## **THE INFLUENCE OF INDIVIDUAL FEATURES OF HEART RATE VEGETATIVE REGULATION ON NEUROHUMORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF PROPRANOLOL**

*Ye.P. Melezhik, A.S. Isaeva*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The study of the vegetative status influence on neurohumoral and electrophysiological effects of nonselective beta 1,2 – propranolol blocker was the aim of our work. 13 healthy volunteers at the age of 24±4 years participated in the study. A dose of propranolol made up 0.8 mg/kg per os. The HRV study was performed on the basis of 5-min ECG recordings which were made in supine and upright postures before and 90 min after a single propranolol intake. According to the frequency spectral HRV indices that were fixed in supine posture before preparation intake, all the examined volunteers were divided into two groups with prevalence of sympathetic (LF/HF>1, group A) and parasympathetic (LF/HF<1, group B) activity. According to the HRV recordings in supine posture the vagotonic effect of the preparation was observed in group A and sympathotonic in group B. In supine position slow-down of the atrial conductivity caused by propranolol was more acute in group B. The neurohumoral and electrophysiological effects of the preparation were less acute when the volunteers were in upright posture. So the dependence of the propranolol effects on the initial neurohumoral regulation status was shown.

**KEY WORDS:** heart rate variability, vegetative nervous system, active tilt-test, propranolol, electrophysiology

### **INTRODUCTION**

The adaptation of the sinus node and the cardiovascular system as a whole to variable conditions of the environment and proper organism is mostly provided by the autonomic nervous system (ANS). One of the best noninvasive methods for studying the heart rate autonomic regulation is power spectrum analysis of heart rate variability (HRV) [23]. This method allowed to visualize heterogeneity of the normal subjects population and revealed several types of the heart rate autonomic regulation in resting conditions. Zhemaitite et al. [27] distinguished two extreme types with a maximal sympathetic or parasympathetic activity and three intermediate types. In [14], two types with sympathetic or parasympathetic prevalence were considered.

Taking into account the heterogeneity of the healthy humans population an aspect to be clarified is how one or the other initial state of autonomic regulation modifies the effects of pharmacological substances tropic to ANS. The class of tropic to ANS drugs being widely used worldwide is beta – adrenoblockers. According to [1, 12, 20, 22] at the present time beta – blockers are the drugs to have the ability to diminish the number of sudden death cases and to increase the life quality in various groups of patients. The mechanisms of this beneficial effect are not clearly understood since beta – blockers in doses used in most clinical trials are only weakly effective against stable ventricular arrhythmias. In [19, 21], the ability of this class of drugs to increase HRV in cardiac insufficiency patients and in healthy subjects was shown other works. [8, 18,

25] revealed the beta – blocker feature to normalize the balance between sympathetic and parasympathetic influences not only by lowering the level of sympathetic cardiac stimulation but also by increasing the level of vagal cardiac inhibition. Thus, beta – blockers alter the outflow of both branches of the heart rate autonomic regulation. Melezhik et al. [14] have examined the effects of a single beta 1, 2 – adrenoblocker propranolol intake on the ANS activity in normal subjects how the initial state of the heart rate autonomic regulation modifies the propranolol neurohumoral and electrophysiological effects under the orthostatic stress.

#### ***Determination of concepts***

The variations in heart rate can be divided into three main spectral components: very low frequency (VLF), low frequency (LF) and high frequency (HF). A high frequency component (0.15-0.4 Hz) is generated by modulations in vagal nerve activity. Most investigators agree that the power of the HF band reflects vagal modulations, when expressed both in terms of absolute power and in normalized units [3]. At the same time there are certain disagreement according to physiological interpretation of the low frequency band (0,04 – 0,15). Thus, the LF component is considered by some investigators as a parameter including both sympathetic and vagal influences whereas by other ones only as a marker of sympathetic modulations [13, 23, 26]. Most investigators agree that when expressed in normalized units, the LF power mostly reflects sympathetic outflow [15]. Taking into account the forgoing, in [14] and in the present work the normal subjects under study were divided into groups in terms of the quantitative prevalence of either HF or LF band expressed in normalized units. The group of normal subjects having in the baseline the LF power portion exceeding 50% ( $LF/HF > 1$ ) was referred to as the group with initial prevalence of sympathetic rhythmic activity (group A). The group with HF power portion exceeding 50% ( $LF/HF < 1$ ) was designated as the group with initially predominant parasympathetic rhythmic activity (group B). The groups described should not be identified with sympathotonia and vagotonia, because all LF/HF values in both groups were within the normal range.

## **MATERIALS AND METHODS**

13 volunteers (10 female and 3 male) aged between 20 and 28 years were included in the study. All of the subjects were healthy as determined by their medical history and a brief examination; none received any medications. The subjects gave

having different initial states of the heart rate autonomic regulation. It was found that in the supine position the drug resulted in a predominant increase of rhythmic activity of the initially depressed branch of ANS. Thus, in subjects with initially prevailing sympathetic activity the drug led to n. vagus activation while in subjects with predominant parasympathetic outflow sympathoexcitation was observed.

The objective of the study was to examine informed consent, and the study was approved by the local ethical review board. Subjects were instructed to abstain from smoking or coffee and alcohol consumption for 24 h before the study. All recordings were made in a certain time in the morning in quiet surroundings.

#### ***The recording protocol:***

- 1st stage
  - 5-min rest in supine position
  - 7-min ECG recording in supine position and free breathing
  - Active assuming of an upright posture 55
  - 7-min ECG recording in upright position and free breathing
  - One-time intake of 0.8 mg/kg per os of nonselective beta 1,2 – adrenoblocker propranolol
  - 90-min break
- 2nd stage
  - 5-min rest in supine position
  - 7-min ECG recording in supine position and free breathing
  - active assuming of an upright posture
  - 7-min ECG recording in upright position and free breathing

#### ***Heart Rate Variability Analysis***

The HRV parameters were obtained with software “CardioLab 2000” using time and frequency domain methods. All HRV parameters were evaluated in compliance with the recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) [23]. The variables were calculated on the basis of 7 – min ECG recordings. The data obtained on the 1st and 7th min of the recordings were not used for calculation. The first minute was considered as the time for accommodation of the subjects to the new situation and the 7<sup>th</sup> minute was used for BP measuring, i.e. HRV was obtained on 5-min ECG intervals.

The HRV variables analyzed were the following:

- mRR, ms - mean RR interval
- Total Power,  $ms^2$  – variance of all RR intervals

- VLF,  $ms^2$  - power in the very low frequency range (0,003-0,04)
- LF,  $ms^2$  - power in the low frequency (0,04 - 0,15 Hz)
- LFnorm, % – LF power in normalized units:  $LF/(Total\ Power - VLF) \cdot 100$
- HF,  $ms^2$  - power in the high frequency range (0,15 - 0,4 Hz)
- HFnorm, % – HF power in normalized units:  $HF/(Total\ Power - VLF) \cdot 100$
- LF/HF – ratio  $LF[ms^2]/HF[ms^2]$

The two normalized parameters LFnorm and HFnorm were not analysed because they provide essentially the same information as the ratio LF/HF [23, 7].

**Obtaining the Electrical Phase Structure of the Heart Cycle**

The parameters of the electrical phase structure of the cardiac cycle calculated were the following: P wave (ms), QT segment, interval QT (ms) and interval TP (ms).

**Stratification of the subjects under study**

According to the frequency spectral components obtained in the baseline the volunteers were divided into 2 groups:

- Group A (LF/HF>1)
- Group B (LF/HF<1).

The subjects with LF/HF = 1 were randomly included into one of the groups. Group A

consisted of 6 subjects and group B included 7 individuals.

Physiological background of such a division laid in M. Pagani's [17] conclusion that instantaneous balance between sympathetic and vagus nerve activities could be captured by means of LF/HF ratio. The groups described should not be identified with sympathotonia and vagotonia, because all LF/HF values in both groups were

within the normal range.

**Statistical Analysis**

The data obtained were analyzed using parametric and non – parametric methods. All parameters evaluated were expressed as mean and standard deviation. The significance of differences between baseline vs propranolol was evaluated by Wilcoxon T test. For statistically significant variations 95% confidence interval was provided.

**RESULTS AND DISCUSSION**

The results obtained suggest that the neurohumoral and electrophysiological effects of propranolol under the orthostatic stress were determined by the initial prevalence of the sympathetic or parasympathetic ANS branch in the subject under study (tab.).

**Selected frequency domain measures of HRV and ECG intervals in group A and B on the two stages of the experiment. Values are means ± SE**

Table

Variable	Stage 1			
	Group A		Group B	
	Supine posture	Upright posture	Supine posture	Upright posture
TP (ms <sup>-1</sup> )	2807±766	2642±685	4787±998	3278±974
VLF (ms <sup>-2</sup> )	701±291	839±280	1172±256	973±226
LF (ms <sup>-2</sup> )	1044±388	1209±320	1084±330	1168±183
HF (ms <sup>-2</sup> )	606±222	523±228	2395±498	849±393 *
LF/HF	1.75±0.09	4.38±0.84	0.49±0.10	3.35±0.98 *
mRR (ms)	775±66	633±44 *	783±42	620±20 *
P wave (ms)	102±2	92±5	100±2	90±4 *
PQ segment (ms)	44±8	48±10	41±15	49±10
Interval QT (ms)	354±7	338±17	364±11	333±17
Interval TP (ms)	214±7	155±26 *	218±11	149±25 *
Variable	Stage 2			
	Group A		Group B	
	Supine posture	Upright posture	Supine posture	Upright posture
TP (ms <sup>-1</sup> )	5079±1457	2828±511	11994±3775 †	3448±726 **
VLF (ms <sup>-2</sup> )	897±236	1493±301	2464±624 †	1566±350
LF (ms <sup>-2</sup> )	1083±252	1155±218	3502±1285 †	1350±242
HF (ms <sup>-2</sup> )	2787±1002 †	233±40 **	5724±1969 †	536±193 **
LF/HF	0.61±0.13 †	4.88±0.34 **	0.59±0.04	3.73±0.93 **
mRR (ms)	1050±51 †	852±16 ‡	974±39 †	834±21 ‡ **
P wave (ms)	102±3	86±4	110±6 †	93±10 **
PQ segment (ms)	55±6	71±8 ‡	46±21	58±19
Interval QT (ms)	402±11 †	381±14	383±6 †	353±10 **
Interval TP (ms)	458±41 †	314±29 ‡	434±38 †	332±14 ‡ **

†, \* - the differences vs supine posture before the medication intake are significant (p<0,05)

‡ - the differences vs upright posture before the medication intake are significant (p<0,05)

\*\* - the differences vs supine posture after the medication intake are significant (p<0,05)

### Supine position

In response to a single propranolol intake the total power of the neurohumoral regulation (TP) showed a significant increase in group B ( $p < 0,05$ ) and tended to augmentation in group A (Fig. 1).

At the same time the mechanisms of TP growth in groups under study were totally different. All subjects from group A showed an augmentation of HF power and the reactions of the LF domain exhibited individual discrepancies the average by 1.36 times ( $p < 0,05$ ) in group A and by 1.24 times ( $p < 0,05$ ) in group B). It was accompanied by ECG intervals prolongation. The duration of the TP segment appeared to be the most variable interval in both groups (it was lengthened by 2.14 times ( $p < 0,05$ ) in group A and by 1.99 times ( $p < 0,05$ ) in group B). The prolongation of the QT interval was less pronounced (by 1.14 times ( $p < 0,05$ ) in group A and by 1.05

(reduction of LF for 3 subjects and augmentation for 3 ones). In group B the effect was just the opposite, i.e. LF power increased and HF power showed individual changes (excitation of HF for 4 subjects and slight decrease for 3 ones). As a result of the above – described alterations in autonomic activity the LF/HF ratio was brought up to the 0.6 value in both groups (Fig. 2).

The mean duration of the heart cycle (Fig. 3) was prolonged by propranolol in both groups (on  $p < 0,05$ ) times in group B). Almost no change in the P wave duration was noted in group A, while in group B it was extended on the average by 1.1 ( $p < 0,05$ ) times. In five out of seven persons of group B the P wave exceeding the 100 ms value was obtained; in one case the P wave was also split. PQ segment duration showed a tendency for prolongation in both groups but it was statistically insignificant.

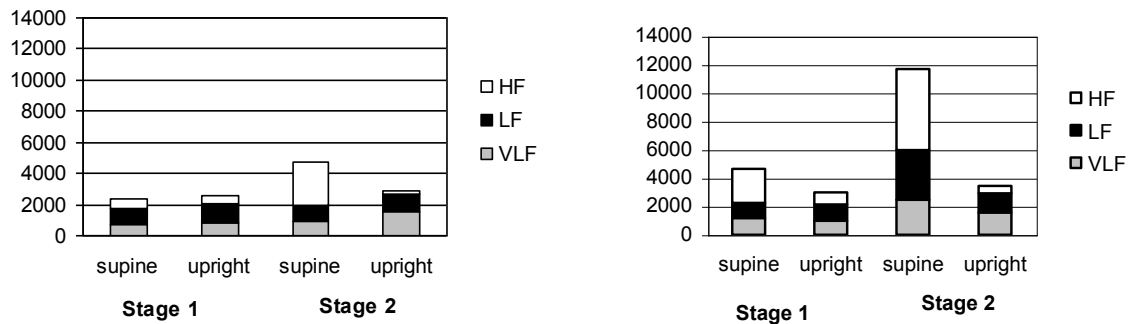


Fig. 1. VLF ( $\text{ms}^2$ ), LF ( $\text{ms}^2$ ) and HF ( $\text{ms}^2$ ) domain powers of spectrum of RR intervals variability at two stages of the experiment in group with initial sympathetic (first graph) and parasympathetic (second graph) prevalence in supine and upright postures.

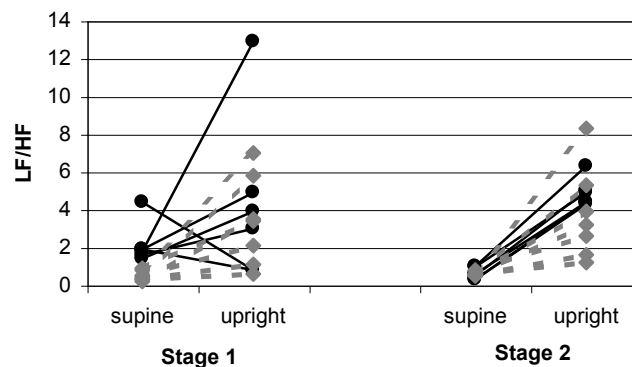


Fig. 2. Changes of LF/HF index in every individual from the group with initial sympathetic (solid black line) and parasympathetic prevalence (dash gray line) in supine and upright postures at two stages of the experiment

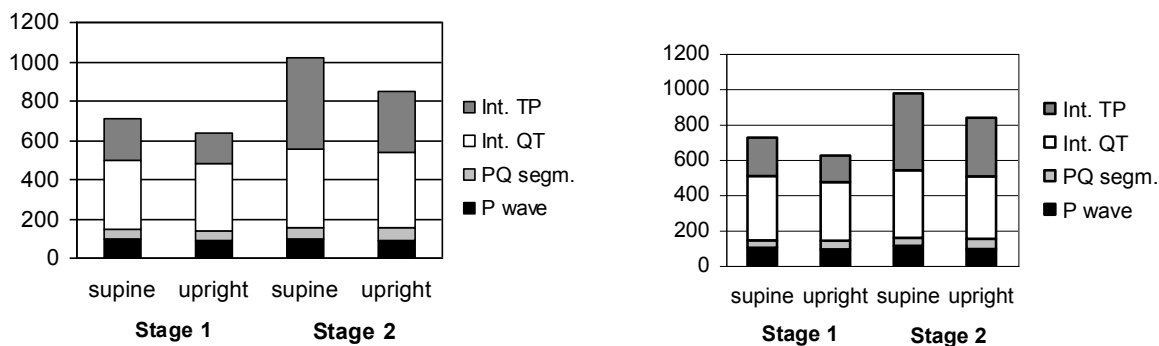


Fig.3. Electrical phase structure of the heart cycle (P wave (ms), PQ segment (ms), QT interval (ms), TP interval (ms)) at two stages of the experiment in group with initial sympathetic (first graph) and parasympathetic (second graph) prevalence in supine and upright postures

### Active tilt – test

Active tilt – test at both stages of the experiment led to a reduction of TP in both groups (fig. 1). It should be noted that the TP lowering in both groups was more expressed under propranolol (stage 2) than at stage 1. The TP reduction in group B at both stages of the experiment exceeded the TP drop in group A.

At stage 1 the TP fall in both groups was provided by a significant lowering of the HF – power, which was accompanied by a slight increase in LF band. The rates of changes in sympathetic and parasympathetic activity in group A appeared to be almost equal (LF power was increased by 1.16 times and HF was decreased by 1.16 times). In group B the HF power reduction was more pronounced than the LF band growth (LF power was increased by 1.08 times and HF was reduced by 2.8 times ( $p < 0,05$ )).

Under propranolol the regulative systems response to the orthostatic stress was modified in both groups. LF power in group A was augmented only by 1.07 times while a well pronounced decrease in HF – power was observed (on the average by 11.96 times ( $p < 0,05$ )). In group B both LF and HF power were reduced in the upright position (by 2.59 and 10.68 ( $p < 0,05$ ) times respectively). According to our findings, at both stages of the experiment the supine posture in group A and B was characterized by a wide dispersion of VLF, LF and HF values. After assuming the upright posture the powers in all the domains in the two groups tended to the same values. In both groups orthostatic LF and HF power values at stage 1 appeared to be close to those obtained at stage 2. At the same time orthostatic VLF power values at stage 2 exceeded those obtained at stage 1.

Active tilt test at both stages of the experiment

57

was accompanied by shortening of the heart cycle duration (Fig 3). Orthostatic mRR values in group A and B were close to each other. The mRR duration in the upright posture at stage 2 exceeded the orthostatic mRR value at stage 1 in both groups, which was due to the negative chronotropic action of propranolol. At both stages of the experiment in both groups standing up was accompanied by shortening of most of ECG intervals. In all cases a most pronounced decrease was observed in the TP segment duration (segment TP was reduced by 1.38 times ( $p < 0,05$ ) in group A and by 1.46 times ( $p < 0,05$ ) in group B at stage 1 and by 1.46 times in group A and 1.31 times ( $p < 0,05$ ) in group B at stage 2). The shortening of interval QT was less pronounced. The P wave duration was reduced by 1.11 times in both groups at stage 1 (in group B  $p < 0,05$ ) and by 1.19 times in group A and 1.18 times ( $p < 0,05$ ) in group B at stage 2. The elements of the intra-atrial blockade observed in group B under propranolol in supine posture completely disappeared after assuming the upright posture. PQ segment tended to be prolonged under active tilt test in both groups, but this prolongation was in all cases statistically insignificant.

Our study indicated that the heart rate regulatory systems response to pharmacological beta 1,2 – adrenoreceptor blockade is basically determined by initial prevalence of sympathetic or parasympathetic activity. The increase of the total power of the neurohumoral regulation under propranolol in supine posture described in [5, 9, 18, 21], in our experiment was accompanied by redistribution of the autonomic activity with a predominant activation of the initially depressed ANS branch. Thus, in group A we observed a vagotonic effect of propranolol which was also described in [21, 25] and revealed the ability of the drug to in-

crease sympathetic rhythmic activity in group B.

The TP growth under propranolol was accompanied by an extension of RR – intervals shown in many previous works [9, 25]. In both groups the bradycardial effect was chiefly provided by the electrical diastole prolongation. The bradycardial effect was more pronounced in group A, which could be accounted for as a result of the predominant n. vagus activation observed in this group. More pronounced bradycardial beta – blocker effect in conditions of initially high sympathetic tone was also described in previous works [18].

Alterations in the P wave duration exhibited some discrepancies between groups A and B. Thus, an expressed P wave lengthening described 2 to the one observed under active tilt at stage 1. The above reasoning may indicate that in upright posture both the sympathetic and parasympathetic outflow were not affected by propranolol influences.

At stage 1 active tilt test in both groups was accompanied by an increase of sympathetic and decrease of parasympathetic activity as it was shown in [16, 24]. In group A as in [11] the changes in LF and HF power occurred in opposite directions but they were almost equal while in group B a predominant decrease in HF power with LF remaining unchanged as in [2] was observed. Nonselective blockade of beta 1,2 – adrenoceptors as in [6], eliminated low frequency increases with standing in both groups and while the HF power decrease became more pronounced.

According to the forgoing in upright posture LF and HF power observed at stage 1 and 2 were almost equal in groups A and B. At the same time in all subjects under study the mean value of RR duration and VLF power in upright position at stage 2 significantly exceeded those obtained at stage 1. This finding indicates that under orthostatic stress the new level of neurohumoral regulation that was induced by propranolol and initially provided by reactions of the autonomic nervous system was maintained mostly by humoral regulatory systems.

Tachycardial orthostatic reactions similar to the above – described bradycardial propranolol effect was mainly provided by corresponding changes in the electrical diastole duration. All

in [4], was observed only in group B while in group A almost no change in the P wave duration was noted.

The active tilt – test at both stages of the experiment was accompanied by reducing the total power of regulation. Similar findings were reported by [10]. The active tilt – test in the present study also gave rise to pronounced alterations in all branches of regulation, which resulted in VLF, LF and HF power values becoming close in the two groups. This finding indicates that in upright posture a level of activity, which is common for all healthy individuals, exists for every regulatory system. Another important finding, which is worthy of notice is attempt to bring up the LF and HF power values obtained in upright posture at stage other ECG intervals except PQ segment duration were also shortened under orthostatic stress. Both in supine and upright postures propranolol brought about an augmentation of discrepancies in interval QT duration between the two groups under study.

## CONCLUSION

Our findings show that the reactions of the neurohumoral regulatory systems are largely determined by initial predominance of one of the ANS branches. In supine posture under propranolol the vagotonic effect of the drug can be observed in group with initial sympathetic prevalence and sympathotonic in group with initial parasympathetic predominance. The final point of the neurohumoral regulation alteration caused by propranolol in supine posture is bringing the LF/HF ratio up to the common for all healthy individuals level of values. Active tilt test at both stages of the experiment is characterized by the VLF, LF and HF power values becoming close in the two groups under study. In upright posture propranolol action is mostly maintained by the humoral regulatory systems while the autonomic activity appears to be free from the drug influences. Most changes in the electrical phase structure of the heart cycle under propranolol are similar in all healthy individuals. However, in supine position propranolol induces a more pronounced slow – down of the atrial conductivity in subjects with initial parasympathetic predominance.

## REFERENCES

1. Adamson P.B., Huang M.H., Vanoli E., et. al. Unexpected interaction between beta-adrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction. A longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. // *Circulation*. 1994. V. 90(2).
2. Badilini, F., Maison-Blanche, P., Coumel, P. Heart rate variability in passive tilt test: comparative evaluation of autoregressive and FFT spectral analyses.// *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1998. V. 21:5. P. 1122-1132.

3. Berger, R.D., Saul, J.P., Cohen, R.J. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256 (Heart Circ Physiol 25). P. H142-H152.
4. Cheema, A.N., Ahmed, M.W., Kadish, A.H., Goldberger J.J. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Aug. V. 26(2). P. 497-502.
5. Cook, J.R., Bigger, J.T. Jr., Kleiger, R.E., et. al. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. Feb. V. 17(2). P. 480-484.
6. Craft, N., Schwartz, J.B. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans // *Am. J. Physiology.* 1995. Apr: 268 (4 Pt 2): H1441-1452.
7. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. // *Circulation.* 1997. V. 96. P. 3324-3332.
8. Eckberg, D.L. Beta-adrenergic blockade may prolong life in post-infarction patients in part by increasing vagal cardiac inhibition. // *Med. Hypotheses.* 1984. Dec. V.15(4). P. 421-432.
9. Hojgaard, V.H., Holstein-Rathlou, N.H., Agner E, Kanters, K.J. Dynamics of spectral components of heart rate variability during changes in autonomic balance. // *Am. J. Physiol.* 1998. Jul. V. 275 (1 Pt. 2). P. H213-H219.
10. Kim, Y.H.; Ahmed, M.W.; Kadish, A.H.; Goldberger, J.J. Characterization of the factors that determine the effect of sympathetic stimulation on heart rate variability. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1997. Aug. V. 20 (8 Pt 1). P. 1936-1946.
11. Kitamura, K., Takata, S., Futamata, H., et.al. Effects of head-up tilting on vagal nerve activity in man. // *Rinsho. Byori.* 1997. Aug. V. 45(8). P. 771-777.
12. Malic M. Heart rate variability. // *Curr. Opin. Cardiol* 59 08. Jan. V. 13(1). P. 36-44.
13. Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S. Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain. // *Circulation.* 1991. V. 84. P. 482 – 492.
14. Melezhik, Y.P., Isaeva, A.S., Yabluchansky, N.I. Nonselective  $\beta$ -blockers, autonomic regulation and phases of the heart cycle. Proceeding of the 1st Virtual Congress of Cardiology [Online] <http://www.fac.org.ar/cvirtual>. Jan - Apr. 2000
15. Montano, N., Ruscone, T.G., Porta, A., et.al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. // *Circulation.* 1994. V. 90. P. 1826-1831.
16. Nakagawa, M., Takahashi, N., Iwao, T., et. al. Evaluation of autonomic influences on QT dispersion using the head-up tilt test in healthy subjects. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1999. Aug. V. 22(8). P. 1158-1163.
17. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., et.al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs. // *Circ. Res.* 1986. V. 59. P.178-193.
18. Pitzalis, M.V., Massari, F., Passantino, A. The effects of chronic beta-blockers administration on respiratory sinus arrhythmia. // *Cardiologia.* 1997. Feb. V. 42(2). P. 201-204.
19. Pousset, F., Copie, X., Lechat, P., Jaillon, P., Boissel, J.P., Hetzel, M., Fllette, F., Remme, W., Guize, L., Le Heuzey, J.Y. 1996. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. // *Am. J. Cardiol.* 1996. Mar. V.15. № 77(8). P. 612-617.
20. Sandrone G., Mortara A., Torzillo D. et al Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. // *Am. J. Cardiol.* 1994. V. 15. № 74(4).
21. Silke, B., Guy, S., Riddel, J.G. Effects of beta-adrenoreceptor agonists and antagonists on heart rate variability in normal subjects assessed using summary statistics and nonlinear procedures. // *J. Cardiovasc. Pharmac.* 1997. Dec. V. 30. № 6. P. 814-23.
22. Singh. B.N., Deedwania, P., Nademanee, K., et al. Sotalol. in *Drugs.* 1987. V. 34. P. 311-349.
23. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. // *Europ. Heart. J.* 1996. V.17. P. 354-381.
24. Tulen. J.H., Boomsma, F. Cardiovascular control and plasma catecholamines during rest and mental stress: effects of posture. // *Clin. Sci. (Colch).* 1999. Jun. V.1. № 96(6). P. 567-576.
25. Wargon, M., Laude, D., Girard, A., Elgozi, J.L. Acute effects of bisodrolol on respiratory sinus arrhythmia. // *Fundam. Clin. Pharmac.* 1998. V.12(4). P. 451-456.
26. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков. «Основа». 2000. С. 12-13.
27. Zhemaitite, D.I., Varonetskias, G.A., Sokolov, E.N. Interaction of the parasympathetic and sympathetic sections of the autonomic nervous system in regulating cardiac rhythm. // *Fiziol. Cheloveka.* 1985. May-Jun. V. 11(3). P. 448-56.

## **ВПЛИВ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ І ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОПРАНОЛОЛУ**

*О.П. Мележик, Г.С. Ісаєва*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

## РЕЗЮМЕ

Метою дослідження було вивчення впливу початкового вегетативного статусу на нейрогуморальні та електрофізіологічні ефекти неселективного бета<sub>1,2</sub> – блокатора пропранолола. У дослідженні приймали участь 13 здорових добровольців у віці 24±4 років. Вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводилося на основі 5 – хвилинних ЕКГ фрагментів, записаних в горизонтальному положенні та в умовах активної ортостатичної проби до та через 90 хв. після одноразового прийому пропранолола. Доза препарату складала 0.8 мг/кг per os. На основі спектральних показників ВСР, зафіксованих у горизонтальному положенні до прийому препарату, усі досліджувані були розділені на 2 групи з переважанням симпатичної (LF/HF>1, група А) та парасимпатичної (LF/HF<1, група Б) активності. Під час запису ВСР у горизонтальному положенні у групі А був зафіксований ваготонічний, а в групі Б – симпатотонічний ефект препарату. У групі Б збільшення тривалості зубця Р було більш вираженим. Під час ортостатичної проби як нейрогуморальні, так і електрофізіологічні ефекти препарату були менш вираженими. Таким чином, була показана залежність ефектів пропранолола від початкового стану нейрогуморальної регуляції.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система, активна ортостатична проба, пропранолол, електрофізіологія

## ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОПРАНОЛОЛА

*Е.П. Мележик, А.С. Исаева*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Целью данной работы было изучение влияния исходного вегетативного статуса на нейрогуморальные и электрофизиологические эффекты неселективного бета<sub>1,2</sub> – блокатора пропранолола. В исследовании принимали участие 13 здоровых добровольцев в возрасте 24±4 лет. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) проводилось на основе 5-минутных ЭКГ фрагментов, записанных в горизонтальном положении и в условиях активной ортостатической пробы до и через 90 мин после однократного приема пропранолола. Доза препарата составляла 0.8 мг/кг per os. На основании спектральных показателей ВСР, зафиксированных в горизонтальном положении до приема препарата, все обследованные были разделены на 2 группы с преобладанием симпатической (LF/HF>1, группа А) и парасимпатической (LF/HF<1, группа Б) активности. При записи ВСР в горизонтальном положении в группе А был отмечен ваготонический эффект препарата, а в группе Б – симпатотонический. В группе Б увеличение продолжительности зубца Р было более выраженным. При переходе обследуемых в вертикальное положение как нейрогуморальные, так и электрофизиологические эффекты препарата были менее выраженными. Таким образом, была показана зависимость эффектов пропранолола от исходного состояния нейрогуморальной регуляции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, активная ортостатическая проба, пропранолол, электрофизиология

УДК: 615.217.3

## НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОКЛОПРАМИДА

*С.Н. Панчук, В.Б. Жукова, И.А. Бондаренко, Е.Н. Пасько, И.В. Соловьева*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

С использованием технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) изучены нейрогуморальные эффекты метоклопрамида у 18 здоровых добровольцев в условиях острой фармакологической пробы. Установлено, что метоклопрамид снижает общую мощность нейрогуморальной регуляции (НГР) в большей мере за счет подавления симпатической активности и в меньшей - парасимпатической. Степень воздействия препарата на показатели ВСР определялась исходным симпато-вагальным балансом обследованных. Не обнаружено влияния метоклопрамида на направленность реакций показателей ВСР в ортостазе.



Действие препарата ограничивалось более значимым уменьшением вклада в регуляторные механизмы парасимпатической составляющей со сдвигом вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, вне зависимости от его исходного состояния. Выявленная индивидуальность реакций нейрорегуляторных систем на метоклопрамид предполагает его предварительное тестирование в острой фармакологической пробе, а оптимальный менеджмент пациента требует планирования дозы и схем назначения препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейрогуморальная регуляция, вариабельность сердечного ритма, метоклопрамид

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время стали появляться сообщения о развитии кардиоваскулярных побочных эффектов на фоне применения прокинетиков [1, 2, 5]. Именно в связи с выявленным проаритмогенным эффектом в 2000 году FDA запретила использование на рынке США нового прокинетика цисаприда (пропульсида). Среди возможных механизмов развития кардиоваскулярных осложнений обсуждается способность прокинетиков блокировать внутриклеточный транспорт калия [4]. Не исключено и влияние данного класса препаратов на НГР сердечной деятельности [3]. Исследование влияния метоклопрамида, классического представителя прокинетиков, на НГР с использованием технологии ВСП не проводилось.

Целью работы явилось установление общих закономерностей и индивидуальных особенностей изменений НГР у здоровых добро-

вольцев под влиянием представителя прокинетиков метоклопрамида для создания условий их наиболее рационального клинического применения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 18 практически здоровых добровольцах молодого возраста ( $20 \pm 2,5$  года). Среди них – 6 мужчин и 12 женщин. Конституциональные данные об обследованных представлены в табл. 1. По росту и весу группы мужчин и женщин были практически одинаковыми. Артериальное давление у всех обследованных соответствовало возрастным нормам. Средние САД и ДАД были несколько ниже у женщин и средняя ЧСС – у мужчин. Изученные конституциональные показатели в выделенных группах описывались законом нормального распределения. Сформированная группа по конституциональным характеристикам была достаточно однородной.

Таблица 1

Конституциональные особенности обследованных добровольцев (M, sd)

Показатели	Группа обследованных	
	Мужчины	Женщины
САД, мм.рт.ст	125 10	115 6
ДАД, мм.рт.ст	80 7	75 6
ЧСС, уд. в минуту	70 7	82 11
Рост, см	175 14	168 8
Вес, кг	75 10	60 6

Согласно протоколу за сутки до исследования добровольцы не принимали кофе и алкоголь, вели спокойный образ жизни. Исследование проводилось в первой половине дня, натощак. Каждому из них давался однократно внутрь натощак метоклопрамид в дозе 10 мг. Используемые в оценке состояния НГР показатели изучались после 30 минутного отдыха до и через 60 минут после приема препарата в горизонтальном и в вертикальном (стоя) положениях (активная ортостатическая проба). Исследование проводилось в два этапа: I этап: 5-минутный отдых в положении лежа, запись

7-минутной ЭКГ – ритмограммы в горизонтальном положении при свободном дыхании, активный переход обследуемых в вертикальное положение, запись 7-минутной ЭКГ - ритмограммы в вертикальном положении при свободном дыхании, однократный пероральный прием метоклопрамида в дозе 10 мг. II этап – после 60-минутного отдыха полностью повторяются шаги I этапа. О состоянии НГР судили по совокупности показателей ВСП и хронотропной функции сердца (электрической фазовой структуры сердечного цикла). ВСП оценивали по совокупности показателей, по-

лучаемых в результате анализа ВСР с применением пространственно-временных и пространственно-спектральных методов. Показатели ВСР рассчитывались в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [Standards of Measurements, 96]. Расчет показателей производился по средним 5-минутным отрезкам ритмограммы. Первая и последняя минуты 7-минутной записи ритмограммы не учитывались. Первая минута, в соответствии с протоколом исследования – время, необходимое на адаптацию обследуемого к процедуре регистрации кардиоритмограммы,

- мы [Akselrod, 81] и вагусная активность [Taylor, 98].
- LF,  $mc^2$  - мощность в области низких частот (0,04 - 0,15 Гц), на которую по мнению одних авторов оказывают влияние симпатическая и парасимпатическая нервная системы [Akselrod, 81], а других – симпатическая нервная система [Malliani, 91].
- LF norm, н.е. - мощность в диапазоне низких частот в нормированных единицах:  $LF/(Total\ Power - VLF) \cdot 100$  – отражает симпатические модуляции [Montano, 94, Pagani, 86].
- HF,  $mc^2$  - мощность в области высоких частот (0,15-0,4 Гц) – обусловлена модуляциями вагусной активности [Akselrod, 81, Malliani, 91, Pomeranz, 85].
- HF norm, н.е. - мощность в диапазоне высоких частот в нормированных единицах:  $HF/(Total\ Power - VLF) \cdot 100$  – отражает влияния парасимпатической нервной системы [Berger R, 89].
- LF/HF, безразм. - отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей – отражает изменения симпатовагального баланса [Pagani, 86, Malliani A, 91, Standards of Measurement, 96].

Параметры LF norm и HF norm - отражают относительный вклад в общую мощность спектра или нормированные значения доменов низких (LF norm, %) и высоких (HF norm, %) частот [Malliani, 91, Eckberg, 97]. Пространственно-временные показатели ВСР не учитывались.

и последняя – время, используемое для измерения АД.

Спектральный анализ ВСР проводился с помощью метода быстрого преобразования Фурье. Рассчитывались следующие характеристики спектра [Standards of Measurement, 96]:

TP,  $mc^2$  - общая вариабельность длин RR-интервалов.

VLF,  $mc^2$  - мощность спектра вариабельности длин RR интервалов в диапазоне очень низких частот ( $\leq 0,04$  Гц), в которой находят отражение терморегуляция [Fleisher, 96], влияния ренин-ангиотензиновой систе-

Для анализа электрической фазовой структуры сердечного цикла измерялась средняя продолжительность следующих интервалов ЭКГ: зубец P, мс – электрическая систола предсердий; интервал QT, мс – электрическая систола желудочков; интервал TP,  $mc^2$  – как электрическая диастола сердца.

Продолжительность приведенных кардиоинтервалов у каждого из обследованных измерялась во II стандартном отведении по 30 сердечным циклам. Показатели ВСР и электрической фазовой структуры сердечного цикла определялись на мониторной ЭКГ, регистрируемой с помощью компьютерного электрокардиографа “Cardiolab 2000”. Артериальное давление измерялось мембранным тонометром.

По среднему взвешенному значению показателя LF/HF в горизонтальном положении д приема препарата, обследованные разделены на две равные группы (по 9 человек): группа 1 – лица с исходным значением показателя LF/HF > 1,3; группа 2 – обследованные с начальным значением индекса LF/HF < 1,3. Физиологический смысл такого деления обследованных заключается в том, что по данным [Pagani, 86], отношение мощности спектра вариабельности длин RR-интервалов в области низких частот к мощности спектра в области высоких частот отражает мгновенное значение симпатовагального баланса.

Не следует идентифицировать выделенные группы лиц с симпатико- (группа 1) и парасимпатикотонией (группа 2), так как значения показателя LF/HF в обследованной нами популяции не выходили за рамки физиологических значений [Standards of Measurement, 96], хотя их тяготение к преобладанию соответствующего звена вегетативной регуляции очевидно.

Результаты обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики после занесения в базу данных, сформированную на основе Excel for Windows. Для каждого из показателей определялись математическое ожидание (M) и стандартное отклонение (sd). Принимая во внимание существенное отклонение распределений большинства изучаемых показателей от нормального, для определения достоверности различий использовались непараметрические методы. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия Т-Уилкоксона. Принят 95% доверительный интервал.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели ВСР у здоровых добровольцев до приема метоклопрамида в исходном положении лежа соответствовали возрастным нормам. Имели место высокая мощность спектра и преобладание мощности низкочастотного домена над мощностью высокочастотного, как свидетельство физиологической симпатикотонии. Характер распределения показателей ВСР по группе обследованных значительно отличался от нормального, что подтверждалось достаточно большими значениями стандартного отклонения (табл. 2). Данные следует расценивать, как свидетельство высокой внутригрупповой индивидуальности состояния регуляции. Они же подтверждают правильность начинающих доминировать представлений о необходимости персонализированного подхода к пациенту на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

В ортостатической пробе снижение ТР происходило преимущественно за счет досто-

верного уменьшения HF. Мощность VLF и LF также снижалась, но в значительно меньшей степени. В соответствии с этими изменениями абсолютных мощностей отмечалось уменьшение относительного вклада HF и увеличение LF составляющей в ТР. Результаты подтверждают существующие представления, в соответствии с которыми физическая нагрузка, в нашем случае активный ортостаз, обеспечивается активацией гуморальных и симпатической нервной системы при угнетении парасимпатической.

Однократный прием метоклопрамида в базальных условиях (лежа на спине) в острой фармакологической пробе у всех добровольцев вызывал снижение показателей ВСР. Общая мощность спектра снижалась за счет уменьшения мощностей всех частотных доменов (VLF, LF, HF), однако значения низкочастотного домена изменялись в большей степени. Нормированные значения после фармакологической пробы практически не изменились, равно как и показатель симпатовагального баланса (табл. 2).

В ортостатической пробе на фоне действия метоклопрамида, как и до его приема, наблюдалось уменьшение ТР, которое обеспечивалось исключительно падением HF, тогда как VLF и LF возрастали. При этом LF norm возросло в 1,7 раза, а HF norm снизилось в 2,6 раза. Соответственно, симпатовагальный баланс в ортостатической пробе возрос более чем в четыре раза (с 1,3 лежа до 5,4 стоя).

Степень обнаруженных в ортостатической пробе изменений спектральных показателей ВСР на фоне препарата была существеннее, чем до его приема.

Таблица 2

Изменение показателей ВСР под влиянием метоклопрамида во всей группе обследованных (M, sd)

Показатели	Вся группа обследованных			
	До приема метоклопрамида		После приема метоклопрамида	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
ТР, мс <sup>2</sup>	6 723,0	4 672,0	4 029,0	3 155,0
	7 226,0	5 046,0	3 360,0	3 877,0
VLF, мс <sup>2</sup>	2 075,0	2 029,0	1 379,0	1 526,0
	2 369,0	2 247,0	849,0	2 447,0
LF, мс <sup>2</sup>	1 898,0	1 548,0	999,0	1 305,0
	1 904,0	1 171,0	627,0	1 150,0
LF norm, %	52,0	73,5	49,0	82,6
	17,0	12,4	16,7	8,9
HF, мс <sup>2</sup>	2 646,0	737,0 *	1 548,0 †	30,0
	3 787,0	1 087,0	2 143,0	462,0
HF norm, %	46,0	38,4 *	48,0 †	18,5
	14,5	53,3	15,8	8,3
LF/HF	1,4	3,4 *	1,3 †	5,4
	1,0	1,8	0,6	2,4

†, \* - достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении до приема препарата

При изучении показателей ВСП в зависимости от исходного уровня симпатовагального баланса обследованных установлено, что в горизонтальном положении они были изначально выше в группе 2 и ниже – в группе 1 (табл. 3). Соответственно, симпатовагальный баланс (LF/HF) у первых составил 0,7, а у вторых – 2,2. При проведении ортостатической пробы изменения TP в группах носили разнонаправленный характер. В группе 1 отмечалась тенденция к повышению TP, тогда как в группе 2 TP снижалась в 1,7 раза за счет достоверного уменьшения в 5,5 раза HF. В обеих группах наблюдался рост LF norm, а в 1 группе и снижение HF norm. Соотношение LF/HF с 0,7 до 1,0).

Метоклопрамид в группе 1 существенно повлиял на мощность спектра регуляции в ортостатической пробе. Однако произошло перераспределение вклада составляющих TP доменов: LF увеличился в 1,6 раза, а HF снизился в 2,2 раза. При этом LF norm возрос,

LF/HF увеличилось во 2 группе в 3,7 раза, тогда как в 1 группе – в 2 раза.

Метоклопрамид не привел к значимым изменениям TP в группе 1, тогда как в группе 2 этот показатель снизился в 1,9 раза преимущественно за счет HF составляющей (табл. 3). Уменьшение LF в этой группе оказалось недостоверным. В обеих группах не произошло значимых изменений нормированных значений низко- и высокочастотной составляющей спектра регуляции. Симпатовагальный баланс в группе 1 незначительно смещался в сторону парасимпатического звена (уменьшение значений LF/HF с 2,2 до 1,6), а в группе 2 – в сторону симпатического звена (увеличение LF/HF с 1,6 до 2,2), что привело к увеличению LF/HF в 4 раза. В группе 2 происходило падение TP за счет уменьшения мощности HF домена. При этом LF norm возрос, HF norm – падал. Как результат – показатель симпатовагального баланса увеличился в 4,3 раза.

Таблица 3

**Показатели ВСП у добровольцев в острой фармакологической пробе с метоклопрамидом: группы с различным исходным уровнем симпатовагального баланса (M, sd)**

Показатели	Группы здоровых добровольцев							
	Группа 1				Группа 2			
	До приема		После приема		До приема		После приема	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
TP, мс <sup>2</sup>	2702,0	3195,0	2403,0	2677,0	10744,0	6149,0	5654,0†	3632,0
	2143,0	2121,0	1617,8	1521,0	8386,7	6714,0	3941,0	5420,0
VLF, мс <sup>2</sup>	1037,0	927,0	998,0	1028,0	3113,0	3132,0	1760,0	2024,0
	871,0	296,0	695,6	519,0	2966,8	2820,0	854,2	3463,0
LF, мс <sup>2</sup>	1074,0	1568,0	833,0	1403,0	2722,0	1529,0	1164,0	1206,0
	833,0	942,0	602,4	1012,0	2350,0	1431,0	646,5	1337,0
LF norm, %	66,0	77,0	58,0	86,0	37,0	70,0	40,0	79,0
	9,0	15,0	11,2	6,3	8,9	8,5	16,6	10,0
HF, мс <sup>2</sup>	578,0	621,0	540,0	250†***	4715,0	854,0*	2557,0†	410†***
	537,0	981,0	367,8	189,0	4545,5	1241,0	2716,5	637,0
HF norm, %	34,0	22,0*	39,0	15,0†***	58,0	55,0	57,0	22,0†***
	9,0	11,0	10,7	5,5	7,3	73,0	15,9	9,0
LF/HF	2,2	4,3*	1,6,†	6,4†***	0,7	2,6	1,0	4,3†***
	1,0	2,1	0,6	2,1	0,3	0,9	0,5	2,2

1 – горизонтальное положение

2 – вертикальное положение

†, \* - достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении до приема препарата

† - достоверны отличия параметров от наблюдаемых в вертикальном положении до приема препарата

\*\*\* - достоверны отличия параметров от наблюдаемых в горизонтальном положении на фоне действия препарата

Выявленная зависимость показателей ВСП от исходного вегетативного баланса, отражение в ВСП состояния регуляторных систем и связь хронотропии сердца с регуляторными системами предполагали изначальное изучение хронотропных влияний метоклопрамида в группах пациентов с различным исходным

уровнем показателя симпатовагального баланса. В базальных условиях время атриовентрикулярного проведения (PQ) и продолжительность электрической систолы (QT) в группах 1 и 2 существенно не различались (табл. 4). Для группы 2 характерна несколько большая продолжительность сердечного цикла (mRR),

прежде всего за счет электрической диастолы (ТР). В ортостазе продолжительность сердечного цикла укорачивалась, более численно в группе 2, причем, в основном за счет диастолы. Систола укорачивалась в значительно меньшей степени, примерно одинаково в обеих группах. Также уменьшилось время атрио-вентрикулярного проведения, более существенно в 1 группе.

Метоклопрамид вызвал разнонаправленные изменения продолжительности сердечного цикла в обследуемых группах. В 1 группе mRR удлинился, тогда как во 2 – наблюдалось его укорочение. В обеих группах изменение продолжительности сердечного цикла происходило за счет электрической диастолы. Соответственно, время атрио-вентрикулярного проведения несколько уменьшилось в 1 и увеличилось во 2 группах. Метоклопрамид не повлиял на направленность и выраженность изменений показателей хронотропии в ответ на ортостаз.

## ВЫВОДЫ

1. Метоклопрамид у здоровых добровольцев снижает общую мощность нейрогуморальной регуляции в большей мере за счет подавления симпатической активности и в меньшей – парасимпатической.

2. Метоклопрамид при большем по степени понижении общей мощности нейрогуморальной регуляции у лиц с исходным симпатовагальным балансом <1,3 сохраняет ее на более высоком уровне, чем у лиц с исходным HF\LF>1,3.
3. В активном ортостазе метоклопрамид не нарушает характер реакций нейрогуморальной регуляции. Действие препарата ограничивается более значимым уменьшением вклада в регуляторные механизмы парасимпатической составляющей со сдвигом вегетативного баланса в сторону симпатикотонии вне зависимости от его исходного состояния.
4. Метоклопрамид не влияет существенно на хронотропию сердца.
5. Долговременное использование метоклопрамида предпочтительно у лиц с исходно высокой общей мощностью нейрогуморальной регуляции без выраженной симпатикотонической реакции на ортостаз.
6. Индивидуальность реакций нейрорегуляторных систем на метоклопрамид предполагает его предварительное тестирование в острой фармакологической пробе; оптимальный менеджмент пациента предполагает планирование дозы и схем использования препарата.

Таблица 4  
Показатели хронотропии сердца у добровольцев в острой фармакологической пробе с метоклопрамидом: группы с различным исходным уровнем симпатовагального баланса (M, sd)

Показатели	Вся группа обследованных							
	Группа 1				Группа 2			
	До приема		После приема		До приема		После приема	
	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
mRR, мс	868,0 92,0	716,5 90,2	892,5 58,2	731,5 103,4	920,5 174,2	674,5 62,9	901,5 190,8	661,95 134,4
QT, мс	367,9 23,1	346,9 31,0	370,6 17,5	344,4 31,8	369,8 37,6	346,5 37,0	369,4 36,1	335,2 33,5
TP, мс	349,8 84,4	237,7 66,8	378,9 65,5	249,8 84,7	413,3 138,3	238,5 145,5	390,2 155,2	228,6 96,0
PQ, мс	147,4 15,0	131,9 5,2	143,0 12,0	137,3 8,0	137,4 12,6	129,8 12,0	141,9 15,4	126,8 15,2

## ЛИТЕРАТУРА

1. Complete heart block induced by intravenous metoclopramide /Huerta Blanco R, Hernandez Cabrera M, Quinones Morales I, Cardenas Santana MA.// An. Med Interna. 2000. Apr. V. 17(4). P. 222-223.
2. Hursidic-Radulovic A. Hypertensive crisis caused by metoclopramide. // Lijec Vjesn. 2000. Jan-Feb. V.122 (1-2). P. 30-31.
3. Is the QT interval an indicator of autonomic state? / Murakawa Y, Yamashita T, Ajiki K, Suzuki J, Hayami N, Fukui E, Kasaoka Y, Omata M, Nagai R.// Jpn Heart J. 2000. Nov. V. 41(6). P. 713-721.

4. Mohammad S., Zhengfeng Z., Qiuming G., January G.T. Blockage of the HERG human cardiac K<sup>+</sup> channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride. // Am. J. Physiol. 273 (Heart Circ. Physiol. 42). 1997. P. H2534-H2538.
5. Wysowski D.K., Bacsanyl J. Cisapride and fatal arrhythmia. // N.Engl. J. Med. 1996. V. 335. P. 290-291.

## **НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ЕФЕКТИ МЕТОКЛОПРАМІДУ**

*С.М. Панчук, В.Б. Жукова, І.О. Бондаренко, О.М. Пасько, І.В. Соловйова*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

З використанням технології варіабельності серцевого ритму (ВСР) вивчені нейрогуморальні ефекти метоклопраміду у 18 здорових волонтерів в умовах гострої фармакологічної проби. Установлено, що метоклопрамід знижує загальну потужність нейрогуморальної регуляції (НГР) більшим чином за рахунок пригнічення активності симпатичної та, меншим чином, парасимпатичної складової цієї потужності. Ступінь впливу препарату на показники НГР визначався початковим симпато-вагальним балансом обстежених. Не виявлено впливу метоклопраміду на направленість реакцій показників ВСР в ортостазі. Дія препарату була обмежена більш значним зменшенням вкладу у регуляторні механізми парасимпатичної складової із зсувом вегетативного балансу у напрямку симпатикотонії. Ці зміни не залежали від початкового стану симпато-вагального балансу обстежених. Установлена індивідуальність реакцій нейрогуморальних систем на метоклопрамід потребує його попереднього тестує <sup>66</sup> і у гострій фармакологічній пробі, а оптимальний менеджмент пацієнта вимагає планування дози та с<sup>66</sup> ризначення препарату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нейрогуморальна регуляція, варіабельність серцевого ритму, метоклопрамід

## **THE NEUROHUMORAL EFFECTS OF METOCLOPRAMIDUM**

*S.N. Panchuk, V.B. Zhukova, I.A. Bondarenko, H.N. Pasko, I.V. Solovjova*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

Neurohumoral effects of metoclopramidum on 18 healthy volunteers were studied with the help of heart rate variability technology (HRV) under acute pharmacological test conditions. The obtained results indicated that metoclopramidum decreases the total power of neurohumoral regulation (NHR) mostly by depressing sympathetic activity and least - parasympathetic one. The degree of the preparation effect on HRV indexes was determined by the initial sympathovagal balance of the volunteers. Metoclopramidum did not show the ability to modify the directions of HRV parameter changes in conditions of active tilt test. The preparation effect was limited by more significant deposit decrease of a parasympathetic component with a shift of autonomic balance towards sympathetic influences. The above effect was not determined by the initial values of sympathovagal balance. The determined individuality of the neuroregulatory systems response to metoclopramidum intake requires its preliminary testing in acute pharmacological test. The optimal management of a patient requires planning of the dose and regimen of a medication intake.

**KEY WORDS:** neurohumoral regulation, heart rate variability, metoclopramidum

*УДК: 61: 002*

## **INTERNET - BASED TELEMONITORING OF INTRAMYOCARDIAL ELECTROGRAMS**

*H. Hutten*

Institute of Biomedical Engineering Technical University, Graz (Austria)

---

### **SUMMARY**

Purpose of the work: The potential of the Internet for worldwide transmission of intramyocardial electrograms (IMEGs) has been evaluated in order to provide permanent access to centers that are specialized in computerized signal processing.

**Materials and Methods:** In 1992 the project CHARM (Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring) has been started for monitoring the rejection in transplanted hearts. IMEGs are acquired by using a pacemaker system with capability for broad-bandwidth telemetry together with fractally coated electrodes in either epimyocardial or intraventricular position. The IMEGs are transmitted to a data acquisition station, where they are stored, analogue-to-digital converted and fed into the Internet after adding some clinically relevant data and encrypting. Internet transmission is mainly performed with the FTP protocol, but in some cases alternatively with e-mail. At the processing center, password secured data account has been installed for each connected hospital. Patient identification is achieved by utilizing the pacemaker identification code that is heading the transmission of the IMEGs to the data acquisition station. After signal processing and parameter extraction, complete patient reports are provided for the sending hospital.

**Results:** Up to now more than 26.000 IMEG sequences each containing about 100 events have been sent to the processing station in Graz from 285 patients and 14 hospitals around the world. No transmission problems or erroneous transmission utilizing standard transmission protocols have been observed. It had been possible in any case to consider appropriately the firewall concept of the hospitals and adjust the transmission procedure to the requirements of the hospital. In the meantime computerized IMEG assessment is used not only for transplant monitoring, but for recipient monitoring and for hemodynamic assessment.

**Conclusion:** Internet-based transmission of IMEGs to specialized centers for computerized signal processing has proven to be reliable and thus renders possible the establishment of cardiac telemonitoring. The center for signal processing can supply additional service for hospitals like data management in multicenter studies.

**KEY WORDS:** intramyocardial electrograms, transplanted heart, Internet, telecommunication technology

## INTRODUCTION

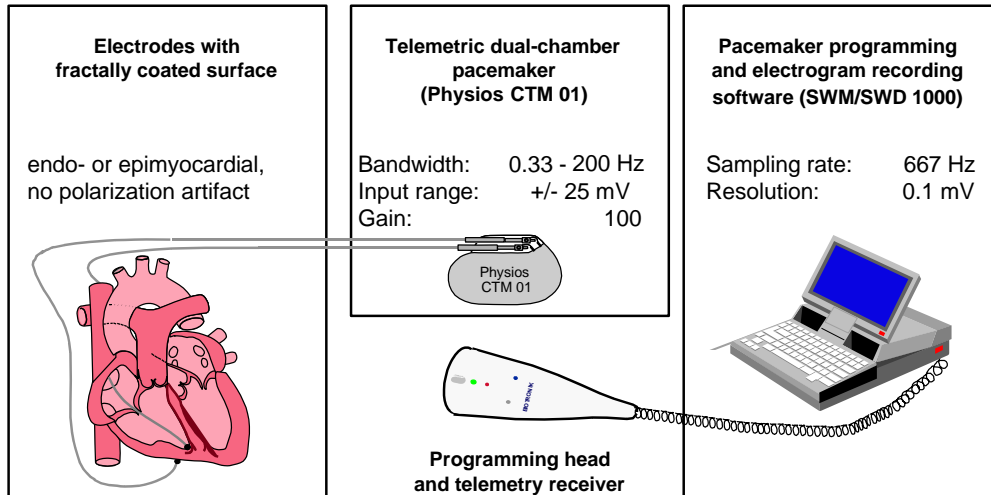
Modern health care systems will be based on extended utilization of advanced digital telecommunication technology that becomes more and more available, e.g. GSM based mobile telephone systems, Internet and comparable medical intranets, satellite-based transmission systems. Worldwide transmission of medical data will render possible different applications of telemedicine, e.g. teleconferencing, teleconsultation, tele-surgery, telehomecare. The most popular definition of telemedicine has been proposed already in 1983 by Conrath [2]: „Telemedicine is the use of the telecommunication technology to assist in the delivery of health care.“ Also in 1983, Lerch has emphasized that modern telecommunication promises to solve one of societies most pressing problems: the sharing of a limited number of resources among a large number of users when resources also mean expertise, wisdom and knowledge [6]. Many research projects have been initiated in the last few years, e.g. funded by the European Union [1] and the G8-group to assess the potential of telemedicine/telematics for health care delivery. Special regards have been reliability, availability and costs.

This report here is based on a project that has been started 8 years ago. The aim of this project has been to use advanced pacemaker devices in combination with modern telecommunication technology and data processing systems for rejection monitoring in heart transplant recipients [3]. The challenge has been to assess medical telemonitoring of patients with regard to therapy management, e.g. surveillance of patients with

high cardiovascular risk factors. For the advancement of that methodological approach in the near future it is necessary to develop appropriate forms of organizational structures as well as networks and equipment that can be employed for temporary or permanent monitoring without requiring that the patient has to stay in the hospital. In that project, another attractive possibility for utilizing the worldwide transmission of medical data has also been evaluated, the support of multicenter studies by specialized service institutes. Frequently multicenter studies are based on standardized procedures for signal and data processing that employs tailored software which is not available or usable in all participating clinical centers.

## MATERIALS AND METHODS

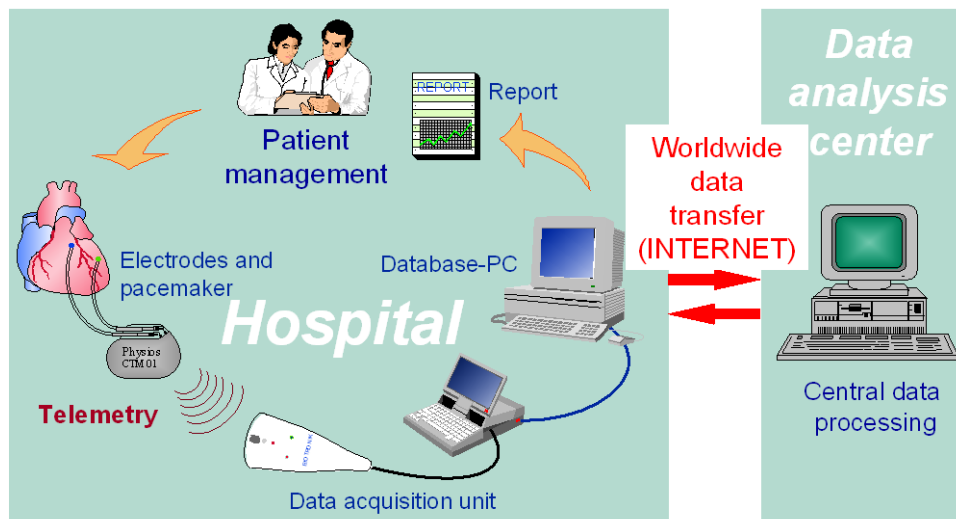
The project CHARM (Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring) [4] has been evaluated as alternative to endomyocardial biopsy diagnosis in patients after heart transplantation. Intramyocardial electrograms are acquired with fractally coated electrodes either in epimyocardial or right intraventricular position. Electrograms are obtained from the spontaneously beating (spontaneous ventricular events SVE) as well as from the paced heart (Ventricular Evoked Response VER) and transmitted by a dual-chamber pacemaker to an extracorporeal data acquisition device. This short-distance transmission is using broad-bandwidth inductive coupling in order to obtain electrograms with diagnostic quality and resolution (Fig.1). Usually electrogram sequences of 1 minute representing about 80-100 events are considered for a data file.



**Fig. 1.** The IMEG recording system consists of electrodes with fractally coated surface, the telemetric dual-chamber pacemaker and the data acquisition unit

In the data acquisition station the electrogram 68 are analogue-digital converted with a sampling rate of 667 Hz and a resolution of 0,1 mV, supplemented with clinical data as agreed in the study protocol, and related to corresponding patient data. After transferring the data into a transfer file, appropriate data compression and encrypting, the data are transmitted via the Internet to the central data processing and analysis center in Graz (CORTRONIK, <http://www.cortronik.co.at>). All appliances (electrodes, pacemakers, data acquisition station) are available from BIOTRONIK (Berlin, Germany). At the center in Graz data processing and analysis is performed using tailored software. The results of the recent analysis are added to the former patient record

and returned to the sending hospital within few minutes. The schematic structure of CHARM is illustrated in fig. 2. Fig. 3 depicts the flowchart of the operating and data processing tasks as performed in each hospital and in the analysis center. In fig. 4 the electronic form is shown that has been developed to enter patient and examination data in the hospital before transmitting the data file to Graz. This electronic form can be adjusted to the special wishes and requirements of each hospital. Fig. 5 presents a typical patient record as it is returned from Graz to the sending hospital where the receiving station is available. This record can be visualized and printed or stored in electronic form.



**Fig. 2.** Schematic structure of CHARM (Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring)



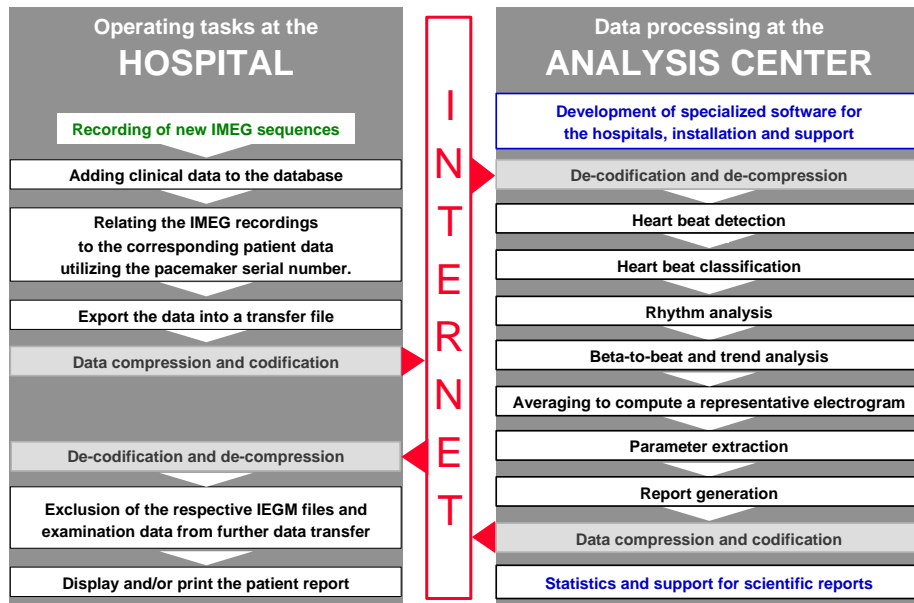


Fig. 3. Flow chart of the operating and data processing tasks as performed in each hospital and at the analysis center

The screenshot shows a web-based form for patient examination. The form is titled "CHARM" and "EXAMINATION". It includes a search bar with the number "69" and a "load all" button. The form is divided into several sections for data entry:

- Patient Information:** Patient-ID, Date of examination (31.03.1999), Status, Weight, Body temperature, Endomyocardial biopsy, Single specimens.
- Basic immunosuppression:** Cyclosporine, Azathioprine, Steroides, Mycophenolate, FK 506, Level, WBC.
- Rejection therapy:** Steroides, R-ATG, BT 563, OKT 3, FK 506.
- Infectious disease:** Occurance, Pathogen, Therapy, Diagnosis.
- Electrolytes:** Ca, K, Na.
- Echocardiography:** LVDD, LVSD, MINS, EF, SF, RVDD, RVSD, TRINS.
- Other treatments:** Catecholamines, Calcium channel blockers, Beta blockers, Other antiarrhythmic drugs, Lipid lowering agents.
- CAUTION!** checkbox.
- Comment:** text area.

Fig. 4. Example of an electronic database form

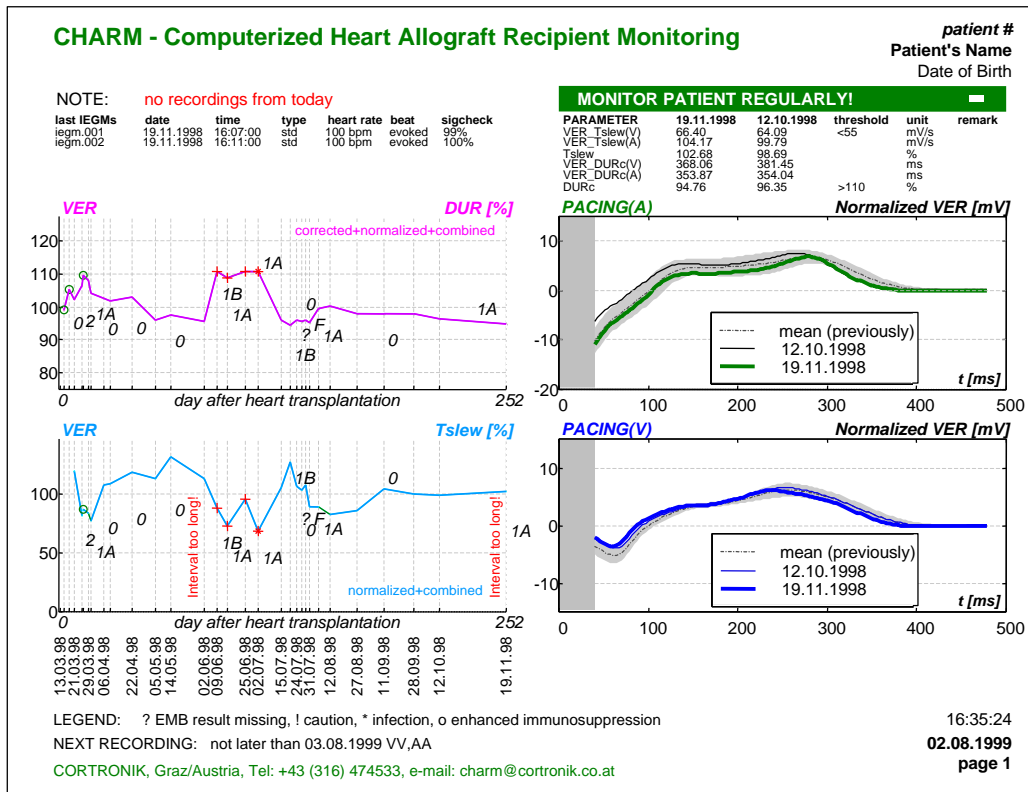


Fig. 5. Example of a regular patient report. On the left hand side trend curves of the diagnostic parameters are displayed relative to prospectively calculated diagnostic thresholds. The right hand side shows current and previous averaged IMEGs from both pacemaker channels. The tables above contain detailed information about the most recent recordings and the parameter values, respectively

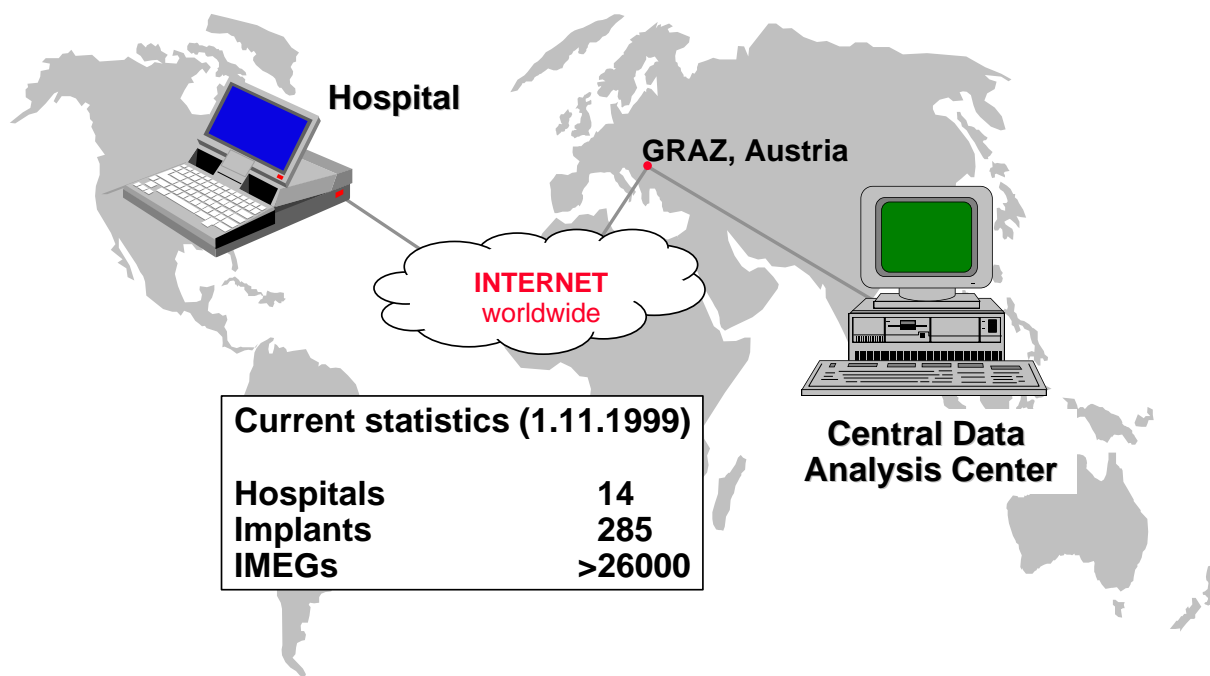
Data transmission is performed using the FTI protocol in order to appropriately consider the firewall concept of the hospitals. If the FTP protocol is not available at the participating hospital, data transmission can also be accomplished via e-mail. In Graz a password secured data bank account is installed for every hospital. Each patient is identified by the pacemaker identification code that is heading the transmitted data file. Additional safety measures are considered including special procedures for signal analysis.

## RESULTS AND DISCUSSION

Since the beginning of CHARM, about 26.000 electrogram sequences from 285 patients in 14 hospitals around the world have been transmitted to Graz (fig. 6). No serious or real difficulties have occurred that fundamentally question the suitability and reliability of the Internet for this kind of data transmission. Usually the transmission of the complete data file (about 40 kByte after adequate data compression) to Graz requires only a few seconds if full transmission capacity is

70 available. During short periods of limited availability of the transmission capacity the required time can increase to less than one minute.

In the course of CHARM two multicenter studies have been supported. The first study is already finished whereas the second one is still running. No serious problems have been observed during these studies. There is clear evidence that the clinical partners benefit from the support provided by the center in Graz. This support is of special importance if the hospitals are using different software platforms that must be adjusted to the data acquisition station or the receiving station. The acceptance in the hospitals is excellent. The complete data management is performed by the analysis center. The hospitals do not need software specialists for taking care of the respective multicenter tasks. The operating procedures in the hospitals are organized in such a way that medical doctors with some training can perform all required tasks. Training can be provided by the center in Graz using teletraining.



**Fig. 6.** Current statistics of the cardiac telemonitoring system

In most countries which are either highly industrialized or in the transition phase, the expenses for the health care systems are continuously increasing since many years, as expressed in percent of the national gross domestic product. It is estimated that the current medical insurance system will soon run out of money as a result of spiraling medical costs. This situation is enhanced by the change in the demographic distribution that illustrates the aging problem in most nations. As a consequence of that situation, some countries have already begun to limit or to reduce the services provided by public or general insurances. On the other hand, there is enhanced request for complete and efficient health care as promised in the WHO program 2000. Hence, the demand for a significant modification of the present health care

system is urgent, especially regarding the needs of the elderly people and for chronically ill people with high risk factors. One of the keys to solve those problems may be the utilization of modern telecommunication technology for health care purposes.

In the present study the suitability of the Internet and comparable intranets for cardiac telemonitoring by worldwide transmission of medical data has been proven [5]. It has been shown that pacemakers with telemetric capabilities can be integrated into networks for worldwide data exchange. Although the technical equipment that is required for data acquisition and monitoring is not available for all potential applications, it is now possible to define user requirement documents and technical standards.

## REFERENCES

- Berger R und Partner. Telematikanwendungen im Gesundheitswesen - Perspektiven der Telemedizin in Deutschland. Studie im Auftrag des deutschen Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Technologie und des deutschen Bundesministeriums für Gesundheit. 1997.
- Conrath DW. Evaluating telecommunication technology in medicine. Dedham-Massachusetts, Artech House. 1983
- Hutten H et al. Der Herzschrittmacher als Brücke zum kardialen Telemonitoring. // Biomedizinische Technik. 1996. V. 41. P. 158-165.
- Hutten H et al. CHARM - Computerized Heart Acute Rejection Monitoring. // Biomedizinische Technik. 1996. V. 41. (Suppl. 2). P. 35-40.
- Kastner P et al. The cardiac telemonitoring system in clinical practice - preliminary results of a multicenter study. // Medical & Biological Engineering & Computing. 1999. V. 37. (Suppl.2). Part II. P. 1440-1441.
- Lerch IA. Progress in telemedicine. In: Bajzer Z, Baxa P, Franconi C (Eds.): Proceedings of the II. International Conference on Applications of Physics to Medicine and Biology, Singapore, World Scientific Publishing. 1983. P. 435-478.

## ИНТЕРНЕТ - ТЕЛЕМОНИТОРИНГ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ

*Г. Хуттен*

Институт Биомедицинской техники  
Технический Университет Граца (Австрия)

---

### РЕЗЮМЕ

Оцінена можливість мережі інтернет для всесвітньої передачі ітраміокардіальних електрограм (ИМЕГ) і забезпечення постійного доступу до центрів, що спеціалізуються в автоматизованій обробці сигналів.

Для моніторингу процесів відторгнення пересаженого серця у 1992 був створений проект CHARM (Автоматизований серцевий алографічний моніторинг реципієнтів), ИМЕГ записувалися з використанням системи кардіостимулятора, що володіє можливостями телеметрії із широкою пропускнуою здатністю і має у своєму складі фракційно окутані електроди, розташування в епіміокардіальній чи у внутрішньошлунковій області. ИМЕГ передавалися до місця збору даних, де вони зберігалися, піддавалися аналоговому і цифровому перетворенню і передавалися через інтернет після додавання деяких клінічно значимих даних і шифрування. Передача інформації через мережу інтернет здійснювалася головним чином з використанням FTP (протоколу передачі файлів), але в деяких випадках альтернативно за допомогою електронної пошти. Для захисту обліку запису даних, що надходять з кожної лікарні, у центрі обробки даних був встановлений індивідуальний пароль. Ідентифікація пацієнтів досягалася з використанням пізнавального коду кардіостимулятора, передача якого передувала передачі ИМЕГ. Після обробки сигналів і обчислення різних параметрів складалася звіти по кожному пацієнту, котрі далі направлялися у відповідну лікарню.

Дотепер більш 26.000 записів ИМЕГ від 285 пацієнтів і 14 лікарень в усьому світі, що містять приблизно 100 подій кожна, були послані на станцію обробки в Граце. При цьому не було зафіксовано ні однієї проблеми чи передачі помилкової передачі. Став можливим також розгляд концепції міжмереживного захисту окремих лікарень і коректування процедури передачі відповідно вимогам лікарні. Водночас автоматизована оцінка ИМЕГ використовувалася не тільки для контролю трансплантата, але і для контролю реципієнта й оцінки гемодинаміки.

Інтернет-передача ИМЕГ на спеціалізовані центри автоматизованої обробки сигналів є надійним інструментом кардіального телемоніторингу. Центр обробки сигналів може забезпечувати лікарні такою додатковою службою, як обробка даних для багатоцентрових досліджень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інтраміокардіальна електрограма, пересажене серце, Інтернет, телекомунікаційні технології

72

## ИНТЕРНЕТ - ТЕЛЕМОНИТОРИНГ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ

*Г. Хуттен*

Институт Биомедицинской техники  
Технический Университет Граца (Австрия)

---

### РЕЗЮМЕ

Оценена возможность сети интернет для всемирной передачи итрамиокардиальных электрограмм (ИМЭГ) и обеспечения постоянного доступа к центрам, специализирующимся в автоматизированной обработке сигналов.

Для мониторинга процессов отторжения пересаженного сердца в 1992 был создан проект CHARM (Автоматизированный сердечный алографический мониторинг реципиентов), ИМЭГ записывались с использованием системы кардиостимулятора, обладающего возможностями телеметрии с широкой пропускной способностью и имеющего в своем составе фракционно окутанные электроды, расположенные в эпимиокардиальной или во внутривентрикулярной области. ИМЭГ передавались к месту сбора данных, где они сохранялись, подвергались аналоговому и цифровому преобразованию и передавались по интернет после добавления некоторых клинически значимых данных и шифрования. Передача информации через сеть интернет осуществлялась главным образом с использованием FTP (протокола передачи файлов), но в некоторых случаях альтернативно с помощью электронной почты. Для защиты учета данных, поступающих из каждой больницы, в центре обработки данных был установлен индивидуальный пароль. Идентификация пациентов достигалась с использованием опознавательного кода кардиостимулятора, передача которого предшествовала передаче ИМЭГ. После обработки сигналов и вычисления различных парамет-

ров, составлялись отчеты по каждому пациенту, которые далее направлялись в соответствующую больницу.

До настоящего времени более 26.000 записей ИМЭГ от 285 пациентов и 14 больниц во всем мире, содержащих приблизительно 100 событий каждая, были посланы на станцию обработки в Граце. При этом не было зафиксировано ни одной проблемы передачи или ошибочной передачи. Стало возможным также рассмотрение концепции межсетевой защиты отдельных больниц и корректировка процедуры передачи соответственно требованиям больницы. В то же время автоматизированная оценка ИМЭГ использовалась не только для контроля трансплантата, но и для контроля реципиента и оценки гемодинамики.

Интернет-передача ИМЭГ на специализированные центры автоматизированной обработки сигналов является надежным инструментом кардиального телемониторинга. Центр обработки сигналов может обеспечивать больницы такой дополнительной службой, как обработка данных для многоцентровых исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** интрамиокардиальная электрограмма, пересаженное сердце, Интернет, телекоммуникационные технологии

УДК 61: 002

## **MONITORING OF INTRAMYOCARDIAL ELECTROGRAMS AND THEIR DIAGNOSTIC POTENTIAL**

*H. Hutten*

Institute of Biomedical Engineering Technical University, Graz (Austria)

---

### **SUMMARY**

Purpose of work: Assessment of the potential of intramyocardial electrograms (IMEGs) for longterm cardiac telemonitoring that is not possible by surface ECG due to the poor reproducibility of these signals.

Materials and methods: With the availability of cardiac pacemakers with broad-bandwidth telemetry (0,3-200 Hz) and fractally coated electrodes the monitoring of IMEGs both from the spontaneously beating and the paced heart became possible. These signals have first been utilized to monitor rejection in transplanted hearts. Protocols for standardized clinical examinations have been set up that allow to eliminate errors (e.g. time of day, changes in posture, and stimulation parameters). Tailored software has been developed for signal processing based on event classification, averaging, and parameter extraction. Individual features like anatomy of the heart and respective position of the electrode require that each patient is considered for its own reference.

Results: IMEGs can be acquired with excellent long-term reproducibility of signal morphology. In most cases the transitory effects during the post-implant period can appropriately be considered. Regarding reproducibility the IMEGs are superior to surface electrograms. Careful signal processing of the structured morphology of IMEGs supplies information of clinical relevance that can not be obtained from surface electrograms. Ventricular evoked responses (VERs) can be obtained with the same electrode that is used for stimulation. VERs in transplanted hearts do indicate not only acute rejection and infection episodes, but have a high prognostic potential for recipient monitoring. Furthermore, IMEGs monitor information on the hemodynamic situation of the heart, e.g. end-diastolic filling volume, and they can be utilized for AV-setting in patients with cardiomyopathies.

Conclusion: Surface electrograms are well established for cardiac routine diagnosis and longterm monitoring, e.g. Holter monitoring. However, thanks to progress in pacemaker technology IMEGs offer another challenging potential for cardiac monitoring including therapy management and risk surveillance that is not accessible with surface electrograms. Computerized evaluation of IMEGs is possible, however requires tailored software that is made available by specialized centers.

**KEY WORDS:** intramyocardial electrograms, long-term, cardiac telemonitoring, signal morphology

### **INTRODUCTION**

Recording of intramyocardial electrograms has long been used routinely in order to diagnose or to localize disturbances of the occurrence of excitations and their spreading over the heart [7]. This invasive procedure is restricted to shortterm monitoring. The intramyocardial electrograms are obtained by leads that are transvenously connecting

the heart with an extracorporeal signal receiving station. Usually the signals are acquired with restricted frequency bandwidth. The basic assumption is that the electrode monitors the near-field excitation process, i.e. the summing action potential of a small volume of tissue around the electrode. Typical electrode positions are near the sinus node, the AV-node, the His bundle and along other parts of the conduction pathways. The

diagnostic information is primarily represented in the temporal pattern, the moment of appearance of the excitation at the site of the electrode, e.g. the His bundle. Only coarse variations in the shape of the summing action potentials are considered. Recording of intramyocardial electrograms, although still applied for certain diagnostic procedures, has lost some of its clinical importance since the availability of small and easy-to-wear devices for longterm Holter monitoring, especially in the field of arrhythmia detection.

Due to progress in pacemaker technology and advanced methods in computerized signal processing the recording and more detailed evaluation of intramyocardial electrograms have attracted new attention. Although pacemakers are still supplied only with insufficient memory capacity for longterm recording, compared with Holter devices, their sensing channel can be used for the acquisition of intramyocardial electrograms. The aim of the present study has been to evaluate the clinical relevance of intramyocardial electrograms obtained by implanted pacemakers with special attention to longterm monitoring and therapy management.

## **MATERIALS AND METHODS**

In the last years advanced pacemakers became available with broad-bandwidth telemetry capability (0,3-200 Hz). Equipped with fractally coated electrodes (all appliances BIOTRONIK, Berlin, Germany), these devices render possible the recording of intramyocardial electrograms with became obvious that intramyocardial electrograms contain information not only on rejection, but also on infection (fig. 1). Another group are patients with different kinds of cardiomyopathies, e.g. patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Since these patients are supplied with a dual-chamber pacemaker, the primary aim has been to properly adjust the AV-delay and thereby to reduce the pumping workload of the heart. In those cases the objective has been to assess the suitability of the intramyocardial electrogram for therapy management. The hypothesis has been that the AV-delay is properly adjusted if the myocardium is excited with a high degree of capture by the stimulus, i.e. that fusion beats are avoided.

Computerized evaluation of all studies has been performed by CORTRONIK in Graz (<http://www.cortronik.co.at>) where tailored software has been developed. The electrograms have been transmitted to Graz mainly via the Internet using the FTP protocol and exceptionally via e-mail [4].

high-resolution in diagnostic signal quality [2]. The electrodes can be situated either in intra-ventricular, intraatrial or epimyocardial position. Electrograms can be obtained either from the spontaneously beating (SVE) or from the paced heart (VER). By inductive coupling, the electrograms are transmitted in real time to an extracorporeal data acquisition station. After analogue-to-digital conversion (sampling rate 667 Hz, resolution 0,1 mV) different procedures of signal analysis like beat detection, rhythm analysis, beat classification, signal averaging and pattern extraction can be employed. Special attention is paid to the detection of changes in the signal morphology. Signal analysis is performed by specially developed, tailored software based on MATLAB. A comfortable data bank system has been installed where the complete data files with the raw data can be stored and used for extended signal analysis. Identification of each patient is achieved with the pacemaker identification code heading the respective data file.

In preliminary studies longterm reproducibility of the electrograms and different possible influences on the morphology of intramyocardial electrograms have been investigated, i.e. day of time, posture, and of the stimulating parameters on the shape of evoked responses [3].

Different groups of patients have been examined. Most of the patients have undergone heart transplantation. The primary objective in this group had been to monitor rejection and to support therapy management. During this study it

## **RESULTS AND DISCUSSION**

Here only some results can be presented in summarizing form:

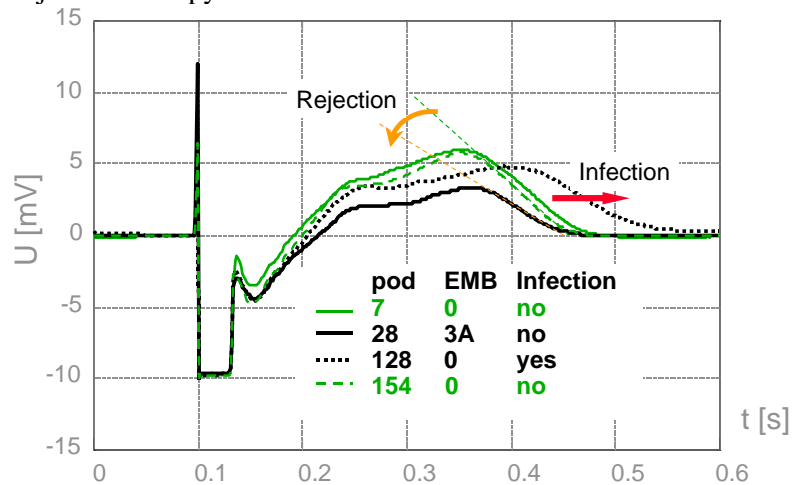
1. In heart transplant recipients, the signal reproducibility of intramyocardial electrograms after the posttransplant period has been proven to be excellent if standardized protocols are employed. Considering both the beat-to-beat variability ( $r_B$ ) and the longterm reproducibility ( $r_L$ ) of the signal morphology, the evoked responses (VER) are superior to the electrograms from the spontaneously beating heart (SVE). This is shown in fig. 2 for 10 follow-ups in heart transplant recipients beyond the 14th postoperative day [3]. Only follow-up recordings have been considered when episodes with clinically significant diseases (e.g. rejection, infections) could be excluded.

2. In different methodological approaches the potential of intramyocardial evoked responses for rejection monitoring has been assessed and compared against the results of endomyocardial biopsies. Since endomyocardial biopsy is related with

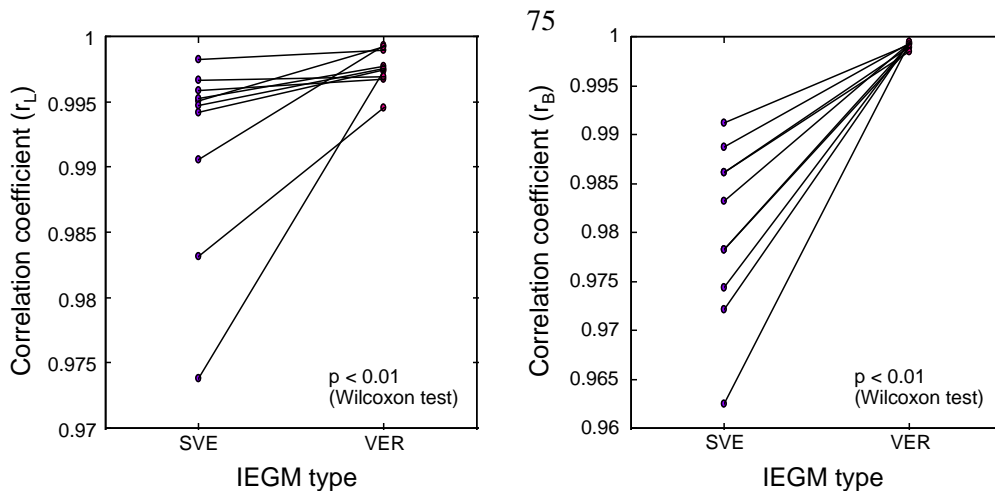


expenses, risks in application, subjective evaluation and long interexamination periods, the aim has been the development of an alternative method with comparable diagnostic validity. Fig. 3 shows the results of a multicenter blinded study. Since it has been found that the results of endomyocardial biopsy are different from hospital to hospital and frequently are not considered for therapeutic decisions, in this study the results of the evaluation of endomyocardial electrograms (VER) have been referred to clinically significant rejection episodes, i.e. when the physicians have decided to augment rejection therapy. The corre-

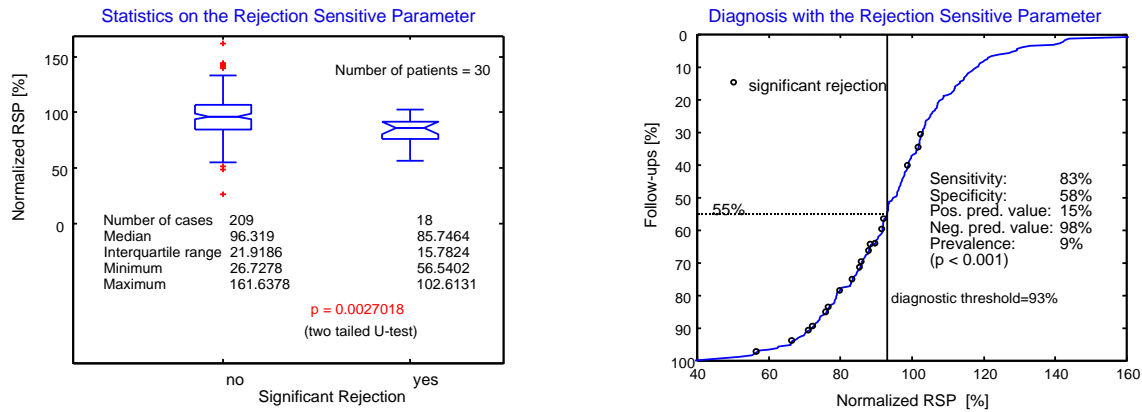
lation of the VER evaluation with such rejection episodes prove the validity of the approach to utilize the VER for therapy management in transplant patients. This is emphasized by the results illustrated in fig. 4. This statistics reveals a comparison of the death of transplant patients with the parameter VER\_Tslew calculated from VERs that have obtained in the last weeks before the patients have died. From this presentation it can be concluded that the VERs from transplant patients have a high diagnostic potential for the final outcome.



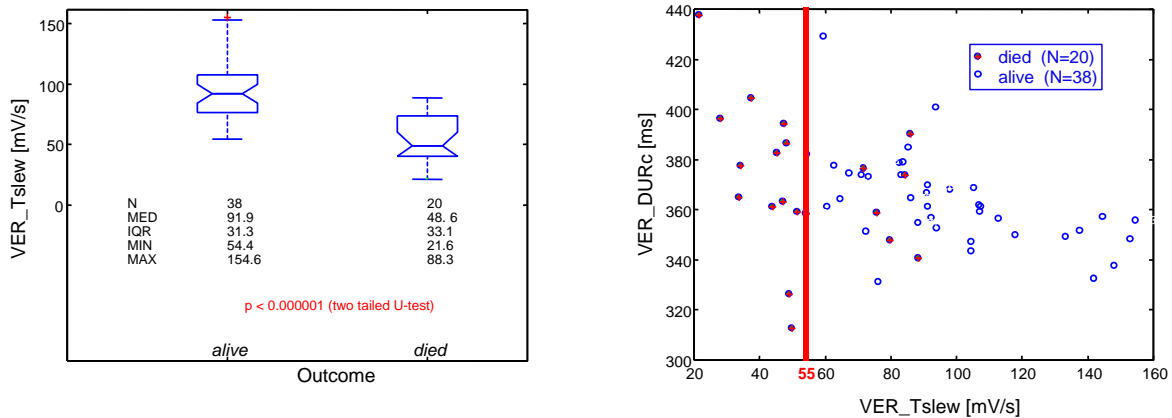
**Fig. 1.** Averaged ventricular evoked response acquired from the same patient at different follow-up examinations after heart transplantation. The table shows the post-operative day and whether a rejection (EMB results) or an infection was present or not on the day when the respective signal was recorded. The bold curve recorded while the patient was suffering from moderate rejection shows a strong decrease in the repolarization phase. At a later time the patient became ill from an infection that resulted in a prolongation as indicated by the dotted curve recorded on day 128. Five months after heart transplantation the dashed curve which was again not influenced by rejection or infection correlated fairly well to the signal recorded on the 7th postoperative day



**Fig. 2.** Left: Comparison of the correlation coefficients  $r_L$  between SVE and VER recordings as a measure of longterm reproducibility of the signal morphology. Right: Comparison of the correlation coefficients  $r_B$  between SVE and VER recordings as a measure of beat-to-beat variability of the signal morphology [3]



**Fig. 3.** Left: Statistics on the Rejection Sensitive Parameter RSP grouped according to whether clinical assessment found Significant Rejection SR or not. Application of the U-test indicates that the differences in median are statistically significant. Right: Application of a single threshold to detect the cases with SR (encircled data points) indicates significant correlation between the clinical and the IMEG parameter classification ( $p < 0.001$ ). Using a threshold of 93% revealed the diagnostic indices as displayed within the figure. 55% of the endomyocardial biopsies EMB could have been precluded if the RSP values would have been used to indicate EMB. The three cases of SR above the threshold (false negative cases) occurred in 2 patients with multiple episodes of SR (three in each patient) interlaced with infection episodes [1]



**Fig. 4.** Left: Statistics on the VER\_Tslew values as obtained during the most recent follow-ups and grouped according to the outcome of the patients. MED = median, IQR = interquartile range, MIN = minimum, MAX = maximum, N = number of patients. Patients who died exhibited significantly lower VER\_Tslew values during their last follow-up. Right: The VER\_Tslew and the VER\_DURc values for all patients as obtained during the most recent follow-up. 14 patients who finally died, but none of the survivors had VER\_Tslew values below 55 mV/s (at the left hand side of the vertical line) during their last follow-up

3. Intramyocardial electrograms are superior to extracorporeal electrograms for several reasons, e.g. they are not affected by relative displacement between the heart and the electrode due to ventilation and contraction, and the alveolar filling with air does not influence the characteristics of the transmission pathway to the surface. Hence, it can be expected that the signal morphology of intramyocardial electrograms presents information that cannot be obtained from surface cardiac electrograms. Fig. 5 shows a sequence of SVEs with one premature beat (#12). The QRS amplitude of this extrasystole is larger than that of regular heart beats. 400 recordings from 71 patients have been evaluated using the scheme depicted in fig. 5.  $RR_{\min}$  is defined as the shortest

<sup>76</sup> RR interval of all regular heart beats within an IMEG sequence of one minute duration. The QRS amplitude of the event that follows the shortest RR interval (i.e. the shortest filling period) has been compared with the QRS amplitude of the heart beat that is preceding the shortest RR interval. This ratio  $ARR_{\min}$  is compared with  $RR_{\min}$  in fig. 6. The results support the assumption that intramyocardial electrograms present information on the hemodynamic situation of the heart. The shorter the RR interval and hence the filling period, the larger is the QRS amplitude of the heart beat that follows this RR interval. There is some evidence that a large QRS amplitude indicates a small enddiastolic filling volume.





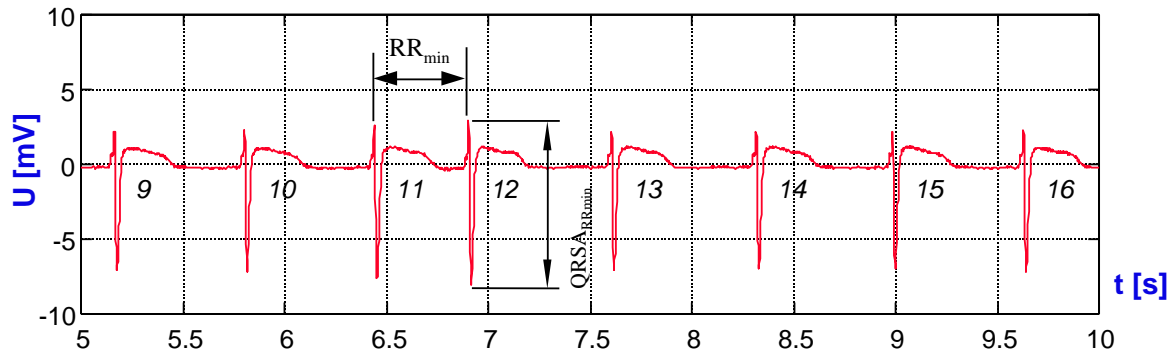


Fig. 5. Section of an IMEG recording showing a premature QRS complex with normal contour (heart beat #12) as well as the definitions of the parameters mathematically extracted by signal analysis [5]

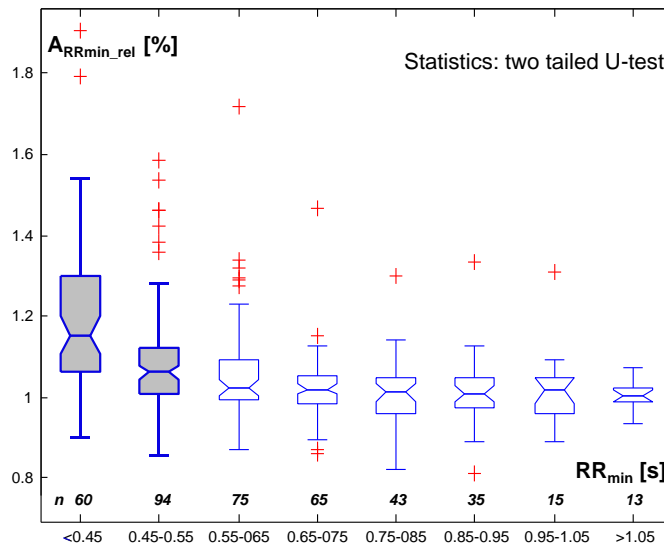


Fig. 6. The boxplots show a significant difference of  $A_{RRmin\_rel}$  between groups with  $RR_{min}$  lower than 0.55 s and all other groups [5]

4. Shortening the AV-period in patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy (HOCM) has been shown to be an effective therapeutic measure in those patients. On the one hand the ventricular filling period should not be too short, on the other hand the ejection caused by pacemaker stimulated ventricular contraction should be nearly completed before the sinus node induced contraction around the aortic outflow tract starts. The Left Ventricular Outflow Gradient (LVOTG) measured by echocardiography decreased from a pre-pacemaker implant value of  $98 \pm 22$  mmHg to  $59 \pm 24$  mmHg ( $p < 0.01$ ) in 9 patients when the VER has been used to optimize the AV-interval by achieving full ventricular capture and thus avoiding fusion beats [6]. Fig. 7 shows that the LVOTG is correlated with the VER parameter  $VER_{NA}$  ( $p < 0.05$ ).

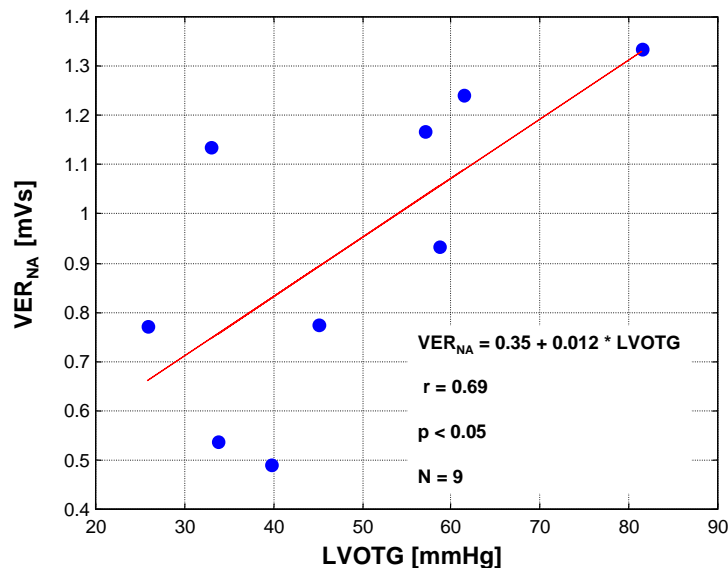
Up to now it is not possible to realistically assess the full diagnostic potential of intramyocar-

dial electrograms. Clinical research has just started utilizing advanced pacemaker technology with the features for high quality signal sensing and the telemetric capability for monitoring those signals. There is already a large and still growing body of evidence that intramyocardial electrograms present diagnostically relevant information that cannot be obtained from surface electrograms. Serious shortcomings of surface electrograms are their poor longterm reproducibility and the effect of relative displacement between the heart as the source of the signal and the electrode position on the surface by ventilation. Hence, the superior features of intramyocardial electrograms should be evaluated for longterm risk monitoring and therapy management. Modern telecommunication technology renders possible the worldwide transmission of medical data like intramyocardial electrograms for computer-assisted signal processing using tailored software. Consequently,



service in signal processing and data management can be provided by specialized centers to which the data can be sent by Internet. The reliability and suitability of the Internet for this data trans-

mission has been proven [5]. Multicenter studies have shown that this support is appreciated by the hospitals and offers benefits in costs and service quality.



**Fig. 7.** Linear regression analysis between the Left Ventricular Outflow Tract Gradient LVOTG and the magnitude of the VER as measured by the area under the negative signal part VER<sub>NA</sub>, revealing a significant correlation between hemodynamics and electrical activity [5]

## REFERENCES

1. Bourge R et al. A multicenter study on noninvasive rejection monitoring of heart transplants using computerized processing of intramyocardial electrograms. // Progress in Biomedical Research . 1998. V. 3. P. 172-176.
2. Hutten H et al. Der Herzschrittmacher als Brücke zum kardialen Telemonitoring. // Biomedizinische Technik 1996. V. 41. P. 158 - 165.
3. Hutten H et al. Changes in the signal morphology of electrograms monitored from the spontaneously beating and paced heart transplants. In: Vardas PE (Ed.): EUROPACE'97, Bologna, Monduzzi Editore: 1997. P. 567-571.
4. Hutten H, Schreier G, Kastner P. Transmission of cardiac electrograms by Internet for computer - assisted signal processing. In: Vardas PE (Ed.): EUROPACE'97, Bologna, Monduzzi Editore: 1997. P. 341-345.
5. Hutten H. : Diagnostic potential of intramyocardial electrograms. // Progress in Biomedical Research 1999. V. 5. P. 542-547.
6. Sant'Anna JRM et al. The Ventricular Evoked Response in patients paced for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy - Initial results. // Progress in Biomedical Research. 1998. V. 3. P. 237 - 243.
7. Seipel L Intrakardiale Elektrophographie. In: Simon H, Schoop W (Eds.)// Diagnostik in der Kardiologie und Angiologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 1986. P. 82 - 115.

## МОНІТОРИНГ ІНТРАМІОКАРДІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРОГРАМ І ЇХ ДІАГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

*Г. Хуттен*

Інститут Біомедичної техніки  
Технічний Університет Граца (Австрія)

### РЕЗЮМЕ

Оцінена можливість інтраміокардіальної електрографії (ІМЕГ) для довгострокового кардіального телемоніторингу, неможливого при використанні поверхневих ЕКГ через недостатню відтворюваність цих сигналів.

З використанням кардіальних кардіостимуляторів з можливостями телеметрії і широкою пропускну здатністю (0,3-200 Гц), що мають у своєму складі фракційно обкутані електроди, став можливим контроль ІМЕГ, записаних при спонтанному ритмі і контрольованому ззовні. Ці сигнали спочатку використовувалися, щоб контролювати процеси відторгнення пересаженого серця. Були встановлені протоколи для стандартизованих клінічних іспитів, що дозволяють усувати помилки (наприклад, час доби, зміна поло-

ження тіл, параметри стимуляції, тощо). Для обробки сигналів, заснованих на класифікації випадку, усереднення, і обчислення необхідних параметрів розроблене спеціалізоване програмне забезпечення.

Отримані ІМЕГ з чудовою довгостроковою відтворюваністю морфології сигналу. У більшості випадків могли оцінюватися перехідні впливи протягом періоду, що наступав за впровадженням електродів. По своїй відтворюваності ІМЕГ перевершували поверхневі електрограми. Ретельна обробка сигналів структурної морфології ІМЕГ дозволила одержати клінічно значиму інформацію, що неможливо одержати за допомогою поверхневої електрокардіографії. Шлункові викликані реакції (ВВР) виходили за допомогою того ж електрода, що використовувався для стимуляції. Наявність ВВР у пересаженому серці вказували не тільки на гостре оттождення та епізоди інфекції, але і мали велике прогностичне значення для контролю реципієнта. Крім того, ІМЕГ-моніторинг дозволив контролювати гемодинамічний стан серця, наприклад кінцево-діастолічний обсяг. Він також використовувався для АВ-контролю у пацієнтів з кардіоміопатіями.

Поверхневі електрограми є гарним інструментом звичайної діагностики патології серця і довгострокового контролю. Однак завдяки прогресу в технології кардіостимулятора ІМЕГ може також використовуватися для кардіального моніторингу, включаючи керування терапією і контроль ризику, що неможливі при використанні поверхневих електрокардіограм. Автоматизована оцінка ІМЕГ можлива, але вимагає спеціалізованого програмного забезпечення, що пропонується спеціалізованими центрами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інтраміокардіальна електрограма, довгостроковий телемоніторинг серця, морфологія сигналу

## **МОНИТОРИНГ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОГРАММ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

*Г. Хуттен*

Институт Биомедицинской техники

Технический Университет Граца (Австрия)

---

### **РЕЗЮМЕ**

Оценена возможность интрамиокардиальной электрографии (ИМЭГ) для долговременного кардиального телемониторинга, невозможного при использовании поверхностных ЭКГ из-за недостаточной воспроизводимости этих сигналов.

С использованием кардиальных кардиостимуляторов с возможностями телеметрии и широкой пропускной способностью (0,3-200 Гц) и имеющими в своем составе фракционно окутанные электроды, стал возможным контроль ИМЭГ, записанных при спонтанном ритме и контролируемом извне. Эти сигналы сначала использовались, чтобы контролировать процессы отторжения пересаженного сердца. Были установлены протоколы для стандартизированных клинических испытаний, позволяющие устранять ошибки (например время суток, изменение положения тел, параметры стимуляции и т.д.). Для обработки сигналов, основанной на классификации случая, усреднения, и вычисления необходимых параметров разработано специализированное программное обеспечение.

Получены ИМЭГ с превосходной долговременной воспроизводимостью морфологии сигнала. В большинстве случаев могли оцениваться переходные влияния в течение периода, следующего за внедрением электродов. По своей воспроизводимости ИМЭГ превосходили поверхностные электрограммы. Тщательная обработка сигналов структурной морфологии И 79 <sup>7</sup> позволила получить клинически значимую информацию, которую невозможно получить с помощью поверхностной электрокардиографии. Желудочные вызванные реакции (ВВР) получались с помощью того же электрода, который использовался для стимуляции. Наличие ВВР в пересаженном сердце указывали не только на острое оттождение и эпизоды инфекции, но и имели большое прогностическое значение для контроля реципиента. Кроме того, ИМЭГ - мониторинг позволил контролировать гемодинамическое состояние сердца, например конечно-диастолический объем. Он также использовался для АВ-контроля у пациентов с кардиомиопатиями.

Поверхностные электрограммы являются хорошим инструментом обычной диагностики патологии сердца и долговременного контроля. Однако, благодаря прогрессу в технологии кардиостимулятора ИМЭГ может также использоваться для кардиального мониторинга, включая управление терапией и контроль риска, которые невозможны при использовании поверхностных электрокардиограмм. Автоматизированная оценка ИМЭГ возможна, но требует специализированного программного обеспечения, которое предлагается специализированными центрами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** интрамиокардиальная электрограмма, долгосрочный телемониторинг сердца, морфология сигнала

УДК: 612.017:616.379-008.64

## ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПРОСТЫМИ ДИАБЕТИЧЕСКИМИ РЕТИНОПАТИЯМИ

Ю.А. Демин, Н.Н. Попов, Е.А. Романова

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Проведено комплексное изучение основных показателей иммунного гомеостаза у 130 больных с непролиферативной формой диабетической ретинопатии. Установлено, что диабетическая ретинопатия сопровождается нарушением клеточного и гуморального иммунитета с изменением метаболизма лимфоцитов и фагоцитов, развитием аутоиммунных и иммунокомплексных реакций к аутоантигенам глаза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабетическая ретинопатия, иммунитет

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика сахарного диабета и его осложнений является одной из важных общемедицинских задач [1,2,3]. В соответствии с современной концепцией патогенеза сахарного диабета ведущее место в поражении органов и тканей организма занимают иммунопатологические реакции, играющие также важную роль в формировании диабетических микроангиопатий [1,4,5]. В настоящее время доказано развитие аутоиммунных реакций у больных сахарным диабетом, направленных против различных тканей.

Учитывая, что характер и степень иммунных расстройств во многом определяет тяжесть течения диабетических ретинопатий и их исход, в настоящей работе мы поставили цель изучить изменения в иммунном гомеостазе, сопровождающие данную патологию.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 130 больных ре. За 6 часов до окончания инкубации в ячейки плат добавляли  $^3\text{H}$ -тимидин, а затем содержимое лунок переносили на фильтры. На бета-счетчике учитывали абсолютное число импульсов за 1 мин (имп/мин). Этот показатель учитывали как пролиферативную активность клеток. Индекс стимуляции (ИС) определяли как отношение числа имп/мин в образцах с ФГА к числу имп/мин в образцах без митогена [8].

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с 7% ПЭГ с использованием моноспецифических сывороток [9].

с простыми диабетическими ретинопатиями (с сахарным диабетом I типа). Программа исследований включала комплексное изучение количественных функциональных и метаболических показателей Т-, В- и фагоцитарного звена иммунитета.

Кровь для иммунологических исследований брали из локтевой вены. Выделение мононуклеарных клеток осуществляли в градиенте фиколла-верографина плотностью 1,077 г/мл [6].

Количественное содержание в крови  $\text{CD3}^+$ -,  $\text{CD4}^+$ -,  $\text{CD8}^+$ - и  $\text{CD19}^+$ - клеток определяли методом непрямой мембранной иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител серии ИКО, ВОИЦ, Москва [7].

Прролиферативную активность лимфоцитов и индекс стимуляции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием ФГА изучали в РБТЛ. Реакцию проводили в круглодонных планшетах российского производства. ФГА использовали фирмы «Difco». Клетки культивировали в течение 72 часов в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе.

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их размеры определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [10].

Фагоцитарную активность клеток крови определяли методом толстой капли. В качестве объекта фагоцитоза использовали инактивированную суточную культуру стафилококка штамма 209. Определяли фагоцитарное число (количество фагоцитарных клеток и фагоцитарный индекс (среднее число поглощенных микробных тел) [11].

Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, результаты кото-

рого учитывали фотометрически [12]. В качестве стимулятора НСТ-теста использовали стафилококк штамма 209. О метаболическом резерве клеток судили по индексу соотношения индуцированного к спонтанному НСТ-тесту.

Гемолитическую активность комплемента определяли по методу А. ChudomeI в модификации Кандрашовой Н.И.[13].

О метаболизме лимфоцитов судили по активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) в 2 изоформах (цитозольной и митохондрической), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ) в 2 изоформах, НАД и НАДФ-оксидаз, которые определяли фотометрическим методом [14].

Аэробный и анаэробный гликолиз в лимфоцитах оценивали по накоплению в образцах молочной кислоты при культивировании  $10^7$  клеток/мл в течение 1 часа при  $37^\circ\text{C}$  [14].

О степени сенсбилизации организма антигенами глаза (S-АГ, U-АГ, L-АГ) судили по величине снижения миграционного индекса (МИ) в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [15]. Антигены сетчатки, увеального тракта, хрусталика получали по мет 81 ду Слепцовой О.С.[16].

Уровень содержания аутоантител в слезе к антигенам глаза (S-АГ, U-АГ, L-АГ) определяли иммуноферментным методом [17]. Результаты выражали в виде индекса реакции. Индекс реакции определяли как отношение оптической плотности образцов с сывороткой к оптической плотности образцов, в которые вместо сыворотки вносили 7% раствор человеческого альбумина. Статистическая обработка данных по методу Сьюдента Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунологическое обследование больных с диабетическими ретинопатиями выявило

следующие изменения в иммунном гомеостазе. При изучении показателей Т-звена иммунитета было обнаружено достоверное снижение содержания в периферической крови Т-общих лимфоцитов ( $\text{CD3}^+$ - клетки), сопровождающееся снижением в равной степени количества  $\text{CD4}^+$ - и  $\text{CD8}^+$ -клеток, на что указывают индексы соотношений  $\text{CD4}^+/\text{CD3}^+$  и  $\text{CD8}^+/\text{CD3}^+$ , подавление пролиферативной активности клеток и снижение индекса бласттрансформирующей способности в РБТ на ФГА (табл. 1). Анализ В-звена иммунной системы показал тенденцию к повышению содержания в крови В-лимфоцитов ( $\text{CD19}^+$ - клеток), достоверное увеличение концентрации IgA и IgM, циркулирующих иммунных комплексов на фоне повышения абсолютного и процентного содержания средне- и низкомолекулярных соединений (табл. 1). Фагоцитарное звено иммунитета этих больных характеризовалось снижением фагоцитарной активности клеток, о чем свидетельствует достоверное снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, ослаблением их кислородзависимой метаболической активности, сопровождающимся уменьшением метаболического резерва клеток (табл. 2). У больных диабетическими ретинопатиями наблюдалась также тенденция к снижению содержания в сыворотке крови комплемента (табл. 2).

При изучении метаболизма лимфоцитов больных было установлено, что активность ключевых ферментов основных обменных циклов существенно снижена, что свидетельствует о нарушении как гликолиза в клетках, так и нуклеинового обмена (табл.3). В дополнительных исследованиях было обнаружено снижение в лимфоцитах больных на 33% и 37%, по сравнению с нормой, интенсивности аэробного и анаэробного гликолиза.

Таблица 1

Показатели Т- и В-звена иммунитета больных диабетическими ретинопатиями ( $M \pm m$ )

Показатели	Больные	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,7 \pm 0,43$	$5,7 \pm 0,43$
Лимфоциты, % $\times 10^9/\text{л}$	$28,1 \pm 1,0$ $1,59 \pm 0,07$	$28,0 \pm 1,0$ $1,59 \pm 0,07$
$\text{CD3}^+$ - клетки, %	$55,1 \pm 0,5^*$	$61,6 \pm 0,6$
$\text{CD4}^+$ - клетки, %	$36,2 \pm 1,1$	$39,8 \pm 1,1$
$\text{CD8}^+$ - клетки, %	$17,3 \pm 0,8$	$18,8 \pm 0,8$
Индекс $\text{CD4}^+/\text{CD3}^+$ - кл.	$0,65 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,03$
Индекс $\text{CD8}^+/\text{CD3}^+$ - кл.	$0,31 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$
Индуцированная пролиферация лимфо-цитов ФГА, имп/мин	$24894 \pm 2191^*$	$35772 \pm 2865$
И.С. в РБТЛ с ФГА	$20,4 \pm 2,0^*$	$29,4 \pm 2,1$
$\text{CD19}^+$ - кл., %	$20,6 \pm 0,8$	$19,3 \pm 0,7$

IgM, г/л	1,61 ± 0,11*	1,02 ± 0,09
IgG, г/л	13,6 ± 0,6	12,5 ± 0,6
IgA, г/л	1,74 ± 0,12*	1,1 ± 0,09
ЦИК, общ, г/л	3,69 ± 0,4*	1,83 ± 0,12
крупномолекулярные, %	41,9 ± 2,1*	47,0 ± 2,2
г/л	1,52 ± 0,06*	0,87 ± 0,04
среднемолекулярные, %	34,4 ± 1,8	31,4 ± 1,8
г/л	1,30 ± 0,06*	0,58 ± 0,04
мелкомолекулярные, %	23,7 ± 1,6	21,6 ± 1,3
г/л	0,87 ± 0,07*	0,41 ± 0,02

\* - p&lt;0,05 по сравнению с нормой

Таблица 2

## Показатели фагоцитарного звена иммунитета больных диабетическими ретинопатиями (M ± m)

Показатели	Больные	Норма
Фагоцитарное число, %	54,1 ± 1,93*	62,05 ± 1,90
Фагоцитарный индекс	7,1 ± 0,23*	9,0 ± 0,22
ИСТ-тест сп., у.е.	0,104 ± 0,02	0,107 ± 0,02
ИСТ-тест инд., у.е.	0,132 ± 0,02*	0,162 ± 0,02
Инд. инд/сп ИСТ-тест	1,27 ± 0,02*	1,51 ± 0,02
Комплемент, у.е.	1,28 ± 0,06	1,40 ± 0,07

\* - p&lt;0,05 по сравнению с нормой

Таблица 3

## Активность ферментов в лимфоцитах больных диабетическими ретинопатиями (M ± m)

Группа	СДГ	ЛДГ	Г-6-ФДГ	НАД-оксидаза	НАДФ-оксидаза
Больные	0,109 ± 0,03*	0,159 ± 0,03*	0,187 ± 0,03*	0,106 ± 0,02*	0,112 ± 0,06*
Здоровые лица	0,142 ± 0,04	0,219 ± 0,03	0,232 ± 0,04	0,143 ± 0,02	0,167 ± 0,07

Группа	а – ГФДГ		МДГ	
	цитозольная	митохондриальная	цитозольная	митохондриальная
Больные	0,213 ± 0,04*	0,137 ± 0,04*	0,114 ± 0,04*	0,121 ± 0,04*
Здоровые лица	0,259 ± 0,05	0,189 ± 0,05	0,169 ± 0,05	0,185 ± 0,05

\* - p&lt;0,05 по сравнению со здоровыми лицами

При изучении аутоиммунизации организма было установлено, что диабетические ретинопатии протекают на фоне сенсibilизации лимфоцитов тканями глаза и повышения содержания в слезе аутоантител к антигенам глаза. В реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), показатель которой отражает степень сенсibilизации организма, было обнаружено, что добавление антигена сетчатки (S-АГ) к клеткам снижает их миграционную

активность на 40%, антигена увеального тракта (U-АГ) – на 27,8%, антигена хрусталика (L-АГ) – на 37,9% (табл. 4). При определении уровня содержания аутоантител в слезе больных методом ИФА было установлено, что индекс реакции с S- АГ составляет 2,08 ± 0,09, с U-АГ – 1,83 ± 0,08, с L-АГ – 1,84 ± 0,8 и достоверно выше показателей нормы (p<0,05) В норме индекс реакции с этими антигенами равняется 1,18 ± 0,06, 1,20 ± 0,05 и 1,19 ± 0,05.

Таблица 4

## Степень сенсibilизации лимфоцитами 82 антигенами глаза по данным РТМЛ

Антигены	Миграционный индекс (M ± m)	
	Больные	Норма
S-АГ	0,66 ± 0,03	1,10 ± 0,04
U-АГ	0,78 ± 0,04	1,08 ± 0,02
L-АГ	0,69 ± 0,03	1,11 ± 0,03

\* - p&lt;0,05 по сравнению с нормой

Таким образом, проведенные исследования показали, что диабетические ретинопатии протекают на фоне депрессии Т-звена иммунитета и подавления фагоцитарной активности клеток, нарушения метаболизма лимфоцитов и фагоцитов, сопровождающихся повышением

уровня в сыворотке крови иммуноглобулинов класса А и М, циркулирующих иммунных комплексов, снижением уровня комплемента, выраженной сенсibilизацией организма антигенами тканей глаза и развитием аутоиммунных реакций.





## ЛИТЕРАТУРА

1. Гогіна І.Ф. Патогенетичні аспекти діабетичних ангіо-ретино-нейропатій та їх корекція // Автореф. дис. .... д-ра мед. наук. Одеса. 1995. С. 32 С.
2. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина. 1989. 288 С.
3. Терапевтическая офтальмология/Под ред. М.Л.Крапова, Н.Б.Шульминой. М.: Медицина. 1985. 300 С.
4. Выявление и лечение больных с начальными стадиями диабетической ретинопатии: Метод. рекомендации /Л.Т.Кашинцева, А.И. Данилова, А.К. Кривицкий и др. Одесса. 1989. 22 С.
5. Ли Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика и прогнозирование диабетической ретинопатии: // Автореф. дис. .... канд. мед. наук. М., 1990. 21 С.
6. Р.Эккерт. Разделение клеток иммунной системы. Иммунологические методы / Под редакцией Г.Фримеля. М.: Медицина.1987. С. 244-248.
7. В.Шторх, И.Эмрих. Определение клеточных маркеров методом мембранной иммуофлюоресценции. Иммунологические методы/Под редакцией Г.Фримеля. М.:Медицина. 1987. С. 254-268.
8. Х.Шютт. Реакция бласттрансформации лимфоцитов. Иммунологические методы / Под редакцией Г.Фримеля. М.:Медицина.1987. С. 294-302.
9. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.Н. и др. Спектрофотометрический метод определения концентраций сывороточных иммуноглобулинов трех классов.// Иммунология. 1990. №3. С. 75-77.
10. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. // Проблемы эндокринологии. 1991. №5. С. 22-24.
11. Иммунология: Практикум/Е.У.Пастер, В.В.Овод, В.К.Позур, Н.Е.Вихоть. К.:Выща шк. 1989. С.274-275.
12. Иммунология: Практикум/ Е.У.Пастер, В.В.Овод, В.К.Позур, Н.Е.Вихоть. К.:Выща шк. 1989. С. 278-280.
13. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител. Лаб. Дело. 1974. №9. С. 552-554.
14. Асатиани В.С. Ферментативные методы анализа. М.:Наука. 1969. 739 С.
15. Х.Фримель. Реакция торможения миграции лейкоцитов. Иммунологические методы / Под редакцией Г.Фримеля. М.:Медицина. 1987. С. 308-310.
16. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и овального тракта (патогенез, диагностика, обоснование терапии): Дисс... д.м.н. 14.00.36 . М., 1991. 260 С.
17. Х.Фримель, Г.Хольдхайдт. Иммуоферментный анализ. Иммунологические методы / Под редакцией Г.Фримеля. М.: Медицина. 1987. С. 162-170.

## ХАРАКТЕР ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ПРОСТИМИ ФОРМАМИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

*Ю.А. Дьомін, М.М. Попов, О.О. Романова*

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Проведено комплексне вивчення основних показників імунного гомеостазу у 130 хворих з непроліферативною формою діабетичної ретинопатії. Установлено, що діабетичні ретинопатії супроводжуються порушенням клітинного і гуморального імунітету зі зміною метаболізму лімфоцитів та фагоцитів, розвитком аутоімунних та імунокомплексних реакцій до аутоантигенів ока.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діабетична ретинопатія, імунітет

83

## THE CHARACTERISTICS OF IMMUNE HOMEOSTASIS DISORDER OF THE PATIENTS WITH NON-PROLIFERATIVE FORMS OF DIABETIC RETINOPATHY

*Yu.A. Demin, N.N. Popov, E.A. Romanova*

Institute of cryobiology and cryomedicine problems of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv  
The Karazin National University of Kharkov

### SUMMARY

The complex study of the main indices of immune homeostasis of 130 patients with non-proliferative form of diabetic retinopathy was performed. It was determined, that diabetic retinopathy is accompanied with the impair-

ments of cellular and humoral immunity with the lymphocytes and phagocytes metabolism change and development of autoimmune and immunocomplex responses to eye autoantigens.

**KEY WORDS:** diabetic retinopathy, immunity

УДК: 615.89

## **К ВОПРОСУ О КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПРОВЕРКЕ НЕТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

*И. Г. Захаров, О. Ф. Тырнов*

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

### **РЕЗЮМЕ**

Сформулирована задача о количественной проверке нетрадиционных методов диагностики, использующих простые показатели (цвет и форма ногтя, особенности строения радужной оболочки глаза и др.). Задача решена для случая, когда в качестве простого показателя использована длина лунок ногтей. Сделан вывод о диагностической значимости простых показателей. Показан неслучайный характер недельного ритма в изменении длины лунок ногтей, установлено наличие недельного ритма функциональной асимметрии человека. Использованный подход позволяет, в принципе, исследовать и другие методы нетрадиционной диагностики и может быть использован в качестве самостоятельного метода исследования особенностей функционирования организма, требующих длительных регулярных измерений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нетрадиционные методы диагностики, лунки ногтей, недельный ритм, функциональная асимметрия человека

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время получили широкое распространение нетрадиционные подходы к диагностике и лечению больных с широким спектром заболеваний. Как правило, они основаны на восточных представлениях о человеке и его здоровье. Создаются центры нетрадиционной медицины, увеличивается количество врачей, которые пытаются сочетать классический (западный) и нетрадиционный (восточный) подходы к лечению.

Несмотря на значительное разнообразие, есть общее, что объединяет разные нетрадиционные методы – оценка состояния организма на основе простых показателей (цвет и форма ногтевой пластины, цвет и структура радужной оболочки глаза, наличие или отсут-

ствие бугорков и морщин на лице, ладонях и т.д.). Такие показатели в современной медицине, как правило, не принимаются во внимание как малоинформативные и не способные конкурировать с методами современной диагностики. Более того, значительная часть специалистов отвергает саму возможность диагностики на основе простых показателей. Чтобы убедиться в обоснованности таких сомнений, достаточно сравнить данные, которые приводятся в разных источниках. Например, в таблице представлены мнения авторов трех наугад выбранных книг [1–3] о том, с какими органами или системами организма связаны пальцы рук. Однако из такого сравнения не ясно, имеет ли место ошибочная точка зрения отдельных авторов или постулируемая связь отсутствует в принципе.

**Органы и системы, с которыми, по данным разных авторов, связаны пальцы рук человека**

	Палец	Органы и системы		
		Вельховер и др., 1986 [1]	Теппервайн, 1997 [2]	Травинка и Левшинов, 1997 [3]
1	Большой	Головной мозг	Головной мозг	Легкие
2	Указательный	Желудок	Печень, селезенка, легкие	Сердце
3	Средний	Кишечник	Слепая кишка, органы пищеварения	Органы пищеварения
4	Безымянный	Печень	Почки, сердце	Половая система
5	Мизинец	Сердце	Половые органы	Печень, протоки, зрение

К сожалению, разрешить противоречие между двумя подходами достаточно сложно: традиционные специалисты настаивают на независимой проверке, нетрадиционные же специалисты указывают на важную роль личного многолетнего опыта, без которого повторение диагностики "третьим лицом" становится невозможной.

Исходя из этого, представляется актуальным поиск независимых методов оценки. Такая независимость и объективность может быть достигнута на основе математического анализа. Рассмотрим, например, вопрос о диагностической значимости простых показателей. Решить вопрос для всех показателей, конечно же, невозможно, поэтому сформулируем задачу следующим образом: если хотя бы один простой показатель в состоянии отразить существенные для организма процессы, то можно допустить, что и другие показатели, в принципе, также могут быть информативными. Показатель, выбранный для анализа, должен удовлетворять двум основным требованиям:

- 1) его можно выразить количественно (для проведения математического анализа);
- 2) это должен быть один из показателей, которыми пользуются в нетрадиционной медицине, или таким же простым и доступным, как эти показатели (в противном случае результаты количественного анализа не позволят оценить эффективность нетрадиционного подхода).

Желательно также, чтобы и сама количественная оценка была достаточно простой, сравнимой с точностью визуальной оценки опытного специалиста.

Цель данной работы – на основе анализа пробного (модельного) показателя оценить принципиальную возможность диагностики состояния организма по простым показателям, используемым в нетрадиционной медицине.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве пробного показателя был выбран размер лунок ногтей (lunula unguis). Так как ноготь растет только в одном направлении, для оценки размера лунки достаточно измерить ее длину вдоль пальца от ногтевого валика до внешнего края. Легко убедиться, что этот показатель полностью удовлетворяет сформулированным выше требованиям: показатель является и количественным, и простым (доступным для повседневного наблюдения). Нетрадиционные специалисты отмечают связь

размеров лунки с кровообращением, работой сердца и почек [2]. При наличии внутренних или кожных заболеваний (плохое кровообращение, действие отравляющих веществ, нарушение обмена веществ, экзема) на ногте появляются борозды, вызванные нарушением роста ногтя в области матрицы [4-6]. При полной неподвижности (например, гипсовая повязка) происходит уменьшение количества ногтевого вещества. При изучении асимметрий человека было также установлено, что ногтевое ложе шире на ведущей руке [7]. Так как лунка является передней частью матрицы ногтя, в которой происходит образование новых клеток, можно допустить связь размеров лунки со скоростью обменных процессов в организме.

Измерения проводились доступным инструментом – тонкой (для исключения параллакса) линейкой с полумиллиметровыми делениями. Длина ногтя оценивалась с точностью до  $\frac{1}{4}$  мм. Методом повторных независимых измерений было установлено, что после непродолжительной тренировки (в течение нескольких дней) с такой точностью результаты измерения могут быть воспроизведены с вероятностью не менее 95%, при этом отдельные случаи расхождений никогда не превышали одного минимального интервала. Естественно, что такие редкие отклонения не в состоянии существенно повлиять на результаты статистического анализа.

Измерения проводились ежедневно один раз в день с октября 1996 года сначала у трех, затем еще у пяти добровольцев. Во всех случаях, даже при наличии асимметрии (один край лунки больше другого) измерения проводились вдоль осевой линии пальца. Для получения более надежных оценок после измерения длины лунок на каждом пальце определялась суммарная длина лунок на правой и левой руке (обозначим их как  $D_R$  и  $D_L$ , соответственно). Ниже представлены результаты анализа трех первых лет наблюдения. За основу при оценке применимости простых показателей к оценке состояния организма выбран недельный ритм организма. В случае, если показатель является информативным, он должен в той или иной мере отражать известные изменения процессов в организме в течение недели (см., например, [8, 9]), если нет – распределение отклонений от среднего в течение недели будет случайным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общие сведения. Длина лунок испытывает значительные изменения: у каждого из добровольцев максимальные и минимальные за период анализа значения  $D_R$  и  $D_L$  различаются в 1,5–2,5 раза. При постоянном наблюдении такие незначительные изменения легко заметить невооруженным глазом. Во всех случаях минимальные изменения отмечены для среднего или указательного пальца, максимальные (в несколько раз больше, чем на среднем) – на большом, безымянном пальцах и на мизинце. По данным спектрального анализа, изменения длины лунок содержат в себе ритмы разной продолжительности, наибольшую амплитуду имеют спектральные компоненты, соответствующие периодам  $\sim 1,5$  и  $2,5$ – $3,5$  месяцев. Многие из ритмов, характерные для изменения лунок, примерно соответствуют ритмам в скорости обновления клеток (скорость митоза), причем клеток не только кожи, но и других органов [10].

В целом, суммарная длина лунок на ведущей руке систематически больше. Если обозначить  $A = D_R - D_L$  (далее величину  $A$  для краткости будет называть асимметрией лунок), то  $A > 0$  для правой и  $A < 0$  для левой. Изменения  $A$  значительны и носят устойчивый характер (в частности, в течение года), часто даже более устойчивый, чем изменения самих величин  $D_R$  и  $D_L$ , что можно рассматривать как проявление систематических изменений степени выраженности функциональных асимметрий человека. Не исключено, что именно такая значительная изменчивость, а не методические трудности, являются основной причиной существующих сложностей в определении функциональных асимметрий человека [7].

В среднем, чем больше длина лунок у данного человека, тем лучше его самочувствие в этот период. По мере ухудшения самочувствия, независимо от его причины, лунки уменьшаются, начиная с мизинцев, вплоть до полного исчезновения лунок на мизинцах и безымянных пальцах. В то же время большая длина лунок у одного человека по сравнению с другим не обязательно отражает соотношение их самочувствий.

Недельный ритм. Для анализа недельного ритма были рассчитаны средние значения длины лунок в каждый день недели для всех данных в целом, для каждого квартала отдельно, а также для периодов с разным самочувствием. Самочувствие оценивалось в бал-

лах по следующей шкале: 0 – хорошее самочувствие (отсутствие болезненных проявлений либо слабые проявления, не ограничивающие повседневную деятельность); 1 – умеренно хорошее самочувствие (умеренные болезненные проявления, мешающие повседневной деятельности, но не прерывающие ее); 2 – плохое самочувствие (постельный режим). Подобная система оценки самочувствия с привязкой к повседневной деятельности более информативная и объективная, чем часто предлагаемая специалистами по биоритмам (лучше среднего, среднее, хуже среднего), так как само понятие среднего сильно изменяется, особенно на длительных интервалах времени.

Чтобы лучше выделить недельный ритм на фоне значительных долговременных изменений лунок, последние были исключены путем скользящего усреднения данных по 7 суткам, т.е. вместо абсолютных значений использованы отклонения длины лунок ( $\Delta D_R$ ,  $\Delta D_L$ ) в данный день недели от их средних значений.

Расчеты показали, что, несмотря на небольшую амплитуду (как правило, не более 1 мм), недельный ритм  $D_R$  и  $D_L$  является устойчивым, а его вид определяется, прежде всего, самочувствием. При хорошем самочувствии в выходные дни длина лунок на обеих руках быстро, в течение 1–2 дней, увеличивается от минимальных до максимальных значений, после чего медленно уменьшается в течение всей рабочей недели. Посильная физическая нагрузка (бег, гимнастика, работа в саду) не приводит к заметному изменению (по крайней мере, к уменьшению) лунок, т.е. их уменьшение в течение рабочей недели – это результат, прежде всего, нервно-психической нагрузки. На каждом из пальцев длина лунок изменяется в течение недели так же, как и их сумма, за исключением лунок больших пальцев. Их недельный ритм имеют второй максимум в середине недели, примерно равный по амплитуде с первым максимумом в выходные дни, точнее, в воскресенье и понедельник.

При плохом самочувствии появляется второй максимум в середине недели (чаще всего в четверг), как правило, более высокий, чем первый максимум. При умеренном ухудшении самочувствия имеет место промежуточная форма недельного ритма с основным максимумом в понедельник и небольшим максимумом в четверг или пятницу. Не имеет значения, рассматривается самочувствие одного человека в разные периоды времени или разных людей в одно и то же время: для данного уровня самочувствия недельные ритмы согла-

суются между собой с доверительной вероятностью не менее 90%, если для их расчета использованы данные примерно за 1 месяц. Небольшой период усреднения, необходимый для получения достоверного результата, свидетельствует о высокой устойчивости недельного ритма и, соответственно, о способности простого показателя отражать этот ритм. Оценка достоверности выполнена с использованием модифицированного критерия "хи-квадрат" (формула Фридмана) [11].

На рис. 1 приведен пример недельного ритма лунок ногтей (черные квадратики), рассчитанного по данным одного из добровольцев в период частых ухудшений самочувствия (ноябрь–декабрь 1998 г.; предынфарктное состояние в конце года). Для сравнения на рисунке приведен недельный ритм лунок одного из добровольцев (серые кружки), который в течение этого же периода чувствовал себя хорошо. Видно, что при плохом самочувствии максимум  $\Delta D_R$  в середине недели заметно превышает максимум в начале недели, при этом наиболее значительные ухудшения самочувствия приходились на понедельник и четверг, т.е. на дни максимальных значений  $\Delta D_R$ . Таким образом, для медленных изменений длины лунок хорошее самочувствие соответствует большей длине лунок, для быстрых – наоборот. В дальнейшем эта особенность нуждается в специальном рассмотрении, пока же можно предположить, что при более быстрых изменениях в организме органам и системам при наличии в них нарушений трудно приспособиться к новому состоянию организма.

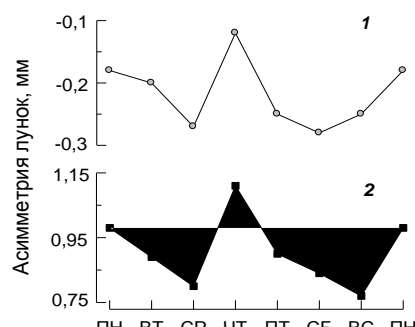
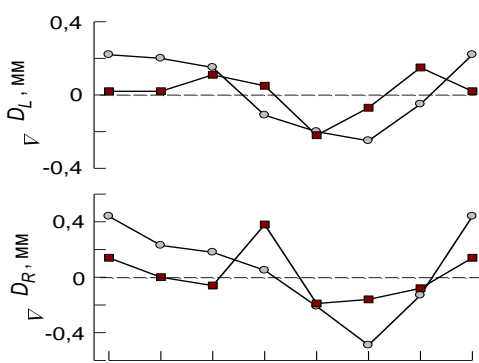
Амплитуда недельного ритма при плохом самочувствии заметно ниже, чем при хорошем (в полтора – два раза). Как известно, наличие хорошо выраженных ритмов в организме является признаком здорового организма [9], а ухудшение здоровья в результате заболевания или преклонного возраста обязательно сопровождается уменьшением амплитуды ритмов организма на всех его уровнях. Лунки ногтей оказались чувствительным индикатором таких изменений, а наличие высокого максимума в середине недели может быть использовано как диагностический признак при оценке общего

состояния организма.

Рис. 1 иллюстрирует еще одну устойчивую закономерность: при плохом самочувствии недельные ритмы изменения лунок на левой и правой руках значительно различаются, а при хорошем самочувствии они почти совпадают. Можно сказать, что при изменении самочувствия наибольшие изменения претерпевает недельный ритм лунок на правой руке, т.е., исходя из контралатеральной связи туловища и полушарий большого мозга, прежде всего за счет процессов в левом полушарии.

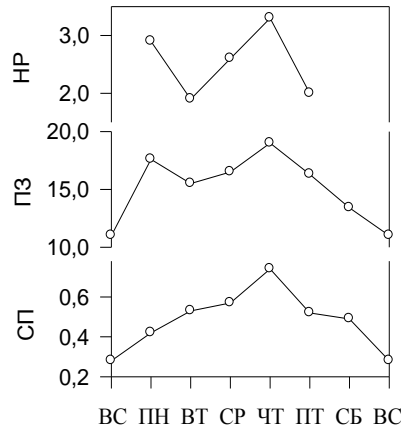
Недельный ритм асимметрии лунок А и, соответственно, функциональной асимметрии мозга (с повышением относительной роли левого полушария), также имеет максимум в середине недели, обычно в четверг, и дополнительный максимум в понедельник, причем этот ритм является более строгим, чем недельный ритм длины лунок. Для примера на рис. 2 приведены изменения асимметрии лунок для тех же условий, что и на рис. 1: видно, что, несмотря на значительное различие в изменении самих величин лунок у двух человек, их разность изменяется в течение недели почти синхронно. При этом не имеет значения, является человек правой или левой (на это указывает, в частности, различие знака А для первого и второго человека). Представленный результат является, по-видимому, первым случаем, когда был зарегистрирован недельный ритм функциональной асимметрии человека.

Представленная картина изменения длины лунок и самочувствия в течение недели (с максимумами в понедельник и четверг) соответствует, по данным медицинской статистики, недельному ритму в обострении многих заболеваний: заболевания сердечно-сосудистой системы [12-14], психические расстройства [15-17], некоторые виды травм [18]. На рис. 3 приведен пример недельных вариаций ряда медицинских показателей из работы [15] (с небольшими изменениями): НР – количество обращений в поликлинику по поводу нервно-психических расстройств у детей; ПЗ – количество больных с психическими заболеваниями, доставленных в больницу машинами скорой помощи; СП – количество суицидных попыток. Все данные относятся к г. Харькову.



**Рис. 1.** Недельный ритм длины лунок ногтей на левой (вверху) правой (внизу) руке  
 ○ – при хорошем самочувствии  
 ● – при плохом самочувствии

**Рис. 2.** Недельный ритм асимметрии лунок для тех же условий, что и на рис. 1.



**Рис. 3.** Недельный ритм некоторых заболеваний в г. Харькове: НР – нервно-психические расстройства у детей  
 ПЗ – психические заболевания (взрослые); СП – суицидные попытки

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистический анализ данных, полученных для модельного простого показателя – длины лунок ногтей – с высокой достоверностью свидетельствует о неслучайном характере его временных изменений. Таким образом, можно утверждать, что простые показатели действительно могут отражать существенные особенности процессов в организме человека. Следует отметить, что, по крайней мере для исследованного показателя, его изменения не так уж малы: для большинства добровольцев типичным является двукратное изменение суммарной длины лунок на длительных интервалах времени (не менее 5 мм). В течение предварительного анализа можно надеяться 88 что и здесь будут установлены достоверные закономерности. Исходя из этого, можно допустить, что разногласия между точками зрения разных нетрадиционных специалистов (см. табл.) связаны не отсутствием закономерностей, а с учетом их достаточно сложного характера, с пренебрежением к разносторонним, в том числе количественным проверкам при слепом доверии к старым непроверенным результатам.

суток изменения могут достигать 2, иногда 3 мм и, по крайней мере на больших пальцах, могут быть легко замечены невооруженным глазом.

Вместе с тем, характер связи изменений простого показателя с состоянием организма имеет достаточно сложный характер. Кроме наличия изменений с различными временными масштабами, имеются особенности изменений на правой и левой руке, отражающие, по-видимому, функциональную асимметрию больших полушарий мозга. В частности, установлен недельный ритм в изменении функциональной асимметрии. Анализ изменений длины лунок на отдельных пальцах не являлся задачей данной работы, однако на основе Дополнительным подтверждением достоверности полученных результатов является сходство недельных ритмов, полученных по лункам ногтей для отдельных людей и по данным статистического анализа большого объема данных. Кроме того, такое сходство указывает на наличие общих ритмов у разных людей, синхронизированных воздействием внешних факторов социального и природного характера.

Можно надеяться, что полученные резуль-

таты позволят в дальнейшем на основе количественного анализа давать объективную характеристику различным методам нетрадиционной медицины, а также использовать простые показатели для получения новых результатов на основе длительных регулярных

наблюдений, которые сложно выполнить с использованием инвазивной диагностики. В частности, на основе предварительного анализа получено уменьшение длины лунок у лиц, работавших за компьютером.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вельховер Е. С., Никифоров В. Г., Радыш Б. Б. Локаторы здоровья. М.: Молодая гвардия. 1986. 207 С.
2. Теппервайн, Курт. Лицо – зеркало здоровья. Патолофизиогномика для всех. СПб., Питер Пресс. 1997. 184 С.
3. Травинка В., Левшинов А. Исправь свою судьбу! СПб., Питер Пресс. 1997.
4. ММЭ: Малая медицинская энциклопедия. - М.: Сов. энциклопедия. 1967. Т. 6. 650 С.
5. Der Gesundheit-Brockhaus. Mannheim, Brockhaus. 1990.
6. Der Mensch und seine Krankheiten. Mannheim, Leipzig, Wien, Zurich: Meyers Lexikonverl. 1994.
7. Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина. 1981. 288 С.
8. Новиков В. С., Деряпа Н. Р. Биоритмы, космос, труд. СПб., Наука. 1992. 255 С.
9. Freye H.-A. Humanokologie. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag. 1986. 433 P.
10. Клеточное обновление / Под ред. Л. Д. Лиознера. Л.: Медицина. 1966. 271 С.
11. Браунли К. А. Статистическая теория и методология в науке и технике. М.: Наука. 1977. 245 С.
12. Halberg F., Halberg E., Halberg F., Halberg J. Circaseptan circasemiseptan rhythms. 2. Examples from botany, zoology and medicine // *Biologia*. 1986. V. 41. № 3. P. 233-252.
13. Комаров Ф. И. и др. Гелиогеофизические факторы и их воздействие на циклические процессы в биосфере. М.: ВИНТИ. 1989.
14. Темурьянц Н. А., Владимирский Б. М., Тишкин О. Г. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. К.: Наукова думка. 1992. 188 С.
15. Захаров И. Г., Мишанова М. К. Циклический характер обострений хронических психических и неврологических расстройств у детей, обусловленный влиянием внешних факторов // *Вестник Харьковского университета. Сер. Радиофизика и электроника*. Харьков, ХГУ. 1998. № 405. С. 129-132.
16. Zakharov I. G., Mishanova M. K., Tyrnov O. F. Effects of solar and geomagnetic activity on cyclic variations of mental diseases // *School of Fundamental Medicine J. Kharkov*. 1998. V. 4, № 1. P. 32-35.
17. Zakharov I.G., Tyrnov O.F., Gaevsky V.L., Nikonov V.V. Heliogeophysical Stipulation of a Trauma Level under Urban Conditions. IAGA 97. Abstract Book. 1997. P. 382.
18. Гаевский В.Л., Захаров И.Г., Никонов В.В., Мишанова М.К., Тырнов О.Ф. Сравнительный анализ солнечно-обусловленных вариаций различных видов травм и психических заболеваний // *Межд. семинар "Космическая экология и ноосфера"*, октябрь 1997. Крым, Партенит. Тезисы докладов. Крым. 1997. С. 28-29.

## ДО ПИТАННЯ ПРО КІЛЬКІСНУ ПЕРЕВІРКУ НЕТРАДИЦІЙНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

*І. Г. Захаров, О. Ф. Тырнов.*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Сформульовано задачу про кількісну перевірку нетрадиційних методів діагностики, що використовують прості показники (колір і форма нігтя, особливості будови райдужної оболонки ока і інш.). Задача вирішена для випадку, коли як простий показник використана довжина лунок нігтів. Зроблено висновок про діагностичну значущість простих показників. Показано невідповідний характер тижневого ритму в зміні довжини лунок нігтів, встановлено наявність тижневого ритму функціональної асиметрії людини. Використаний підхід дозволяє, в принципі, досліджувати і інші методи нетрадиційної діагностики і може бути використаний як самостійний метод дослідження особливостей функціонування організму, які вимагають тривалих регулярних вимірювань.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нетрадиційні методи діагностики, лунки нігтів, тижневий ритм, функціональна асиметрія людини

## QUANTITATIVE VERIFICATION OF UNTRADITIONAL DIAGNOSTICS METHODS

*I. G. Zakharov, O.F. Tyrnov.*

The Karazin National University of Kharkov



## SUMMARY

The task of quantitative verification of untraditional diagnostics methods that use simple indexes (colour and nail form, structure peculiarity of eye iris and etc.) is formulated. The nail lunulae length as a simple index was used to accomplish the task. The conclusion of diagnostic meaningfulness of simple indices is drawn. The nonrandom nature of weekly rhythm in change of nails lunulae length is shown, the presence of weekly rhythm of human functional asymmetry is determined. The present approach allows, in principle, to study other methods of untraditional diagnostics and can be used as an independent research method of organism functioning peculiarities that require long-term regular measuring.

**KEY WORDS:** untraditional diagnostics methods, nails lunulae, weekly rhythm, human functional asymmetry

УДК: 618-083:512.3

## ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ УГРОЖАЕМЫХ СОСТОЯНИЙ ПЛОДА: МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМЫ

*И.В. Лахно*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

## РЕЗЮМЕ

Представлена матричная модель внутренних взаимодействий в рамках системы мать-плацента-плод, на основании которой проанализированы существующие диагностические и терапевтические подходы при фетоплацентарной недостаточности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** система мать-плацента-плод, фетоплацентарная недостаточность, математическое моделирование, диагностика и лечение

Современная перинатология обладает большим арсеналом диагностических методов и терапевтических препаратов, способствующих ранней диагностике и эффективной терапии различной патологии внутриутробного плода [4,5,7,9,12]. При этом спектр возможностей постоянно расширяется благодаря постоянному поиску ученых в этой области. Большинство пациенток из группы высокого риска вынашивают беременность в условиях “непрерывного стационара”. Стремление к наиболее бережному родоразрешению привело к значительному возрастанию уровня абдоминального родоразрешения в странах СНГ [9]. Однако, несмотря на это, отсутствует тенденция к уменьшению гипоксических повреждений логической защиты фетального аллографта в процессе гестации, участия в материнско-плодовом кровообращении до индуцирующего и регулирующего влияния на родовой акт. Несмотря на функционально-анатомическую определенность плаценты, ее невозможно рассматривать как обособленную морфофункциональную единицу ввиду неразрывной связи с материнским и плодовым организмом. Оказывая различное влияние на организм матери и плод, плацента чутко реагирует на любое па-

центральной нервной системы плода, нередко приводящих к стойкой инвалидизации [2,7,13]. Учитывая неблагоприятные условия жизни населения Украины, крайне низкую рождаемость, что согласно прогнозу ООН уже через два столетия приведет к нашему вымиранию, разработка и систематизация пренатальных методов коррекции внутриутробного страдания плода имеет значение задачи первоочередной важности [2,11].

Плацента человека является уникальным органом, возникающим и претерпевающим определенные стадии своего развития во время беременности. Функции ее многообразны: от синтеза и депонирования веществ, необходимых для нормального роста плода, иммунологическое состояние в рамках единой системы [1,3,4, 6,12,13].

Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения наводят на мысль о том, что реакции плодов на экстренные воздействия во многом определяются функциями провизорных органов, в частности, ворсинчатого хориона [1,7]. Плацента обладает способностью к развитию компенсаторных изменений, адаптационных процессов, реализующих “выравнивание” раз-

личного рода отклонений в системе мать-плацента-плод. Ворсинки хориона имеют прямое отношение к развитию и дифференцировке практически всех жизненно важных систем плода, определяя уровень адаптивных процессов каждой конкретной функциональной системы в зависимости от срока развития. Связь между организмом матери и плодом осуществляется в основном через плацентарный барьер, поэтому состояние синцитиотрофобласта, соединительно-тканной стромы ворсин и фетальных сосудов обеспечивает трофику плода, в полной мере его гомеостаз. С материнской стороны критериями морфологической взаимосвязи могут служить спиральные артериолы эндометрия в области плацентарной площадки, отчасти характеристика межворсинчатого фибриноида, а в части случаев и показатели морфологии матки [1,7,12]. Таким образом, для формирования оптимальных условий, необходимых для нормального развития плода, обязательным является взаимное содружественно-положительное влияние всех звеньев системы мать-плацента-плод.

В последние десятилетия в медицинской науке все большее значение приобретают методы математического моделирования. Создание моделей преследует две основные цели: прогнозирование патологии на основе представлений о любых процессах в биологиче-

ских системах как автоколебаниях, вызванных локальными неустойчивостями, а также выяснение влияний различных видов воздействий в рамках любой системы с учетом последствий [6,10].

Жизнедеятельность внутриутробного плода определяется взаимодействием трех подсистем: мать-плацента, плацента-плод и мать-плод, что можно представить в виде следующей матрицы взаимодействий [8]:

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}$$

Диагональ матрицы:

$a_{11}$  – подсистема мать-плацента;

$a_{22}$  – подсистема плацента-плод;

$a_{33}$  – подсистема мать-плод.

Выше диагонали матрицы расположены члены системы, определяющие прямое воздействие “вход-выход”:  $a_{12}$ ,  $a_{13}$ ,  $a_{23}$ . Ниже диагонали находятся члены матрицы, определяющие обратные воздействия по типу “выход-вход”:  $a_{21}$ ,  $a_{31}$ ,  $a_{32}$ .

Взаимодействие между членами матрицы можно представить следующей структурной схемой, изображенной на рисунке 1, которая обозначает прямые и обратные связи в системе мать-плацента-плод.

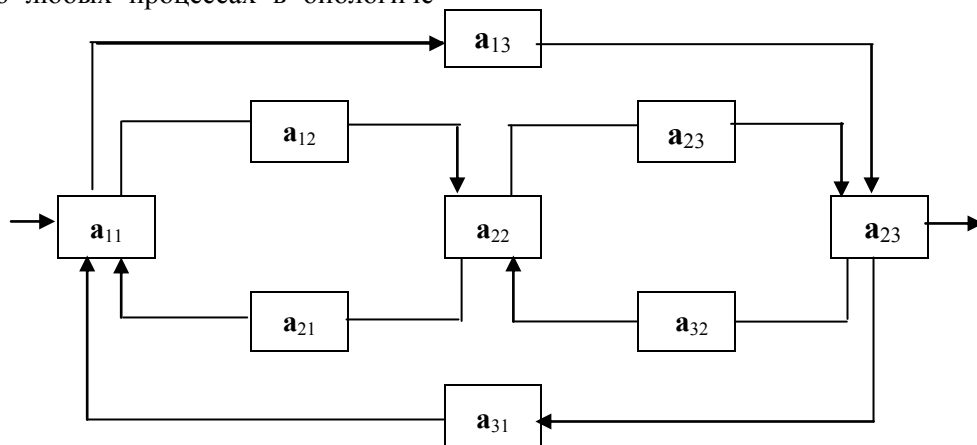


Рис. 1. Матричная модель взаимодействий в системе мать-плацента-плод

Данная модель позволяет следующим образом систематизировать существующие диагностические мероприятия при фетоплацентарной недостаточности:

1. Диагностические методы, позволяющие судить о функциональном состоянии отдельных звеньев системы мать-плацента-плод, без учета их взаимосвязей. Среди них: ультразвуковая плацентография и

биометрия, кардиотокография и компьютерная интервалография сердечной деятельности плода, амниоцентез и амниоскопия, рН-метрия крови плода, полученной из предлежащей части плода во время родов и т.д.

2. Методы, описывающие состояние подсистемы плацента-плод. Примером является изучение биофизического профиля плода

по Vintzileos et al. [7].

3. Методы, учитывающие взаимосвязи в системе мать-плацента-плод. Гемодинамические характеристики взаимодействия в этой системе и функциональное состояние ее отдельных звеньев на современном уровне можно исследовать с помощью ультразвуковой доплерографии.

Из вышеизложенного следует, что оптимальным методом диагностики в современной перинатологии являются ультразвуковая доплерография, применение которой позволяет избрать правильную лечебную тактику при фетоплацентарной недостаточности, а также определить срок и способ родоразрешения.

Терапия фетоплацентарной недостаточности преследует следующие цели: улучшение маточно-плацентарного кровообращения, метаболических процессов, функции гормонопродуцирующих систем фетоплацентарного комплекса и ликвидация иммунологического дисбаланса в подсистеме мать-плод [4,7]. Рассматривая применяемые акушерами методы лечения с позиций представленной модели (рис. 1) следует высказать следующие замечания:

1. Вазоактивные препараты (трентал, курантил, партусистен), которые улучшают маточно-плацентарный кровоток, могут вызывать ухудшение гемодинамических процессов в организме матери (по типу “обкрадывания”), а также повышение артериального давления, тахикардию у плода.
2. Лечение поздних гестозов, частой спутницей которых является фетоплацентарная недостаточность, требует проведения гипо-

тензивной терапии. Однако ухудшение маточно-плацентарного кровообращения, в данном случае являющееся закономерным результатом, вызывает необходимость дополнительного назначения мембранопротекторов (эссенциале) и препаратов, улучшающих тканевое дыхание в организме плода (цитомак, пирацетам) на фоне его гемодинамической изоляции.

3. Иммуотропная терапия, повышающая толерантность материнского организма к фетальному аллографту, отрицательно сказывается на состоянии его общей иммунологической реактивности.
4. Наиболее оправданным следует считать применение препаратов, улучшающих гемодинамику и метаболизм во всех звеньях системы мать-плацента-плод. Этим требованиям удовлетворяет нейрометаболическое средство инстенон.
5. Широкое внедрение препаратов метаболического действия из натурального сырья (солкосерил, актовегин, “Липин”) позволит повысить эффективность прямых и обратных связей в системе мать-плацента-плод в соответствии с принципом “информационной избыточности”.

Изложенные в этой статье выводы демонстрируют возможности использования математического моделирования в акушерстве, что позволит в недалеком будущем создать новую методологическую базу в рамках концепции оптимальной медицины. Это послужит дальнейшему совершенствованию диагностики и патогенетической терапии угрожаемых состояний плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.М., Чернуха Е.А., Ежова Л.С. и др. Структурные и гистохимические изменения плаценты при спонтанных и индуцированных родах у первобеременных // Акушерство и гинекология. 1996. №3. С.27–32.
2. Венцовский Б.М. Проблемы материнства и детства // Медицина Украины. 1995. № 1. С. 9–10.
3. Грищенко В.И., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Плацента человека как источник получения тканевых лекарств: опыт и перспективы их применения в акушерско-гинекологической практике // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. 1999. № 2. С. 59–63.
4. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Совершенствование диагностики и патогенетической терапии перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. 1990. № 10. С. 3–6.
5. Макаров И.О., Сидорова И.С., Кузнецов М.И., Зотова Н.В. Об интерпретации кардиотокограмм во время беременности при фетоплацентарной не 92 аточности // Акушерство и гинекология. 1997. №2. С. 23–27.
6. Математическое моделирование в акушерстве и гинекологии: Сб. научн. трудов / Под ред. Чайки В.К., Могилевкиной И.А. Донецк: Здоров'я. 1994. 102 С.
7. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В., Шевченко О.И. Фетоплацентарная недостаточность: Учебное пособие для студентов, интернов и врачей. Харьков: ХГМУ. 1999. 45 С.
8. Петров Б.Н. Избранные труды. Том 1. Теория автоматического управления. М.:Наука.1983. 432 С.
9. Сидорова И.С., Макаров И.О. Акушерские факторы гипоксических повреждени плода и тактика родоразрешения // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1995. Т. 40. № 3. С. 23–25.
10. Хакен Г. Синергетика: Иерархии неустойчивостей в саморегулирующихся системах и устройствах / Пер. с англ. под ред. Климонтовича Ю.Л. М.:Мир. 1985. 432 С.

11. Report of the International Conference on Population and Development. N.-Y.: United Nations Publications, 1995. 193 P.
12. The human placenta: a guide for clinicians and scientists / Ed. by Redman C.W.G., Sargent J.L. and Starkey P. Oxford: Boston: Blackwell Scientific Publications. 1993. 598 P.
13. Uzan S. General obstetrics in 1995: the successful application of the most conventional clinical concept to evaluation of the most recent innovation [editorial] // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1995. V. 7. №6. P. 415-416.

## **ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКИ ЗАГРОЗЛИВИХ СТАНІВ ПЛОДУ: МАТЕМАТИЧНИЙ АСПЕКТ ПРОБЛЕМИ**

*I.V. Lakhno*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Подана модель внутрішніх взаємодій у рамках системи мати-плацента-плід, на підставі якої проаналізовані існуючі діагностичні та терапевтичні підходи при фетоплацентарній недостатності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** система мати-плацента-плід, фетоплацентарна недостатність, математичне моделювання, діагностика та лікування

## **THE WAYS OF THREATENED FETAL STATUS DIAGNOSTICS AND TREATMENT OPTIMIZATION: MATHEMATICAL ASPECT OF THE PROBLEM**

*I.V. Lakhno*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The article presents a matrix model of internal links in the system of mother-placenta-fetus. The existing diagnostic and therapeutic approaches of the fetoplacental insufficiency treatment were analyzed on its basis.

**KEY WORDS:** system of mother-placenta-fetus, fetoplacental insufficiency, mathematical modelling, diagnostics and treatment

*УДК: 616.1/4.:036..22*

## **FREQUENCY FEATURES OF CHRONIC NON-TUMORAL SIALADEN DISEASES OF THE POPULATION OF THE KHARKOV REGION**

*I.G. Lesovaya*

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

---

### **SUMMARY**

The information on frequency of chronic non-tumoral sialaden diseases of various groups of the population of the Kharkov region, according to the archive data of the specialized clinic of the Kharkov Medical Postgraduate Academy is submitted in this work.

**KEY WORDS:** not tumoral diseases, sialadens, prevalence, category of the population

### **INTRODUCTION**

Chronic not tumoral diseases of sialadens: the sialadenites, sialoses and defeats of sialadens at a set of Sjogren sindrom – are difficult in diagnostics and treatment. On the data of the literature

these pathological processes meet from 2,9 up to 7% among total of diseases of maxillo-facial area. The authors specify a plenty of the forms, for each of which the parentage remains not determined. The variety of diseases of sialadens causes also large volumes of methods of research, at

which the picture of illness is mainly detailed. In this direction are concentrated the most part of works on a considered problem [2,3,4,5]. There is a necessity for search of essentially new ways of research, as the detailed elaboration of knowledge about features of separate diseases does not give essential progress. The similar analysis is necessary and consequently, that the mass researches were executed already enough for a long time. The earlier received data on prevalence of diseases are based on local inspections, which results are difficultly comparable. Specifications also demand. Besides the published results concern regions of Russia. Especially important this work is represented in conditions of constantly varying social and ecological conditions.

The purpose of the given research is the statistical analysis of large homogeneous file on prevalence of diseases sialadens of Ferri lactases among various categories of the population in the Kharkov region of Ukraine.

## **MATERIALS AND METHODS**

For the analysis the data on the patients with not tumoral diseases of sialadens are used which passed treatment with 1989 for 1998 in clinic of maxillo-facial surgery of medical academies post-diplom of education of Kharkov. Quantity of the patients given which analyzed, has made 837 men. The databanks contained the following parameters: a sex, age, date of entering (month), duration of stay in a hospital, diagnosis at entering and extract. For an estimation of changes of parameters on years and check of fastness of researched features of a case rate, each bank was broken on two. Thus, were analyzed and the data 2 independent databanks were compared which further we shall designate for brevity as X1 – given for the Kharkov clinic with 1989 for 1993 inclusive (370 patients), and X2 – given with 1994 for 1998 (467 patients). For an estimation of prevalence of diseases of sialadens among all diseases maxillo-facial area the data on total of the patients in the specialized branch of the mentioned above clinic are used also. At researches took into account: general number of the patients-data do not allow unequivocally to specify, this difference by the real reasons is caused or reflects incompleteness of the data.

The quantity of the men and women with chronic not tumoral diseases of sialadens has appeared in a file X2 above, than in a file X1. The parity considerably changes, submitting the strict law suffices: than the above general level of disease, the more it wide-spreads among the women. This law illustrates a fig. 1. The curve for the men

N, (or quantity falling ill); frequency of diseases-F (or case rate), i.e. number of the patients come on some number of the inhabitants in unit of time. All meanings F are given at the rate of on 100000 inhabitants per one year. It is necessary to note, that the account F causes the certain difficulties that the Kharkov clinic is regional. In clinic the patients from cities, area and other areas act. On the given parameters it is possible to judge a case rate of all Kharkov region. The basic part of the patients is necessary on urban and regional (village) polyclinics of area, therefore account is carried spent, proceeding from quantity of the inhabitants of the Kharkov area.

As distribution of the inhabitants on a sex and age stable enough, such uncertainty could not considerably affect meanings F, considered for separate age groups and separately for the men and women. The data on a population and its frame are taken from demographic year-books for the appropriate years at first USSR, then - Ukraine. At research of age features all accounts are carried spent for 5-year's age intervals (0-4, 5-9, 10-14 etc.), appropriate to the accepted division on age in demographic year-books. The statistical data processing was made by criteria Student [1].

## **RESULTS AND DISCUSSION**

In the table the general items of information on frequency of diseases of sialadens in the Kharkov region are submitted. Their general quantity stably enough also changes no more than in 1,4 times and per different years can differ in 3 times from change of frequency all of diseases maxillo-facial area. The densities of not tumoral Ferri lactases of pathologies sialodens makes 2,9% among of diseases maxillo-facial area. At comparison of the data for separate years, of a pathology maxillo-facial area and the chronic not tumoral diseases of sialadens change independently from each other and can concern to different nosological groups.

The quantity of diseases changed with the tendency to decrease in 1990-1994. However, in X2 a file the frequency has increased. The available passes in regular more intervals, than for the women. In result, at a low level of a case rate quantity of the patients of the men, in 1,5-2 times are more, than women. Then, as at a high case rate - approximately in 1,5 times of the men it is less. Also it is necessary to note, that the prevalence of disease among the men is regularly higher, than among the women.

There is a seasonal repeatability in maximums of a case rate. In a fig. 2 the distribution of quan-

tity of diseases on months for all volume of the data is given. The winter maximum is clearly shown which has two peaks - in the beginning and end of winter, that, probably, is connected to a continental climate and approach of the strongest frosts in these periods. It is marked as well a

springing and summer maximum. The autumn maximum of a case rate is brightly expressed. In first half of year the case rate among the women is regularly higher, than among the men, in second half of year – on the contrary.

Table

The general items of information on frequency of not tumoral diseases of sialadens

Years	Kharkov region				
	Stomat. diseases	Diseases Sialadens			In % to stomat.diseases
		all	men	women	
1998	2895	48	27	21	1,7
1990	3047	103	57	46	3,4
1991	2970	92	40	52	2,3
1992	3095	69	46	23	2,2
1993	3060	58	31	27	1,9
<b>X1</b>		<b>370</b>	<b>201</b>	<b>169</b>	<b>2,3</b>
1994	3194	76	40	36	2,4
1995	2783	99	52	47	3,4
1996	2582	97	51	46	3,8
1997	2254	93	49	44	4,1
1998	2845	102	54	48	3,6
<b>X2</b>		<b>467</b>	<b>246</b>	<b>221</b>	<b>3,5</b>

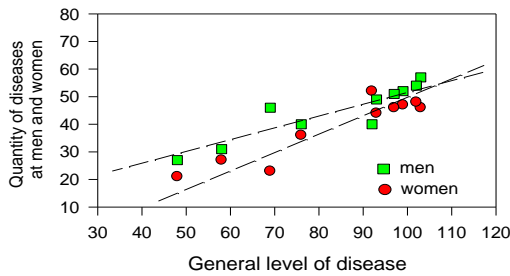


Fig. 1. Quantity of sialadens diseases at the men and women according to the general number of diseases

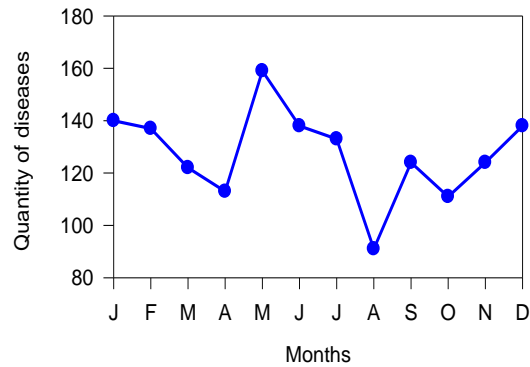


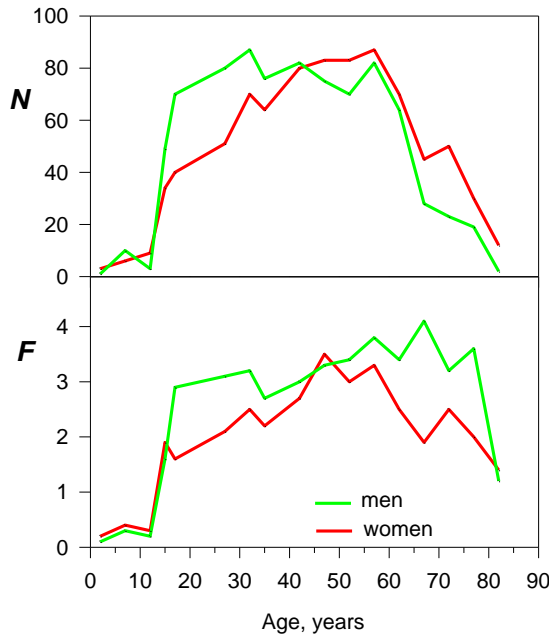
Fig. 2. Seasonal changes in quantity of sialadens diseases

In distribution of diseases on age, on a background of the constantly present fluctuations are observed replicating from one year by year of law. Total of diseases in different age (on 5-year's intervals) is submitted in a fig. 3 (above) and, in account on 100000 men per year of the given age category – in a fig. 3 (below). First of all, it is necessary to pay attention that the sharp decrease of number of diseases after 60 years is connected not to disappearance of the reasons of disease, and with decrease of the population of the given age category. Exacter comparison of a case rate on the average and advanced age represents the certain difficulties in view of small quantity of the people of elderly age, therefore for 75 and more than years should be surveyed the received

data as estimated. For the adult population, on each age interval at the men and women it is necessary 2-4 cases of disease per one year. The case rate in any age has made on 100000 men – 42 cases at the men and 35 – at the women. Steadiest are the following age features of disease. Till 15 years of disease are individual. Exception make 1995 and especially 1998, on which all cases of disease in children's age, including till 10 years have practically. At the men the case rate sharply grows after 20 years and remains approximately at one level up to deep old age. For age 20-35, 50-60 and 70-80 case rates are a little bit higher, than other years. At the women the augmentation of a case rate with age occurs in regular more intervals and reach the maximal meanings in 45-60 years.

Steady augmentation of a case rate in 15 - 20 and 70-75 years also is. In young age, till 40 years, the diseases of sialadens at the men meet regularly more often, than at the women, for age more than 40 years – on the contrary (see fig. 3 above). If to take into account, that with age the quantity of the

men decreases much faster, than women, the case rate at the men is higher in any age, except for 45-55 years (see fig. 3 below). If to compare the data for separate years, it appears, that the parity of a case rate among the men and women even is steadier, than general age features.



**Fig. 3.** Age features in sialadens diseases: N - general number of the patients; F - frequency of diseases

The duration of treatment is approximately peer for all four files. Last years the insignificant tendency to decrease of duration of stay in a hospital is marked. On the average, 37% of the patients were in a hospital no more than 8 day, 46% – from 9 about 16 day, 11% – from 17 about 24 day and 6% – 25 and more (up to 35) day. The long stay in a hospital, in a peer measure frequently, meets at the patients of both floors and different age groups. Some augmentation of this parameter is marked only for cases of the maximal case rate. This implies, that the augmentation of number of diseases is accompanied by intensi-

is marked augmentation of quantity of the patients with the given pathology.

2. The quantity of the men and women with diseases of sialadens is peer. The parity considerably changes on years and files, - than above general level of disease, the more it wide-spreads among the women. In the Kharkov region the prevalence of disease among the men is regularly higher, than among the women.

fying of gravity of disease.

### CONCLUSIONS

1. Frequency of chronic not tumoral pathologies of sialadens per different years variously. Maxillo-facial area of disease and the diseases of sialadens change independently from each other. The share of diseases of sialadens among maxillo-facial area of diseases has made 2,9% in the Kharkov region, that differs from the known data a little. In last the decade
2. The comparative data for separate years, specify, that the parity of a case rate among the men and women is steadier, than general age features.
3. There is a seasonal repeatability in an exacerbation. The winter, spring and summer maximums of a case rate are clearly shown. And, the winter maximum is split on two peaks. In first half of year the case rate among the wom-

en is regularly higher, than among the men, in second half of year - on the contrary.

4. The age laws of a case rate are expressed. In children's age the not tumoral diseases si-alodens of Ferri lactases are individual. After 20 years a case rate among the men sharply grows and remains approximately at one level up to deep old age. At the women the augmentation of a case rate with age occurs in regular more intervals and reach the maximal meanings in 45-60 years. In any age the case rate at the men is higher, except for 45-55 years. In elderly age the decrease of a case rate is con-

nected to decrease of the population of the given age category. For the adult population, on each age interval at the men and women it is necessary 2-4 cases of disease per one year.

5. It is marked the tendency to reduction of terms of stay in a hospital in a peer measure at the patients of both floors and different age. Some augmentation of this parameter is marked only for cases of the maximal case rate. The augmentation of frequency of diseases is accompanied also by intensifying of gravity of disease.

## REFERENCES

2. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.:Наука. 1967. 284 С.
3. Заболевания и повреждения слюнных желез. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В., Морозов А.Н. М.: Медицина. 1987. 240 С.
4. Солнцев А.М., Колесов В.С., Колесова Н.А. Заболевания слюнных желез. К.:Здоров'я. 1991. 312 С.
5. Семенченко Г. И., Коваленко А.Ф. Классификация воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний слюнных желез. // Хирургическая и ортопедическая стоматология. 1979. № 9. С. 6-12.
6. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. К.:ООО "Червона Рута – Турс". 1998. Т. II. 388 С.

## ОСОБЛИВОСТІ ЧАСТОТИ ХРОНІЧНИХ НЕПУХЛИННИХ ЗАХВО-РЮВАНЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

*І. Г. Лісова*

Харківська медична академія післядипломної освіти

---

### РЕЗЮМЕ

У роботі подано інформацію про частоту хронічних непухлинних захворювань слинних залоз серед різних груп населення Харківського регіону за даними архіву спеціалізованої клініки Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** непухлинні захворювання, слинні залози, розповсюдження, категорії населення

## ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ ХРОНИЧЕСКИХ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА

*И.Г. Лесовая*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

---

### РЕЗЮМЕ

В работе представлена информация о частоте хронических неопухолевых заболеваний слюнных желез среди различных групп населения Харьковского реги <sup>97</sup> по данным архива специализированной клиники Харьковской медицинской академии последипломног <sup>97</sup> зования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неопухолевые заболвания, слюнные железы, распространенность, категории населения





УДК: 616.97

## TREATMENT OF PREGNANT WOMEN INFECTED WITH SYPHILIS WITH INTRAVENOUS PENICILLIN G: PHARMACOKINETICAL AND CLINICAL STUDY

*G.I. Mavrov, T.V. Goubenko*

Research & Development Institute of Dermatology and Venereology,  
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

### SUMMARY

Treatment of pregnant women infected with syphilis with intravenous infusions of penicillin G (2 million units every 12 hours) favors higher concentration of penicillin in blood serum (31 vs. 6-11 mkg/ml) and lower frequency and intensity of adverse effects (2.5 vs. 5.6%) in comparison with intramuscularly injections of benzyl penicillin (0.5–1.0 million units every 3 hours). Penicillin G favored a faster regress of clinical manifestations of syphilis (4-12 vs. 7-17 days) earlier obtaining negative results of serologic tests, more favorable outcomes of pregnancy if compared to group of patients who received benzyl penicillin. Thus, penicillin G is quite an effective medicine for treatment of pregnant women infected with syphilis.

**KEY WORDS:** syphilis, pregnancy, treatment, penicillin G, pharmacokinetics, and clinics

### INTRODUCTION

The problem of syphilitic infection in pregnant women has become pressing in Eastern Europe and in Ukraine recently [1,2,3]. Inadequate and untimely treatment contributes to the risk of congenital syphilis in their children [3,4]. Treatment syphilis in Ukraine is strictly determined by special Guidelines [5]. Existing methods of treating pregnant women infected with syphilis have considerable drawbacks like, for example, the necessity of administering penicillin eight times every 24 hours, which contributes to growing sensitization of the mother's and fetus's organisms [6]. That is why it has become absolutely necessary to develop new methods of specific therapy for syphilitic infection in pregnant women with application of a new generation of preparations from penicillin family. The aim of the present work was to devise a new method of treatment of pregnant women infected with syphilis with penicillin G taking into consideration clinic, serologic features of the disease and pharmacotherapeutic features of this medicine.

### MATERIALS AND METHODS

153 pregnant women (aged 16-45) infected with syphilis were observed and treated from 1996 till 1999. An independent «Ethic committee

**Group 2 (72 patients)** was administered to in 98 tramuscular injections of 1,000,000 units of sodium salt of benzylpenicillin every 3 hours without night breaks.

of the Health Ministry of Ukraine» approved the trial. Informed, written consent had been obtained from all the patients before they participated in the study. The 153 women were divided into 3 groups according to the type of therapy they were administered to.

**Group 1 (40 patients)** was administered to penicillin G and benzatinpenicillin. Penicillin G (crystalline, sodium salt) was administered intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours. Half an hour before the first injection in penicillin G, an intramuscular injection on prednisolone (30 ng) was administered to the patients. The period of treatment was equal 10 days in case of primary syphilis; to 12 day in case of secondary and early latent syphilis if the patient had been infected for less than 6 months; to 14 days in case of secondary and early latent syphilis if the patient had been infected for more than 6 months. In case of late latent, and latent non-confirmed syphilis (when the duration of infection was unknown) the treatment consisted of 2 periods (each of them lasted 14 days). The second period of treatment was carried out 3-4 weeks after the first one. Irrespective of the form of syphilis, one intramuscular injection of 2,400,000 units of benzatinpenicillin G was administered (1,200,000 units into each buttock) to the patients 12 hours after the last penicillin G injection.

**Group 3 (41 patients)** was with intramuscular injections of 500,000 units of benzylpenicillin every 3 hours without night breaks.

According to the direction of the Health Ministry of Ukraine Guidelines [5], and depend-

ing from the form of syphilis, the main course of treatment in Groups 2 and 3 lasted 12 days in cases of primary syphilis, 14 days in cases of fresh secondary syphilis, 18 days in cases of secondary recurrent syphilis, 18 days in cases of early latent syphilis. In cases, of late latent syphilis 2 courses of 18 days each were administered with an interval of 1.5 months.

Concentration of penicillin in blood serum was determined with the help of the method of high performance liquid chromatography. The samples for the investigations were prepared, extracted and purified according to *Boatto G.* and his co-authors and modified in our laboratory [7]. The concentrating cartridge DIAPACK C16 and BECKMAN chromatograph with the CENAPON SCX C18 4x18 frame were used at the wavelength of 230 nm. The results were treated with the help of the PC program SYSTEM GOLD HPLC-P/ACE. The following pharmacokinetical values were determined: Cmax – the maximum concentration in blood serum; Tmax – the time of gaining the maximum concentration; Cm – the average concentration in blood serum within the period of observation; T1/2 – the half-life period, i.e. the time within which the concentration drops by 2 times; areas under curves (AUC), i.e. the surface of areas under curves of dependence of the concentration from time. The weight dose of the administered matter was calculated proceed-

ing from the fact that 1 acting unit of penicillin (of penicillin G) contains 0,5988 mkg of active matter.

The statistic treatment of the results was carried out with the help of the standard software package of Microsoft Office'97. Mean values in samples were compared with the help of *Student's t-test, nonparametric sign-test, Craskell-Wolles H-test, median test, and Freedman rank sum* [8]. Quantitative evaluation of achieving of negative results of serologic tests (negativation) was carried out with the application of *Kaplan-Meier* statistical analysis. The calculations were done with the help of SPSS 9.0 computer program. The reliability level was estimated as equal to 95%.

## RESULTS AND DISCUSSION

The distribution of the patients according to their age, term of pregnancy at which the patient was treated, associated pathology, syphilis diagnosis structure and results of serologic tests before treatment are represented in Table 1. The three groups of patients did not differ in a significant way according to their clinical and epidemiological features. This fact lets us compare the treatment results of each group with the results of the other groups.

**Table 1**  
Distribution of patients according to age, term of pregnancy, associated pathology, diagnosis and results of serologic tests before treatment

Features	Groups*			Total (n=153)
	1 (n=40)	2 (n=72)	3 (n=41)	
Mean age (years)	22,9	22,8	23,4	23,0
Mean term of pregnancy (weeks)	22,8	19,4	20,4	20,9
Obstetric pathology (%)	18 (45%)	43 (60%)	12 (29%)	73 (48%)
Gynecologic pathology (%)	17 (43%)	23 (32%)	7 (17%)	47 (31%)
Associated pathology (%)	30 (76%)	47 (65%)	25 (61%)	102 (67%)
Primary syphilis (%)	1 (2,5%)	3 (4%)	0 (0%)	4 (3%)
Secondary syphilis (%)	6 (15%)	16 (22%)	7 (17%)	29 (19%)
Latent early syphilis (%)	27 (68%)	44 (61%)	25 (61%)	96 (63%)
Latent late syphilis (%)	6 (15%)	9 (12,5%)	9 (22%)	24 (16%)
Mean geometric titers of CFT• antibodies	1:12,0	1:13,1	1:10,9	1:12,0

\* The three groups of patients did not differ statistically for all features (P>0,05)  
• Complement fixation test

Penicillin concentration was determined in blood serum of 15 pregnant women infected with syphilis at the term of pregnancy of 25-30 weeks (5 patients from each group). Blood was taken 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 48 hours after the beginning of treatment. The average value of penicillin concentration in blood serum in the compared group is represented on Fig. 1. According to Fig.1, in case of intravenous injection of penicillin G a high concentration of penicillin in blood serum is

gained within 0.5-1 hour after the injection. This concentration is 3 times as high as in case of intramuscular injection of 1 million units of penicillin and 5 times as high as in case of administering 500,000 units. This concentration exceeds the necessary minimal level (0.2 mkg/ml or 0.3-0.4 units/ml) by 100 times [6,9]. Fast generation of high penicillin concentration in blood serum is essential for saturation of tissues (and first of all of nerve tissues) with penicillin and for penetra-

tion of its therapeutic concentrations through the placental barrier. A relatively high penicillin concentration was preserved for 12 hours in Group 1. By the following infusion it was equal to 5 mkg/ml on the average and exceeded the necessary minimal level by 20-30 times. In group 2 penicillin concentration was equal to 3.5 mkg/ml on the average by the time of the following injection (in three hours) and exceeded the necessary minimal level by 15 times. In group 3 penicillin concentration was lower and equal to 2 mkg/ml, but still it was sufficient. It exceeded the necessary minimal level by 10 times.

The major pharmacokinetical parameters (the mean values for the compared groups) of determining penicillin concentration in blood of pa-

tients from Groups 1, 2, 3 are represented in Table 2. The maximum penicillin concentration in blood serum (irrespective of time of its generation) in Group 1 was 3 times as high as it was in Group 2 and 5 times as high as it was in group 3. The average penicillin concentration in blood serum within the observation period (48 hours) differed as well. In Group 1 it was 2.4 times as high as in Group 2 and 4 times as high as in Group 3. The half-reduction period for penicillin G (in case of intravenous injection of 2 million units) lasted for approximately 3 hours, while for benzyl penicillin it lasted for 1.5 hours. In case of treatment method №.1 the surface of areas under the curve 'concentration-time' exceeded the AUC in method №.2 by 2.4 times and in method №3 by 4.1.

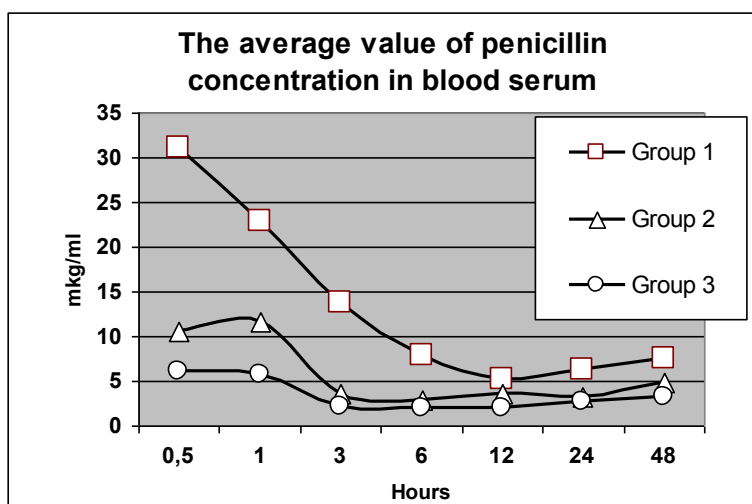


Fig. 1. The average value of penicillin concentration (mkg/ml) in blood serum in the compared groups. **Group 1** - Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours; **group 2** - benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours; **group 3** - benzyl penicillin intramuscularly, 0.5 million units, every 3 hours

**Table 2**  
The major pharmacokinetical parameters (the mean values for the compared groups 1, 2, 3)

Pharmacokinetical parameters	Group 1 Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours	Group 2 Benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours	Group 3 Benzyl penicillin intramuscularly, 0.5 million units, every 3 hours
Cmax – maximum concentration in blood serum (mkg/ml)	31,0	11,6	6,1
Cm –the mean concentration in blood serum (mkg/ml)	13,2±3,8	5,6±1,4	3,3±0,7
T1/2 – half-life period (hours)	3,1	1,2	1,4
AUC - Areas under curves (mkg/ml) * hour	92,3	38,9	22,8

Thus, a high level of penicillin concentration in blood serum is generated by means of treating pregnant women infected with syphilis with intravenous infusions of penicillin G. Its necessary level is preserved within 12 hours. The obtained

data demonstrate satisfactory efficiency of all the three investigated methods. However, method №.1 is preferable because a higher level of saturation of tissues with penicillin is gained with fewer injections a day.

The following features were compared in order to give clinical evaluation of the investigated methods: tolerance of treatment (toxic and allergic effects, exacerbation reaction of Yarish-Lukashevich-Herksheimer), immediate results of treatment – dynamics of reduction of skin and mucous rash within the period of treatment; distant results (dynamics) of negativation of the standard complex of serologic tests and the outcome of pregnancy and labours both for the mother and the foetus.

Apart from clinical effectiveness, tolerance of treatment is an essential factor determining the choice of treatment tactics. This is particularly important for treatment of pregnant women because their organisms are especially sensitive to toxic and allergic drug effects. We understand the notion of tolerance of treatment as both patients' subjective feelings and objective manifestations

of adverse tests to a medicine. The data on tolerance of the three compared methods are summarized in Table 3.

Adverse tests connected with allergic and toxic effects of the medicines as well as exacerbation tests were less frequent and intensive in case of the first method than in the second and third ones. In Group 1 the highly purified preparation of penicillin – penicillin G – was administered intravenously. Before the beginning of treatment an intramuscular injection of prednisolone (30 mg) was administered to the patients 0.5 hour before the first injection of penicillin G. It is assumed that these two factors would favour the tolerance of treatment for the patients from Group 1.

A comparison of regress terms for siphylids was carried out for patients infected with active forms of syphilis in the observed cases (Table 4).

**Table 3**

**Adverse allergic and toxic effects of the medicines and exacerbation reaction (the number of cases and the percent for the compared groups 1,2,3)**

Adverse reactions*	Group 1 Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours		Group 2 Benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours		Group 3 Benzyl penicillin intramuscularly, 0,5 million units, every 3 hours	
	№	%	№	%	№	%
<b>Allergic and toxic effects:</b> General weakness, headache, urticary & nodular rash, itch of genitalia, pain in the bottom of a abdomen, palpitation	1	2,5	4	5,6	3	7,3
<b>Herxheimer reaction:</b> Temperature rise (up to 39C), chilling, general weakness, headache, exacerbation of roseola	7	17,5	21	29,2	11	26,8

\* For all refctions Group 1 differed statistically Groups 2 and 3 (P<0,05)

**Table 4**

**A comparison of regress terms for syphilis (the mean values for the compared groups 1,2,3).**

Clinical fatures*	Group 1 Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours	Group 2 Benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours	Group 3 Benzyl penicillin intramuscularly, 0,5 million units, every 3 hours
Hard chancres	7,0±1,2	10,5±3,2	10,5±1,6
Lymphadenitis	12,0±3,1	15,3±2,2	17,5±1,8
Papules	57,0±2,1	13,2±1,6	16,7±2,5
Roseolae	4,5±0,	7,5±2,5	7,0±0,0

\* For all features Groups 1 differed statistically from Groups 2 and 3 (P<0,05).

Hard chancres in the main Group 1 were absorbed upon average 3-4 days earlier than in Groups of comparison 2 and 3; lymphadenitis was over 3-6 days earlier; roseola was over 2 day;

Thus, intravenous injections of 2,000,000 units of penicillin G every 12 hours favoured a faster regress of clinical manifestations of early syphilis in pregnant women in comparison with

earlier. Papules were absorbed upon the average 4 days earlier.

administering 500,000 and 1,000,000 units of benzylpenicillin intramuscularly every 3 hours.

Kaplan-Meier analysis seems to be the most reliable for statistical evaluation of treatment ef-

fectiveness within the compared groups on the basis of analyzing the time necessary for recovery (in this case, for receiving negative results of serologic tests). The data on the negatization of serologic tests are summarized in Table 5. 3 months after the treatment the results of Wassermann test were negative in Group 1 about 1.8 times more often than in Group 2 and 3.8 times more often than in Group 3 (27.5%, 15.5% and 7.3% respectively). The hazard ratio that reflects the number of negative results within the groups 3 months after the treatment is equal to **1.9** for Groups 1 (0.3216) and 2 (0.1683), while for Groups 1 (0.3216) and 3 (0.076) it is equal to **4.2**. In 6 months of observation the frequency of gaining negative results of Wassermann test differed in the following way: by 1.7 times between Groups 1 and 2, and by 2.2 times between Groups 1 and 3. The hazard ratio was equal to **2.1** and **2.7** re-

spectively. 9 months later the number of negative results in Group 1 was 1.3 times bigger than in Group 2, and 1.7 times higher than in Group 3.

The hazard ratio was equal to **1.5** and **2.3** respectively. 12 months later the number of negative results between Groups 1 and 2 and 1 and 3 did not essentially differ – by 4-5%. The hazard ratio was not significant either and equaled **1.3** and **1.2**. Consequently, by the end of the observation period the differences as to the frequency of negative results of Wassermann test become practically leveled. *Breslow* and *Tarone-Ware* statistical tests (which are designed to determine differences in distribution of gained negative results of Wassermann test depending on the treatment factor) have demonstrated that the differences between the compared groups are reliable (B=8.67, P=0.0131, TW=7.46; P=0.024).

**Table 5**

**The data on the negatization of serologic tests, each 3 months within 1 year of observations (analysis Kaplan-Meier)**

Month	Group 1 Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours			Group 2 Benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours			Group 3- Benzyl penicillin intramuscularly, 0,5 million units, every 3 hours		
	№	%±p%	H <sub>z</sub>	№	%±p%	H <sub>z</sub>	№	%±p%	H <sub>z</sub>
<b>Wassermann test</b>									
<b>3</b>	11	27,5±0,7	0,3216	11	15,5±0,4	0,1683	3	7,3±0,4	0,076
<b>6</b>	23	57,5±0,8	0,8557	24	33,8±0,6	0,4125	11	26,8±0,7	0,3124
<b>9</b>	27	67,5±0,7	1,1239	38	53,5±0,6	0,7662	16	39,0±0,8	0,4947
<b>12</b>	35	87,5±0,5	2,0794	58	81,7±0,5	1,6977	34	82,9±0,6	1,7677
<b>Micro test of precipitation</b>									
<b>3</b>	12	30,0±0,7	0,3567	9	12,7±0,4	0,1356	3	7,3±0,4	0,076
<b>6</b>	21	52,5±0,8	0,7444	22	31,0±0,6	0,3709	13	31,7±0,7	0,3814
<b>9</b>	24	60,0±0,5	0,9163	36	50,2±0,6	0,7073	18	43,9±0,8	0,5781
<b>12</b>	37	92,5±0,4	2,5903	63	88,7±0,4	2,1832	29	70,7±0,7	1,2287

1 - Amount of patients, in witch serologic tests has become negativ to the given term

2 - Percentage of patientes, in which serologic tests has become negativ to the given term ± standard error

3 - Hazard coefficient reflects a degree negative tests to the given term

The analysis of negatization of results of micro test of precipitation has demonstrated in general the same situation (Table 5). Three months after the treatment negative results of micro test of precipitation were gained in Group 1 2.4 times as often as in Group 2, and 4.1 times as often as in Group 3 (30.0%, 12.7% and 7.3% respectively). The hazard ratio that reflects the number of negative results within the groups 3 months after the treatment was equal to **2.6** for Groups 1 (0.3567) and 2 (0.1356) and to **4.7** for Groups 1 (0.3567) and 3 (0.076). In 6 months of observation the frequency of gaining negative results of micro test of precipitation in Groups 1 and 3 were still noticeable (it was 1.3 higher in Group 1 than in Group 2), while the hazard ratio was equal to 2.1.

micro test of precipitation differed in the following way: by 1.7 times between both Groups 1 and 2, and Groups 1 and 3. Thus, the hazard ratio was equal to **2.0**. 9 months later the number of negative results of micro test of precipitation in Group 1 was 1.2 times bigger than in Group 2, and 1.4 times higher than in Group 3. The hazard ratio was equal to **1.3** and **1.6** respectively. 12 months later the number of negative results between Groups 1 and 2, 1 and 3 did not essentially differ – by 3.8%. The hazard ratio was not significant either and equaled **1.2**. By the end of the observation period (12 months after the treatment) the differences as to the frequency of negative results of micro test of precipitation in Groups 1 and 3 were still noticeable (it was 1.3 higher in Group 1 than in Group 2), while the hazard ratio was equal to 2.1.

The statistical *Breslow* test has demonstrated that the differences between the compared groups as to distribution of negative results are reliable (B=6.48, P=0.0392). *Taron-Ware* test has demonstrated that differences in distribution of negative

results of micro test of precipitation according to the administered treatment approach the credibility level of 95% (TW=5.42; P=0.0665).

Thus, negative results of the standard complex of serologic tests in case of the patients who received penicillin G are obtained earlier than in case of the patients who were administered to benzylpenicillin sodium salt. Especially essential

discrepancies take place within the first 6 months following the treatment period. This gives evidence to the fact that the offered method of treatment favours obtaining negative results earlier.

The efficiency of treatment was evaluated according to outcomes of pregnancy in the 3 compared groups (Table 6).

**Table 6**

**Outcomes of pregnancy in the three compared groups**

Outcome	Group 1		Group 2		Group 3	
	Penicillin G intravenously twice a day, 2 million units every 12 hours		Benzyl penicillin intramuscularly, 1 million units, every 3 hours		Benzyl penicillin intramuscularly, 0,5 million units, every 3 hours	
	№	%	№	%	№	%
Labours*	26	65,0	39	54,2	17	41,5
Abortion	9	22,5	18	25,0	14	34,1
Induced labours**	0	0	3	4,2	2	4,9
Stillborn	2	5,0	8	11,1	5	12,2
Unknown	3	7,5	4	5,6	3	7,3

\* Group 1 differed statistically from Group 3 (P<0,05).

\*\* Group 1 differed statistically from Group 2 and 3 (P<0,05).

Labours were the outcome of pregnancy for a higher percentage of patients in Group 1 than in Groups 2 and 3. The differences as to this rate between Groups 1 and 3 are reliable (t=2.14; P=0.0357). The difference as to the percentage of induced labours was also reliable between Groups 1 and 2 (t=2.094; P=0.0385) and between Groups 1 and 3 (t=2.007; P=0.0482). Stillborn was observed in 4.9±3.4% cases in Group 3 and was not observed in Groups 1 and 2.

Thus, the outcomes of pregnancy in the group of patients who were administered to 2 million units of penicillin G every 12 hours are more favourable than for the patients from Groups 2 and 3 who received benzylpenicillin.

**CONCLUSION**

The examination of immediate and late results of treatment administered to 153 pregnant women infected with syphilis according to the method of treatment has proved that:

- treatment of pregnant women infected with syphilis with intravenous infusions of penicillin G favours high concentration of penicillin in blood serum; penicillin G penetrates into tissues easily and is preserved in them for a long time;

nected with allergic and toxic medicine effect as well as of Yarish-Lukashevich-Herksheimer test in case of administering penicillin G in combination with 30 mg of prednisolone were lower than in case of administering benzylpenicillin;

- intravenous infusion of penicillin G favoured a faster regress of clinical manifestations of syphilis in pregnant women infected with syphilis if compared to administering benzylpenicillin;
- negative results of the standard complex of serologic tests in case of the patients who received penicillin G are obtained earlier than in case of the patients who were administered to benzylpenicillin;
- the outcomes of pregnancy in the group of patients who were administered to penicillin G are more favourable than for the patients from who received benzylpenicillin.

Thus, the obtained data give evidence to the fact that application of penicillin G as a specific antisyphilitic medicine is quite an effective method of treatment of pregnant women infected with syphilis

- frequency and intensity of adverse tests con-

**REFERENCES**

1. Drusin LM. Syphilis makes a comeback. // *Int. J. STD. AIDS.* 1996. V. 7. P. 378-382.
2. Калюжна ЛД. Захворювання, що передаються статевим шляхом, в Україні. // *Український медичний альманах (Луганськ)* 1999. № 2(1) (Додаток) С. 17-18.

3. Кияшко ГП. Сифіліс та вагітність. // Педіатрія, акушерство та гінекологія (ПАГ). 1998. V. 3. P. 123-130.
4. Дерев'яно ЛА. Аналіз захворюваності на уроджений сифіліс в Україні. // Журнал дерматології і венерології (Харьков) 2000. №1(9). С. 76-79.
5. Інструкція по лікуванню та профілактиці сифілісу і гонореї: Міністерство охорони здоров'я України. К., 1995. 48 С.
6. Борисенко КК, Лосева ОК, Доля ОВ: К вопросу о лечении сифилиса у беременных. ЗППП (Москва) 1997. № 5. С. 58-60.
7. Boatto G., Cerri R., Pau A. Et al. Monitoring of benzylpenicillin in ovine milk by HPLC // J. Pharmaceutic. Biomed. Anal. 1997. V. 17. P. 733-738.
8. Devore, Jay L. Probability and Statistics for Engineering and the Sciences. 4th ed. Wadsworth Publishing, 1995.
9. Беднова ВН, Новолоцкая ТИ, Миконова ТИ. Фармакокинетика пенициллина в эксперименте при изучении солей бензилпенициллина и бициллинов, вводимых изолированно и в сочетании с химотрипсином и лазиксом. // Вестник дерматологии и венерологии. 1991. № 6. С. 26-31.

## **ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИФІЛІС, ПЕНІЦИЛІНОМ G (ВОІСНЕМІЕ)**

*Г.І. Маврів, Т.І. Губенко*

Інститут дерматології і венерології АМН України, м. Харків

---

### **РЕЗЮМЕ**

Метою даної роботи було вивчити ефективність лікування вагітних, хворих сифілісом, пеніциліном G (ВОІСНЕМІЕ) 2 млн. ОД в/в два рази на добу 14 днів. Найближчі і віддалені результати лікування вивчені у 153 хворих у залежності від методу лікування. Показано, що при лікуванні внутрішньовенними інфузіями пеніциліну G (ВОІСНЕМІЕ) у сироватці крові створюється висока концентрація пеніциліну. Частота й інтенсивність алергійних і токсичних побічних реакцій при застосуванні пеніциліну G (ВОІСНЕМІЕ) були нижче, ніж при застосуванні бензилпеніциліну. Спостерігався більш швидкий регрес клінічних проявів сифілісу. Негативація стандартного комплексу серологічних реакцій відбувалася швидше. Результати вагітності більш сприятливі. Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність методу лікування вагітних жінок, хворих сифілісом, використанням пеніциліну G (ВОІСНЕМІЕ) як специфічного протисифілітичного засобу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сифіліс, вагітність, лікування, пеніцилін G, фармакокінетика, клініка

## **ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ, ПЕНИЦИЛЛИНОМ G (ВОІСНЕМІЕ)**

*Г.І. Мавров, Т.І. Губенко*

Інститут дерматології і венерології АМН України, г. Харьков

---

### **РЕЗЮМЕ**

Целью данной работы было изучить эффективность лечения беременных, больных сифилисом, пенициллином G (ВОІСНЕМІЕ) 2 млн. ЕД в/в два раза в сутки 14 дней. Ближайшие и отдаленные результаты лечения изучены у 153 больных в зависимости от метода лечения. Показано, что при лечении внутривенными инфузиями пенициллина G (ВОІСНЕМІЕ) в сыворотке крови создается высокая концентрация пенициллина. Частота и интенсивность аллергических и токсических побочных реакций при применении пенициллина G (ВОІСНЕМІЕ) были ниже, чем при применении бензилпенициллина. Наблюдался более быстрый регресс клинических проявлений сифилиса. Негативация стандартного комплекса серологических реакций происходила быстрее. Исходы беременности более благоприятные. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности метода лечения беременных женщин, больных сифилисом использованием пенициллина G (ВОІСНЕМІЕ) в качестве специфического противосифилитического средства.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сифилис, беременность, лечение, пенициллин G, фармакокинетика, клиника



## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕКАЛЛИКРЕИН-КАЛЛИКРЕИНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ДИФТЕРИЕЙ

*В.П. Малый, А.К. Полукчи, П.В. Нартов*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 90 больных с дифтерией ротоглотки. Установлено, что на протяжении заболевания отмечается активизация прекалликреин-калликреиновой системы. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с тяжёлыми формами, в терапии которых целесообразно использовать ингибиторы протеиназы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дифтерия, прекалликреин-калликреиновая система, калликреин

### ВВЕДЕНИЕ

С конца 90-х наблюдается снижение заболеваемости дифтерией [3]. Однако, проблемы связанные с этой инфекцией, продолжают оставаться актуальными и в настоящее время. Актуальность и социальная значимость данной проблемы определяется в первую очередь частым тяжёлым течением, развитием грозных осложнений, нередко приводящих к летальному исходу [5,8,11]. Эти и многие другие вопросы в настоящее время интенсивно изучаются. Так, в частности, в последние годы накоплено немало сведений о механизмах патогенеза дифтерии и участия в нём различных биологически активных веществ [6,9,11]. Известно, что одной из важнейших медиаторных систем организма человека является прекалликреин-калликреиновая (ПККС). Образующиеся в результате её активации вещества – кинины, характеризуются специфическим и довольно широким спектром биологического действия. Являясь гуморальными медиаторами воспаления, они оказывают избирательное сосудорасширяющее действие на коронарные сосуды, стимулируют обмен веществ в миокарде, усиливая сократительную способность желудочков и предсердий, снижают артериальное давление, повышают проницаемость сосудов [4,13]. Наряду с этим, кинины способны стимулировать синтез простагландинов [13], которые являются универсальными клеточными регуляторами. Активизация ККС установлена при некоторых инфекционных заболеваниях [1,2,12]. Она активируется бактериальными токсинами, комплексом антиген-антитело, протеазами, токсическими метаболитами и рядом других факторов [4,13]. Изучение состояния ПККС у больных дифтерией позволит составить более полное представление о патогенезе заболевания, даст возможность правильно оценить тяжесть заболевания

прогнозировать осложнения, определить адекватную патогенетическую терапию.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 90 больных дифтерией в возрасте от 18 до 62 лет, из них мужчин было 44, женщин – 46. С учётом тяжести больные были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 19 больных с лёгкой, во 2-ю – 24 со среднетяжёлой и в 3-ю – 47 с тяжёлой формами. Тяжесть состояния определялась выраженностью симптомов интоксикации (общая слабость, головная боль, плохой аппетит, тошнота, рвота, повышенная температура тела, бледность кожных покровов) и местных проявлений (отёк подкожной клетчатки шеи, отёк слизистой ротоглотки, распространённость налёта). У всех больных диагноз был подтверждён бактериологически: выделением из ротоглотки токсигенных штаммов коринибактерий.

В сыворотке крови спектрофотометрическим методом [10] определялись показатели активности ПККС – концентрации калликреина (КК) и прекалликреина (ПКК). Полученные результаты выражались в миллиединицах в 1 мл сыворотки крови (Мед/мл). Обследование проводилось в динамике: при поступлении в стационар (период разгара заболевания), после 10 дня пребывания в стационаре (период ранней реконвалесценции) и при выписке (период поздней реконвалесценции). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных исследований ПККС представлен в табл. 1. В периоде разгара заболевания у пациентов с лёгким течением заболевания содержание ПКК было снижено в 3,4 раза, со среднетяжёлым – в 3,6 раза и тяжёлым – 2,7 раза по сравнению со средним показателем полученным в группе здоровых лиц

( $p < 0,05$ ). В последующем, в периоде ранней реконвалесценции отмечено некоторое повышение уровня ПКК в сыворотке крови у пациентов 1 группы, в то время как при более тяжёлых формах заболевания он практически не изменялся. Во всех группах изучаемый показатель был ниже контроля ( $p < 0,05$ ), соответственно в 2,3; 3,5 и 2,7 раза. В указанный период содержание ПКК в крови больных 1 группы было существенно ( $p < 0,05$ ) выше чем у пациентов 2 и 3 групп. Не происходило нормализации показателей ПКК и в периоде поздней реконвалесценции. Однако, если при лёгком течении его уровень в сыворотке крови возрастал и составлял 73% от средних показателей у здоровых лиц, то при среднетяжёлом и тяжёлом течении продолжает оставаться сниженным ( $p < 0,05$ ).

При изучении показателей КК (табл. 2) было установлено, что в период разгара дифтерии его уровень значительно повышался ( $p < 0,05$ ) и прямо зависел от тяжести течения

заболевания. При тяжёлом течении заболевания уровень КК в сыворотке крови увеличился в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой здоровых лиц. У пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением болезни средний показатель был значительно ниже по сравнению с таковым у лиц с тяжёлым ( $p < 0,05$ ) и практически не различался между собой ( $p > 0,05$ ). В периоде ранней реконвалесценции уровень КК в сыворотке крови оставался высоким ( $p < 0,05$ ), при всех формах дифтерии. Наибольшие показатели отмечены у больных 3 группы. Но если у пациентов этой группы изучаемый показатель снижался, то при лёгком и среднетяжёлом течении несколько возрастал. В периоде поздней реконвалесценции во всех изучаемых группах больных отмечена тенденция к снижению в крови концентрации КК. Однако, перед выпиской из стационара показатели КК оставались ещё высокими по сравнению с показателем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1**  
**Уровень ПКК сыворотки крови (Мед/мл) у больных дифтерией в динамике заболевания**

Группы больных	Периоды заболевания		
	Разгара заболевания	Ранней реконвалесценции	Поздней реконвалесценции
1	126,7±24,0 *	187,5±16,0 *	310,5±37,9 *
2	119,6±24,8 *	123,0±18,2 * °	157,9±19,2 * °
3	161,1±13,0 *	155,9±17,5 *	151,9±19,7 * °
<b>Контроль</b>	<b>427,4±17,6</b>		

\* - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий показателей с контролем

° - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий с показателями 1 группы

**Таблица 2**  
**Уровень КК сыворотки крови (Мед/мл) у больных дифтерией в динамике заболевания**

Группы больных	Периоды заболевания		
	Разгара заболевания	Ранней реконвалесценции	Поздней реконвалесценции
1	94,7±11,3 *	99,2±11,5 *	94,5±16,6 *
2	106,9±8,7 *	132,2±16,1 *	120,4±6,4 *
3	168,9±17,8 * ° ▽	162,2±16,2 * °	121,8±9,9 *
<b>Контроль</b>	<b>60,0±4,0</b>		

▽ - достоверность различий показателей между 2 и 3 группами

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что течение дифтерии сопровождается активацией медиаторной системы – ПККС, что выражалось в снижении в сыворотке крови уровня ПКК и повышении КК. Активная протеиназа КК находится в сыворотке крови в виде неактивного предшественника - ПКК. Превращение ПКК в КК является сложным протеолитическим процессом [4]. Исходя из того, что бактериальные токсины способны активировать ПККС [4,13], дифтерийный токсин, вероятно, потенцирует каскад превращений ПКК в КК. Об участии ПККС в патогенезе более тяжёлых форм инфекции свидетельствует умеренная обратная корреляционная связь ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) между показателями ПКК и КК.

Как известно, основными клиническими проявлениями действия кининов в условиях патологии являются артериальная гипотензия, спазм гладкомышечных органов, боль и отёк [4,7]. Отёк слизистой ротоглотки и подкожной клетчатки шеи являются частыми клиническими симптомами дифтерии [8,11]. Отёк развивается в связи с накоплением в интерстициальном пространстве  $Na^+$  и воды, кото-

кад превращений ПКК в КК. Об участии ПККС в патогенезе более тяжёлых форм инфекции свидетельствует умеренная обратная корреляционная связь ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) между показателями ПКК и КК.

Как известно, основными клиническими проявлениями действия кининов в условиях патологии являются артериальная гипотензия, спазм гладкомышечных органов, боль и отёк [4,7]. Отёк слизистой ротоглотки и подкожной клетчатки шеи являются частыми клиническими симптомами дифтерии [8,11]. Отёк

рые в физиологических условиях корректируются эндокринной системой, а так же кининами [4].

Полученные данные о высокой активности КК у больных дифтерией свидетельствует об избыточной концентрации КК и в очаге воспаления, что способствует интенсивному вычлениению кининов из высокомолекулярного кининогена. Это приводит к расширению прекапиллярных артериол и повышению проницаемости стенки капилляров, что в свою очередь, сопровождается экссудацией, снижением онкотического давления в плазме крови, повышением его в межклеточном пространстве, разрыву отдельных межклеточных связей и развитию отёка [7].

Таким образом, активизация ПККС является одним из патогенетических механизмов дифтерии. Эти явления обосновывают применение у больных дифтерией антагонистов КК - ингибиторов протеолитических ферментов (гордокс, контриткал, трасилол и др.).

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных дифтерией отмечается повышение активности калликреин-кининовой системы, которое прямо зависит от тяжести заболевания.
2. В комплексной терапии тяжёлых формах дифтерии целесообразно использовать ингибиторы протеолитических ферментов.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Авдиенко И.Т. Некоторые показатели калликреин-кининовой системы при гематогенно-генерализованных формах менингококковой инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1987. 22 С.
2. Амбалов Ю.М., Левина Л.Д. Изменения калликреин-кининовой системы у больных эритематозной и геморрагической формой рожи // Врач. дело. 1991. № 11. С. 92-95.
3. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Ситенко М.А., Падченко А.Г. Про епідемічну ситуацію в Україні в останні роки // Сучасні інфекції. 2000. № 1. С. 4-12.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и патологии. К:Здоров'я. 1988. 197 С.
5. Возианова Ж.И. Дифтерия: современные аспекты // Лікування та діагностика. 1996. № 3. С. 18-21.
6. Иванова В.В., Родионова О.В. Патогенетические механизмы дифтерийной инфекции у детей // Эпидемиология и инф. болезни. 1997. № 5. С. 33-36.
7. Медведев М.А., Киселёв В.И. Кинины и сердечно-сосудистая система. Новосибирск: Наука. 992. 190 С.
8. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія. Львів: Світ. 1996. 208 С.
9. Нартов П.В. Стан калікреїн-кінінової системи і динаміка перекисного окислення ліпідів у хворих на дифтерію ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К. 1998. 16 С.
10. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощённый метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке крови человека в норме и при патологии // Вопр. мед. химии. 1971. Т. XX. Вып. 6. С. 660-663.
11. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д., Шапошникова А.А., Турьянов А.Х. Дифтерия. М.:Медикас. 1996. 254 С.
12. Швайченко А.А. Показатели калликреин-кининовой системы крови у больных сальмонеллезом и возможности коррекции её нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1990. 20 С.
13. Шенкман Б.З., Андрейчин М.А., Степанов С.А., Богомолова Н.В. Бактериальный токсикоз. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. 1991. 240 С.

## **ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ПРЕКАЛІКРЕЇН-КАЛІКРЕЇНОВОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ**

*В.П. Малий, О.К. Полукчи, П.В. Нартов*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 90 хворих на дифтерію ротоглотки. Встановлено, що на протязі захворювання відбувається активізація прекалікреїн-калікреїнової системи. Найбільші зміни встановлено у хворих на тяжкі форми захворювання, в терапії яких доцільно використовувати інгібітори протеолізу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дифтерія, прекалікреїн-калікреїнова система, калікреїн

## **SOME INDICES OF PREKALLIKREINE-KALLIKREINE BLOOD SYSTEM AND ITS IMPORTANCE FOR DIPHTHERIA PATIENTS**

*V.P. Maly, O.K. Polukchy, P.V. Nartov*  
The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

90 patients with diphtheria of stomatopharynx were examined. It was determined that activation of prekallikreine-kallikreine system took place during the course of disease. Patients with severe forms of the disease, for whose therapy it is necessary to use inhibitors of proteolysis, had the most significant changes.

**KEY WORDS:** diphtheria, prekallikreine-kallikreine system, kallikreine

УДК: 616.71-018.46:612.014.48

## **МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОСТНОМОЗГОВЫХ КЛЕТОК НА ЭТАПАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА У ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ И МИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ**

*Е.А. Романова*  
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Исследована интенсивность метаболизма миелокариоцитов в период с 10-х по 90-е сутки после летального облучения мышей и трансплантации клеток костного мозга *per se*, а также обогащенных тимоцитами. Изучены активность ферментов энергетического обмена и состояние системы перекисное окисление— антиокислительная защита миелокариоцитов. Показано, что на этапе интенсивного восстановления клеточности костного мозга происходит значительное повышение активности ферментов миелокариоцитов. В это же время отмечается активизация процессов ПОЛ, сопровождаясь увеличением антиоксидантных ресурсов, позволяющих эффективно контролировать свободнорадикальное окисление в костномозговых клетках.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метаболизм, костный мозг, трансплантация

### **ВВЕДЕНИЕ**

Характер и полноценность восстановления миело- и лимфопоэза после облучения и миелотрансплантации в существенной степени определяются метаболическими процессами, протекающими в клетках. Особое место в их обеспечении занимают ферменты. От уровня активности ферментных систем зависит интенсивность процессов пролиферации и дифференцировки клеток, способность к реализации свойственных им функций. Учитывая это, целью настоящей работы явилось исследование активности ферментов энергетического обмена и процессов свободнорадикального окисления, интегрально отражающих метаболизм клеток, на этапах восстановления костного мозга облученных животных, защищенных с помощью сингенной миело- и лимфомилотрансплантации.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследования проведены на мышах линии СВА 8-10 недельного возраста массой 20-22 г. Мышей-реципиентов облучали в дозе 9 гр на установке РУМ-17. Костный мозг ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь) и тимоциты ( $20 \times 10^6$  клеток/мышь) вводили внутривенно в первые 24 часа после облучения.

Эксперименты проведены на 2-х группах мышей:

- облученных животных, получивших клетки костного мозга;
- облученных животных, получивших клетки костного мозга и тимоциты.

Клетки костного мозга выделяли путем вымывания из бедренных костей раствором «Гемодез». Тимоциты получали на среде Игла, содержащей 20% сыворотки, путем мягкой гомогенизации органов с последующей филь-



трацией через капроновый фильтр. Клетки отмывали путем двукратного центрифугирования 250 г в течение 10 минут, после чего ресуспендировали в свежем растворе «Гемодез».

Активность гексогеназы (КФ 2.7.1.1), 6-фосфофруктокиназы (КФ 2.7.1.11), пируваткиназы (КФ 2.7.1.40), лактатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.27), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49) определяли при помощи спектрофотометрических методов, в основе которых лежит использование сопряженных систем окисления или восстановления никотинамидных коферментов [1]. Конечные концентрации компонентов реакционных смесей были следующими:

- для определения активности гексокиназы – 5.10-4М глюкозы, 1.10-3М АТФ, 5.10-4М  $MgCl_2$ , 5.10-4М НАДФ+, 0,3 МЕ глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- для определения активности 6-фосфофруктокиназы – 7.10-4М фруктозо-6-фосфата, 1.10-3М АТФ, 1.10-3М  $MgCl_2$ , 5.10-5М НАДФ, 7.10-3М цистеина, 0,3 МЕ фруктозобисфосфатальдозазы, 0,3 МЕ триозофосфатизомеразы, 0,3 МЕ глицерол – 3-фосфатдегидрогеназы (НАДФ+);
- для определения активности пируваткиназы – 1.10-3М фосфоенолпирувата, 1.10-2М КСl, 5.10-3М  $MgCl_2$ , 1.10-3М АДФ, 5.10-5М НАДН, 0,3 МЕ лактатдегидрогеназы;
- для определения активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы – 1.10-3М глюкозо-6-фосфата, 5.10-4М НАДФ+, 5.10-3М  $MgSO_4$ ;
- для определения активности лактатдегидрогеназы – 1.10-3М пирувата натрия, 5.10-5М НАДН, 3.10-3М  $MgCl_2$ ;
- для определения активности НАДФ-изоцитратдегидрогеназы – 5.10-4М НАДФ+, 1.10-3М  $MgSO_4$ , 1,5.10-3М DL-изоцитрата.

Содержание первичных продуктов ПОЛ-диеновых (ДК), триеновых (ТК), оксодиеновых (ОДК) и тетраеновых конъюгатов, которые являются в данном случае продуктами окислительной деструкции полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с различным количеством двойных связей в молекуле, определяли электрофотометрически [2]; содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (МДА) – колориметрически [3]. Содержание витамина А, каротина, витамина Е и его метаболитов: димеров токоферола (ОТФ) и токоферилхинона (ТФХК), определяли спектрофотометрически. Содержание данных веществ пересчитывали по коэффициентам молярной экстинции: для

ДК – 27 000  $M^{-1} \times cm^{-1}$ ; для ТК- 43 400; для ОДК– 22 000; для ретинола – 52 480; для каротина – 2 580; для токоферола – 3 170; для ОТФ-8 600  $M^{-1} \times cm^{-1}$  [4]. Общую антиокислительную активность (АОА) определяли в модели термического автоокисления метилолеата в присутствии изучаемых образцов [5].

Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения динамики восстановления количественных показателей костного мозга облученных реципиентов нами было установлено, что общая клеточность органа у животных, получивших миелотрансплантат, восстанавливается к 30-м пострадиационным суткам, тогда как у реципиентов лимфомиелотрансплантата этот показатель нормализуется уже к 20-м суткам.

Наши исследования метаболической активности клеток костного мозга после облучения и миелотрансплантации показали, что она отличается волнообразным характером. Выявленная закономерность касалась всех изученных ферментов и была присуща животным и 1-ой, и 2-ой группы (Табл.1.) Так, с 5-х по 15-е посттрансплантационные сутки в 1-й и 2-й группах животных наблюдалась пониженная, по сравнению с показателями нормальных взрослых животных, ферментативная активность в миелокариоцитах. С 20-х по 30-е сутки во 2-й группе животных и с 20-х по 45-е сутки в 1-й группе активность ферментов энергетического обмена в клетках костного мозга возрастала, превышая показатели нормы. В последующие сроки скорость ферментативных реакций у животных 2-й группы стабилизировалась на уровне нормы взрослых особей и сохранялась такой до конца периода исследования (90-х суток), а у животных 1-й группы вновь испытывала некоторое снижение, нормализуясь лишь к 90-м посттрансплантационным суткам.

Полученные данные свидетельствуют о том, что энергетический метаболизм костномозговых клеток на начальных этапах восстановления миелопоза характеризуется низкой активностью, свойственной незрелым клеткам, тогда как во время периода интенсивного восстановления клеточности органа он приобретает признаки постнатального гемопоэза, демонстрируя достоверную активизацию ферментных систем миелокариоцитов. Добавление тимоцитов к миелотрансплантату оказывает

стимулирующий эффект на интенсивность ферментативных процессов в период восстановления клеточности костного мозга и стабилизирующее влияние на метаболизм клеток – после завершения этого периода.

В результате исследования процессов ПОЛ в клетках костного мозга после облучения и миелотрансплантации установлено, что восстановление клеточности органа и гемопоэза протекает на фоне их некоторой активизации, что наблюдается у 2-й группы реципиентов вплоть до 30-х суток после трансплантации, а у 1-й группы – до 45-х, нося при этом более выраженный характер (Табл.2). Так, у животных 1-й группы в этот период наблюдалось повышение уровня ОДК в 1,6-2,2 раз, тетраенов – в 1,8-2,8 раз, а также некоторое повышение содержания ДК, ТК и МДА. У животных 2-й группы отмечалось повышение содержания ОДК в 1,3-1,7 раз, тетраенов – в 1,3-2,0 раз, заметного роста уровня других продуктов ПОЛ не наблюдалось.

Параллельно этому процессу в 1-й и 2-й группах происходило достоверное увеличение уровня активных метаболитов токоферола: димеров токоферола – в 1,4-1,8 раз и 1,5-2,0

раз, токоферилхинона – в 1,3-1,9 и 1,4-2,0 раз соответственно (Табл.3.). Следует заметить, что наблюдаемая активизация процессов ПОЛ на этапах восстановления миелопоэза как в 1-й, так и во 2-й группе животных происходит в пределах физиологической нормы и сопровождается превалирующим усилением функционирования редокс-системы витамина Е, что обеспечивает увеличение общей антиоксидантной активности клеток костного мозга. Ресурсов АО системы миелокарицитов в этих условиях достаточно для эффективного контроля ПОЛ.

Таким образом, из полученных нами данных можно заключить, что после облучения и миелотрансплантации процессы энергетического метаболизма в клетках костного мозга нормализуются позднее, чем происходит восстановление клеточности органа. При этом восстановление их у реципиентов миелокарицитов *per se* и в комбинации с тимоцитами имеет одинаковые закономерности с преимуществом во времени нормализации показателей метаболизма у животных, получивших лимфомииелотрансплантат.

Таблица 1

**Активность ферментов энергетического обмена в клетках костного мозга животных после облучения и трансплантации миелокарицитов *per se* (1) и миелокарицитов в сочетании с тимоцитами (2)**

Сутки после трансплантации	Группы животных	Гексокиназа	6-фосфофруктокиназа	Пируваткиназа	Лактатдегидрогеназа	Изоцитратдегидрогеназа	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
5	1	10,6 ± 0,5*	91,1 ± 5,2*	21,4 ± 1,2*	60,7 ± 3,1*	4,1 ± 0,2*	28,3 ± 1,2*
	2	12,3 ± 0,6***	118,8 ± 5,6***	27,5 ± 1,4***	69,2 ± 3,2***	4,9 ± 0,3***	35,6 ± 1,4***
10	1	11,9 ± 0,6*	100,6 ± 5,4*	29,6 ± 1,5*	66,1 ± 3,4*	5,0 ± 0,3*	39,6 ± 1,5*
	2	14,9 ± 0,7***	128,4 ± 6,3***	34,3 ± 1,7***	71,5 ± 3,5*	5,7 ± 0,3***	44,9 ± 1,7***
15	1	17,0 ± 0,8*	129,7 ± 6,7*	33,9 ± 1,6*	70,1 ± 3,4*	5,6 ± 0,3*	43,7 ± 1,8*
	2	17,5 ± 0,8*	135,9 ± 6,8*	37,7 ± 1,9***	73,0 ± 3,5*	6,0 ± 0,4*	50,4 ± 1,9***
20	1	23,4 ± 1,2*	178,6 ± 8,9*	49,7 ± 2,5*	89,2 ± 4,0*	7,6 ± 0,3*	62,7 ± 2,2*
	2	24,2 ± 1,2*	189,2 ± 8,6*	50,9 ± 2,5*	95,4 ± 4,5*	7,9 ± 0,4*	64,1 ± 2,2*
30	1	23,9 ± 1,2*	190,1 ± 8,8*	51,6 ± 2,6*	91,3 ± 4,3*	7,5 ± 0,3*	63,9 ± 2,2*
	2	24,1 ± 1,2*	190,6 ± 8,8*	49,9 ± 2,5*	90,6 ± 4,3*	7,7 ± 0,4*	64,0 ± 2,2*
45	1	22,8 ± 1,0*	179,6 ± 8,5*	49,2 ± 2,5*	89,2 ± 4,0*	7,5 ± 0,3*	62,5 ± 2,1*
	2	20,3 ± 1,0**	162,5 ± 7,9**	46,9 ± 2,4*	86,3 ± 4,0*	6,8 ± 0,3**	59,1 ± 2,0*
60	1	17,4 ± 0,8*	140,4 ± 7,0*	37,6 ± 1,9*	77,3 ± 3,7*	6,2 ± 0,3*	53,1 ± 2,0*
	2	20,1 ± 1,0**	156,9 ± 7,6**	43,0 ± 2,2**	83,4 ± 3,9*	6,9 ± 0,3**	57,0 ± 2,0*
75	1	17,5 ± 0,8*	140,1 ± 7,0*	38,7 ± 1,9*	78,4 ± 3,5*	6,4 ± 0,3*	53,5 ± 2,0*
	2	19,5 ± 0,9**	158,6 ± 7,2**	43,4 ± 2,2**	81,9 ± 3,9*	6,8 ± 0,3*	57,7 ± 2,0*
90	1	18,8 ± 0,9*	150,9 ± 7,6*	41,5 ± 2,1*	79,1 ± 3,9*	6,7 ± 0,3*	55,9 ± 2,0*
	2	19,2 ± 0,9*	153,8 ± 7,4*	43,0 ± 2,3*	81,7 ± 3,9*	6,9 ± 0,3*	57,6 ± 1,9*
Норма		19,3 ± 0,9	157,4 ± 7,6	43,6 ± 2,3	81,0 ± 3,9	6,9 ± 0,3	57,6 ± 1,8

1. Активность гексокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы выражали в нмоль НАДФ+/мин×мг белка; 6-фосфофруктокиназы, пируваткиназы, лактатдегидрогеназы – в нмоль НАДН/мин×мг белка

2. \* - достоверность различий показателей по сравнению с нормой (p<0,05)

\*\* - достоверность различий показателей у животных группы 2 по сравнению с показателями у животных группы 1 (p<0,05)

**Таблица 2**

**Интенсивность ПОЛ и общей АОА в костном мозге облученных животных после трансплантации миелокарицитов *per se* (1) и в комбинации с тимоцитами (2)**

Сутки после трансплантации	Группы животных	Показатели					
		ДК	ТК	ОДК	Тетраены	МДА	АОА
10	1	0,038±0,004	0,023±0,003	0,068±0,007*	1,44±0,15*	0,27±0,03	0,50±0,06*
	2	0,037±0,004	0,022±0,003	0,057±0,006*	1,15±0,12***	0,26±0,03	0,56±0,06*
20	1	0,041±0,005	0,024±0,003	0,083±0,009*	2,01±0,22*	0,30±0,03*	0,88±0,09*
	2	0,039±0,005	0,022±0,003	0,064±0,007***	1,45±0,15***	0,28±0,03	1,13±0,12***
30	1	0,039±0,005	0,022±0,003	0,072±0,008*	1,51±0,16*	0,28±0,03	1,01±0,11*
	2	0,035±0,004	0,020±0,003	0,049±0,005***	0,94±0,10***	0,27±0,03	1,19±0,12*
45	1	0,037±0,004	0,020±0,003	0,061±0,007*	1,29±0,13*	0,26±0,03	0,93±0,11*
	2	0,034±0,004	0,020±0,003	0,046±0,005**	0,83±0,09**	0,24±0,03	0,90±0,11*
60	1	0,037±0,004	0,019±0,003	0,045±0,005	0,86±0,09	0,26±0,03	0,57±0,07*
	2	0,034±0,004	0,019±0,003	0,040±0,004	0,80±0,09	0,24±0,03	0,62±0,07*
75	1	0,033±0,004	0,020±0,003	0,041±0,005	0,81±0,09	0,23±0,02	0,52±0,06
	2	0,032±0,004	0,019±0,003	0,041±0,004	0,71±0,08	0,23±0,02	0,53±0,06
90	1	0,033±0,004	0,019±0,002	0,039±0,004	0,75±0,08	0,24±0,02	0,47±0,05
	2	0,033±0,003	0,019±0,002	0,038±0,004	0,73±0,08	0,23±0,02	0,46±0,05
Норма		0,032±0,003	0,019±0,002	0,038±0,004	0,72±0,07	0,23±0,02	0,44±0,04

1. ДК-диеновые, ТК- триеновые, ОДК- оксидиеновые, тетраены-тетраеновые конъюгаты ПОЛ, МДА- малоновый диальдегид, АОА- общая антиоксидантная активность.
2. Количество тетраенов выражено в единицах Д/мл; АОА- в относительных единицах, остальные параметры – в мкмоль/мл.
3. \* - достоверность различий показателей по сравнению с нормой (p<0,05);  
\*\* - достоверность различий показателей у животных группы 2 по сравнению с показателями у животных группы 1 (p<0,05).

**Таблица 3**

**Содержание жирорастворимых витаминов и метаболитов токоферола в костном мозге облученных животных после трансплантации миелокарицитов *per se* (1) и в комбинации с тимоцитами (2)**

Сутки после трансплантации	Группы животных	Показатели				
		Токоферол	Димеры токоферола	Токоферил-хинон (Д/мл)	Ретинол	Каротин
10	1	0,39 ± 0,05	0,78 ± 0,04*	1,36 ± 0,12*	0,010 ± 0,002	0,37 ± 0,04
	2	0,42 ± 0,05	0,86 ± 0,05***	1,57 ± 0,15*	0,012 ± 0,002	0,38 ± 0,04
20	1	0,44 ± 0,05	0,91 ± 0,05*	1,88 ± 0,19*	0,009 ± 0,002	0,44 ± 0,004
	2	0,46 ± 0,05*	1,02 ± 0,06***	2,10 ± 0,22*	0,010 ± 0,002	0,48 ± 0,004
30	1	0,44 ± 0,05	0,92 ± 0,05*	1,99 ± 0,20*	0,011 ± 0,002	0,44 ± 0,04
	2	0,43 ± 0,05	0,81 ± 0,05***	1,47 ± 0,15***	0,011 ± 0,002	0,49 ± 0,04
45	1	0,43 ± 0,05	0,71 ± 0,04*	1,38 ± 0,14*	0,012 ± 0,002	0,46 ± 0,04
	2	0,42 ± 0,05	0,58 ± 0,03***	1,35 ± 0,14*	0,012 ± 0,002	0,47 ± 0,04
60	1	0,41 ± 0,04	0,61 ± 0,04	1,34 ± 0,14*	0,011 ± 0,002	0,38 ± 0,04
	2	0,38 ± 0,04	0,55 ± 0,03	1,25 ± 0,15	0,012 ± 0,002	0,39 ± 0,04
75	1	0,38 ± 0,04	0,54 ± 0,03	1,27 ± 0,13	0,010 ± 0,002	0,41 ± 0,04
	2	0,36 ± 0,04	0,54 ± 0,03	1,25 ± 0,13	0,011 ± 0,002	0,40 ± 0,04
90	1	0,37 ± 0,04	0,52 ± 0,03	1,07 ± 0,12	0,011 ± 0,002	0,42 ± 0,04
	2	0,36 ± 0,04	0,52 ± 0,03	1,07 ± 0,12	0,010 ± 0,002	0,43 ± 0,04
Норма		0,36 ± 0,04	0,51 ± 0,02	1,05 ± 0,11	0,011 ± 0,002	0,42 ± 0,04

1. Количество веществ выражено в мкмоль/мл.
2. \* - достоверность различий показателей по сравнению с нормой (p<0,05);  
\*\* - достоверность различий показателей у животных группы 2 по сравнению с показателями у животных группы 1 (p<0,05).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астауров Б.Л. Методы биологии развития М.:Наука. 1974. С. 349-350.
2. Powell W.S. Chromatography of Lipids for Biomedicine Research and Clinical Diagnostic. // Amsterdam: Elsev. Sci. Publ. 1987. P. 76-106.
3. Спиричев В.Б., Матусис И.И., Бронштейн Л.М. Экспериментальная витаминология. Минск: Наука и техника. 1979. С. 20-57.
4. Паранич Л.И., Паранич А.В., Василенко Н.М., Бугай Е.В. Действие нитробензола и его хлорпроизводных на некоторые показатели антиокислительного гомеостаза в тканях крыс //Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1993. №10. С. 402-405.
5. Паранич А.В. Кониасо А., Бугай Е.В., Копылов А.В. О роли жирорастворимых витаминов А и Е в профилактике биологических эффектов ионизирующего излучения в различных тканях крыс //Радиобиология. 1992. Т.32. Вып.5. С.743-750.



## **МЕТАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ КІСТКОВОМОЗКОВИХ КЛІТИН НА ЕТАПАХ ВІДНОВЛЕННЯ ГЕМОПОЕЗУ У ТВАРИН ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ ТА МІЄЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ**

*О.А. Романова*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Досліджено інтенсивність метаболізму мієлокаріоцитів у період з 10-ої по 90-у добу після летального опромінення мишей і трансплантації клітин кісткового мозку *per se*, а також збагачених тимоцитами. Вивчено активність ферментів енергетичного обміну та стан системи перекисне окислення — антиокислювальний захист мієлокаріоцитів. Показано, що на етапі інтенсивного відновлення клітинності кісткового мозку відбувається значне підвищення активності ферментів мієлокаріоцитів. Водночас спостерігається активізація процесу ПОЛ, що супроводжується збільшенням антиоксидантних ресурсів, які дозволяють ефективно контролювати вільнорадикальне окислення у кістковомозкових клітинах.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** метаболізм, кістковий мозок, трансплантація

## **THE METABOLIC ACTIVITY OF MEDULLAR CELLS AT STAGES OF HAEMOPOESIS RECOVERING OF THE ANIMALS AFTER IRRADIATION AND MYELOTRANSPLANTATION**

*E.A. Romanova*

The Karazin National University of Kharkov

---

### **SUMMARY**

The intensity of myelocaryocytes metabolism from the tenth day after lethal irradiation of mice till the ninetieth and transplantation of medullar cells was studied. The activity of energetic metabolic enzymes and the state of the lipid peroxidation — antioxidation protection system of myelocaryocytes was investigated. It was shown that a significant activity increase of myelocaryocytes enzymes took place at the stage of medullar cells recovery. At the same time the activation of lipid peroxidation processes is accompanied by an increase of antioxidant resources enabling effective control of free-radical oxidation in medullar cells.

**KEY WORDS:** metabolism, marrow, transplantation

УДК: 616.15 - 089.819:616.411 - 089.87

## **ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ СПЛЕНЭКТОМИЯ КАК МЕТОД ВЫБОРА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

*Е.Д. Хворостов, И.А. Семененко*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

---

### **РЕЗЮМЕ**

В статье проанализированы результаты хирургического лечения 14 пациентов: 12 больных с заболеваниями системы крови, 2 - с непаразитарными кистами селезенки. Кратко освещены вопросы о показаниях к хирургическому лечению гематологических больных и принципах рациональной трансфузионной тактики. Описана и внедрена в практику методика лапароскопической спленэктомии, которая выполняется в хирургическом стационаре Дорожной клинической больницы станции Харьков с июля 2000 года. Проведена сравнительная оценка преимуществ и целесообразности применения лапароскопической методики. Особое внимание уделено установлению показаний к спленэктомии, предоперационной подготовке и ведению послеоперационного периода у гематологических больных. Показано, что спленэктомия у больных

с заболеваниями системы крови относится к операции с повышенным риском, однако альтернативой открытому способу спленэктомии является лапароскопическая спленэктомия, требующая соответствующего опыта хирурга и технического оснащения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** заболевания системы крови, хирургическое лечение, открытая спленэктомия, лапароскопическая спленэктомия

## ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, посвященных лечению гематологических заболеваний важное место отводится спленэктомии. Своеобразие подходов к хирургическому лечению гематологических больных заключается в том, что при оценке показаний и противопоказаний к операции часто учитывают не степень и выраженность поражения селезёнки, а преимущественно патологические изменения состава периферической крови и системы кроветворения, а также иммунного статуса организма.

Показания к спленэктомии можно разделить на 4 группы [1]:

- I – устранение влияния селезёнки на клетки циркулирующей крови (функциональный гиперспленизм) при гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, гемоглобино- и эритроцитопатиях;
- II – устранение большой массы патологического клеточного пула и абдоминального дискомфорта при спленомегалии (анатомический гиперспленизм), сюда входят злокачественные неходжкинские лимфомы, хронический лимфо- и миелолейкоз, миелофиброз;
- III – улучшение гемопоэза ввиду удаления тормозящего влияния селезёнки на кроветворение – при апластической (гипопластической) анемии;
- IV – смешанные показания.

У гематологических больных нередко само оперативное вмешательство представляет повышенный риск, так как применение кортикостероидов и цитостатических препаратов в процессе лечения приводит к нарушению гомеостаза, а наличие анемии, тромбоцитопении ставят исключительные требования к анестезиологическому и реанимационному пособию, диктуют необходимость проведения дифференцированной трансфузионной тактики, которая должна быть основана на данных исследования объёма циркулирующей крови (ОЦК), её компонентов и измерения кровопотери [2, 3, 4, 5, 6].

Результаты спленэктомии при заболеваниях системы крови различны [1, 3]. Число хо-

роших отдалённых исходов приближается к 90% при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и врождённой микросфероцитарной гемолитической анемии, в то же время при приобретённой аутоиммунной гемолитической и гипопластической анемиях эффективность операции колеблется в пределах 60-70%. Значительно улучшается течение болезни и расширяются возможности химиотерапии при лимфомах и хронических формах лейкоза. Число интра- и послеоперационных осложнений колеблется от 20 до 40%, что свидетельствует о трудности и опасности спленэктомии у гематологических больных. В связи с развитием и появлением новых технологий в хирургии, в частности с применением видеосистем и сшивающих аппаратов, альтернативой "открытому" способу спленэктомии стала возможность выполнения спленэктомии лапароскопическим способом.

Целью данной работы явилась оценка преимуществ и целесообразности применения лапароскопической методики у больных с заболеваниями системы крови и непаразитарными кистами селезёнки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 1997 г. по 2000 г. в хирургическом стационаре Дорожной клинической больницы станции Харьков нами было прооперировано 14 пациентов, из них 12 – с заболеваниями системы крови, 2 – с непаразитарной кистой селезёнки. Возраст больных составил от 15 до 62 лет.

Основными нозологическими формами, при которых применялась спленэктомия, были приобретённая аутоиммунная гемолитическая анемия – 2 больных, наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия – 1, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура – 1, апластическая анемия – 2, хронический лимфолейкоз – 1, хронический сублейкемический миелоз – 1, лимфома селезёнки – 2, посттромбофлебитическая спленомегалия – 2. Пациентам с непаразитарной кистой селезёнки в первом случае была выполнена спленэктомия, в другом случае – органосберегающая операция – лапароскопическое наружное дренирование кисты селезёнки.

Показания к спленэктомии были выставле-

ны при тесном контакте с гематологом строго индивидуально в связи с неэффективностью консервативных мероприятий и развитием явлений первичного либо вторичного гиперспленизма. Проводилось тщательное клиническое и лабораторно – инструментальное обследование пациентов, включающее общеклинические методы (расширенный клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, флюорография, ЭКГ), специфические исследования форменных элементов периферической крови (ретикулоцитограмма, эритроцитометрия, выявление дефицита ферментных систем в эритроцитах - проба Бернштейна, определение осмотической резистентности эритроцитов, тромбоцитограмма), исследование клеточного состава костного мозга - стерильная пункция, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Предоперационная подготовка проводилась в строго индивидуальном порядке в зависимости от нозологической формы и включала:

- 1) при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре - увеличение суточной поддерживающей лечебной дозы стероидных гормонов в 2-3 раза за 2-3 дня до операции и в 3-4 раза в день операции при парентеральном введении с последующим постепенным снижением дозы гормонов в зависимости от показателей периферической крови, длительности и дозы ранее применяемой гормонотерапии вплоть до полной отмены; коррекция анемии проводилась при уровне гемоглобина < 80 г/л при помощи трансфузии отмытых эритроцитов;
- 2) при апластической анемии проводилась комплексная подготовка, направленная на стимуляцию кроветворения, купирование гемолитического и геморрагического синдромов, борьбу с анемией и инфекцией. Назначались кортикостероиды в дозе 1-2 мг/кг массы больного в комбинации с анаболическими гормонами либо андрогенами, переливались эритроцитарная масса либо отмытые эритроциты, тромбоцитарная масса;
- 3) при остальных нозологических формах также выполнялась коррекция показателей периферической крови согласно принципам рациональной трансфузионной тактики [2, 6].

Открытая (традиционная) спленэктомия (ТСЭ) выполнялась по общепринятой методике, с поэтапным лигированием связочного аппарата селезёнки и прошиванием сосудистой

ножки, обращая внимание на особо важные этапы операции [1] – обработка коротких сосудов желудочно-селезёночной связки у верхнего полюса селезёнки; отделение задней поверхности от брюшины и забрюшинного пространства; обработка сосудистой ножки без повреждения хвоста поджелудочной железы. Тщательность и надёжность выполнения этих этапов операции во многом зависит от операционного доступа, который при наличии больших размеров селезёнки заключался в верхне-среднесрединной лапаротомии, при неувеличенной селезёнке использовался косой либо поперечный разрез в левом подреберье.

Лапароскопическую спленэктомию (ЛСЭ) мы начали выполнять с июля 2000 года. Для выполнения оперативного вмешательства применяли видеосистему и инструменты фирмы "Karl Storz" (Германия). Технически лапароскопическую спленэктомию мы выполняем следующим образом. Положение пациента на спине с приподнятым головным концом на 10 градусов и косой ротацией стола вправо под углом 30 градусов. Используем 5 троакаров:

- 1) 10 мм (умбиликальный) – для введения оптики;
- 2) 10 мм (в правой мезогастральной области по средней ключичной линии) – для введения инструментов, обеспечивающих захват и отведение желудка в области большой кривизны;
- 3) 10 мм (в левой мезогастральной области) – для введения ретрактора и отведения большого сальника, тракции селезёночно-ободочной связки;
- 4) 10 мм (в левом подреберье по средней ключичной линии) – для введения основных инструментов (диссектора, эндоклипера, ножниц, монополярного коагулятора);
- 5) 5 мм (по средней линии на 4 см ниже мечевидного отростка) – для введения мягкого атравматичного зажима.

Затем, захватывая желудок в области большой кривизны ближе к его дну (порт 2) и делая тракцию за селезёночно-ободочную связку (порт 3), выводим селезёнку из левого поддиафрагмального пространства и производим мобилизацию её нижнего полюса, клипировав и пересекая левую желудочно-сальниковую артерию и короткие желудочные сосуды. Далее после предварительной коагуляции либо в сомнительных случаях клипирования пересекали селезёночно-ободочную и диафрагмально-селезёночную связки, в результате чего селезёнка становилась подвижной, что давало возможность манипулировать на её нож-

ке. При компактной ножке селезёнки и магистральном типе артериального кровоснабжения (в 30% случаев по данным статистики [7,8]) в 4 см от ворот селезёнки вскрывали париетальную брюшину и накладывали на селезёночную артерию 2 клипа, при рассыпном типе (70% [7,8]) – производили поэтапное клипирование и пересечение сосудов на расстоянии 3-10 мм от ворот у верхнего полюса селезёнки, в средней части – 10-15 мм, у нижнего полюса – 15-20 мм [9]. Затем пересекали оставшиеся париетальные спайки и извлекали удалённую селезёнку по частям через микролапаротомный 6 см длиной поперечный разрез в левом подреберье, из которого после тщательного лаважа брюшной полости физиологическим раствором дренировали трубочным дренажем левое поддиафрагмальное пространство в течение 2-3 суток после операции. Во время операции производилось восполнение кровопотери путем трансфузии эритроцитарной массы по показаниям.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили исследование коагулограммы, ежедневно подсчитывали количество тромбоцитов, проводили профилактику геморрагических и тромботических осложнений. При повышении количества тромбоцитов  $>600-800 \times 10^9/\text{л}$  назначали дезагреганты (трентал, курантил), гепарин подкожно 5000 ЕД 2 раза в сутки либо фраксипарин 0,3 мл 1 раз в сутки. Для профилактики острой надпочечниковой недостаточности во время спленэктомии парентерально вводим кортикостероиды в дозе, в 3 раза превышающую среднюю суточную поддерживающую дозу до операции, с последующим переходом на пероральный приём и постепенным снижением принимаемой дозы, вплоть до полной отмены.

После лапароскопических операций больных рано активизировали, с 1-2-х суток переводили на пероральное питание.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы и наш небольшой опыт выполнения лапароскопических вмешательств на селезёнке (3 спленэктомии и 1 наружное дренирование непаразитарной кисты селезёнки) показывает, что при широком спектре нозологических форм гематологических заболеваний и различных размерах удаляемой селезёнки (максимальный размер при ЛСЭ составил 18x12x10 см), данная операция технически выполнима и легче переносится пациентами.

Средняя длительность ЛСЭ составила 160 минут, ТСЭ – 140 минут. При открытой спле-

нэктомии основная часть времени (до 35 %) уходит на доступ и ушивание брюшной полости, отделение увеличенной в ряде случаев в размерах селезёнки (до 30 см максимальный размер) от париетальной брюшины и соседних органов; при ЛСЭ – на мобилизацию селезёнки и работу эндоклипером. В период освоения техники лапароскопического вмешательства продолжительность операции составила 195 минут с тенденцией в последующем, по мере приобретения опыта, к уменьшению до 135 минут. Увеличение длительности операции по сравнению с данными, приводимыми другими авторами [5,8,9], связано также с использованием нами методики с применением эндоклипера, а не эндоскопических сшивающих аппаратов EndoGIA-30 с белой кассетой для сосудистой ткани.

Величина интраоперационной кровопотери при ТСЭ колебалась от 500 до 1000 мл, при ЛСЭ составляла лишь 200-250 мл.

Необходимо отметить, что лапароскопическая спленэктомия у пациентов с заболеваниями системы крови должна проводиться с особой осторожностью и тщательностью, так как самое серьёзное и частое осложнение этой операции – профузное кровотечение – может возникнуть внезапно на любом этапе вмешательства, что приводит к ухудшению видимости в зоне операции и обуславливает порой переход на открытый способ спленэктомии для остановки угрожающего жизни больного кровотечения.

Течение послеоперационного периода у больных, перенесших ЛСЭ, выгодно отличалось от такового у больных после ТСЭ. Пациенты на следующий день после вмешательства активизировались и принимали жидкую пищу.

Среди осложнений, возникших в ближайшем послеоперационном периоде, у больных, перенесших ТСЭ, отмечено: реактивный посттравматический панкреатит – 2 (20%) больных, легочные осложнения – левосторонняя нижнедолевая пневмония у 2 (20%) больных; в группе больных после лапароскопического вмешательства течение послеоперационного периода было гладким, без осложнений.

## ВЫВОДЫ:

1. Спленэктомия у гематологических больных относится к оперативному вмешательству с повышенным риском и большим количеством интра- и послеоперационных осложнений.
2. Методом выбора в хирургическом лечении больных с заболеваниями системы крови

перед открытой операцией является лапароскопическая спленэктомия, которая лишена недостатков, присущих открытому

методу, однако требует соответствующего опыта хирурга и технического оснащения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климанский В.А. Спленэктомия в гематологии: показания, опасности, альтернативы хирургическому вмешательству. // Терапевтический архив. 1991. Т.63. №7. С. 14-18.
2. Епифанов Н.С. Спленэктомия при заболеваниях системы крови: обзор. // Советская медицина. 1990. №4. С. 31-36.
3. Воробьев А.И., Идельсон Л.И., Бутров А.В. и др. Трансфузионная терапия при спленэктомии у больных с заболеваниями системы крови. // Вестник хирургии. 1982. Т. 129. № 10. С. 111-117.
4. Delaitre B., Maignien B. Laparoscopic splenectomy - technical aspects.// Surgical Endoscopy. 1992. V.6. P. 305-308.
5. Пучков К.В., Мартынов М.М., Гаусман В.Я. и др. Открытая или лапароскопическая спленэктомия? // Эндоскопическая хирургия. 1997. Т. 3. № 1. С. 22 - 26.
6. Журавлёв В.А., Фёдоровская Н.А., Шулякова Т.П. Результаты оперативного лечения гематологических больных.// Вестник хирургии. 1982. Т. 129. № 10. С. 107-111.
7. Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота. М., Медицина. 1972. С. 438-439.
8. Пучков К.В., Гаусман Б.Я., Мартынов М.М. Лапароскопическая спленэктомия: преимущества и технические аспекты // Эндоскопическая хирургия. 1997. Т. 3. № 1. 90 С.
9. Веретенников С.И., Крамаров М.В., Островский Н.В. Топографо-анатомические аспекты выбора техники эндоскопической спленэктомии. // Эндоскопическая хирургия. 1997. Т. 3. № 1. С. 53-54.

## ЛАПАРОСКОПІЧНА СПЛЕНЕКТОМІЯ ЯК МЕТОД ВИБОРУ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СИСТЕМИ КРОВІ

*Є.Д. Хворостов, І.А. Семененко*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовані результати хірургічного лікування 14 пацієнтів: 12 хворих із захворюваннями системи крові, 2 – з непаразитарними кістами селезінки. Коротко висвітлені питання про показання до хірургічного лікування гематологічних хворих та принципи раціональної трансфузійної тактики. Було описано та впроваджено у практику методику лапароскопічної спленектомії, яка виконується у хірургічному стаціонарі Дорожньої клінічної лікарні станції Харків з липня 2000 року. Проведена порівняльна оцінка переваги та доцільності використання лапароскопічної методики. Особлива увага приділена встановленню показань до спленектомії, доопераційній підготовці та проведенню післяопераційного періоду у гематологічних хворих. Показано, що спленектомія у хворих з захворюваннями системи крові відноситься до операції з підвищеним ризиком, проте альтернативою відкритому способу спленектомії є лапароскопічна спленектомія, що потребує відповідного досвіду хірурга та технічного оснащення.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** захворювання системи крові, хірургічне лікування, відкрита спленектомія, лапароскопічна спленектомія

## LAPAROSCOPIC SPLENECTOMY AS A METHOD OF CHOICE IN SURGICAL TREATMENT OF BLOOD SYSTEM DISEASE PATIENTS

*E.D. Khvorostov, I.A. Semenenko*

The Karazin National University of Kharkov

### SUMMARY

The results of surgical treatment of 14 patients (12 – with blood system diseases, 2 patients with nonparasitic cysts of spleen) were analyzed in the article. The questions of indications to surgical treatment of blood system disease patients and principles of rational transfusion tactics were considered. The methods of laparoscopic splenectomy, which had been used in the surgical department of Railway clinical hospital of Kharkov since July, 2000, were described and applied in practice. A comparative evaluation of advantages and usage advisability of laparoscopic method use is carried out. Special consideration was given to establishment of indications to splenectomy, preoperative preparation and conducting of postoperative period of. Authors showed, that splenectomy of blood system disease patients related to operation with increased risk, though laparoscopic splenectomy that required corresponding experience of a surgeon and technical equipment, was an alternative to open splenectomy.

**KEY WORDS:** diseases of blood system, surgical treatment, open splenectomy, laparoscopic splenectomy

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

№ 523/2001

**МЕДИЦИНА**

Випуск 2

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Савченко В.М.*

Підг. до друку 2001 р. Формат 70x108/16  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Ум. друк. арк. 11,8. Обл.-вид. арк. 14,7.  
Тираж 200 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

ООО „Стас”. 61002, м. Харків, вул. Дарвіна, 8